



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

Wniosek o objęcie refundacją  
leku **Izamby (denosumab)**  
we wskazaniu:

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz  
u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko  
złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe  
-2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Analiza weryfikacyjna

OTAD.4130.1.2026

Data ukończenia: 18 czerwca 2026 roku.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem EGIS Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** EGIS Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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:** osoba fizyczna.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>2)</sup>.

**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 (nie dotyczy) 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)<sup>2)</sup>.

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

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

<sup>1)</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

<sup>2)</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |                                                                                                                                          |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACP</b>              | American College of Physicians                                                                                                           |
| <b>AE</b>               | analiza ekonomiczna                                                                                                                      |
| <b>AEs</b>              | zdarzenia niepożądane (adverse events)                                                                                                   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                       |
| <b>AKL</b>              | analiza kliniczna                                                                                                                        |
| <b>ALN</b>              | Alendronian                                                                                                                              |
| <b>APD</b>              | Analiza problemu decyzyjnego                                                                                                             |
| <b>AWA</b>              | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                                                            |
| <b>AWB</b>              | analiza wpływu na budżet                                                                                                                 |
| <b>BIS</b>              | Bisfosfoniany doustne                                                                                                                    |
| <b>BKKU</b>             | bliższy koniec kości udowej                                                                                                              |
| <b>BMD</b>              | gęstość mineralna kości                                                                                                                  |
| <b>BTM</b>              | markery obrotu kostnego (bone turnover markers)                                                                                          |
| <b>CADTH</b>            | Canadian Expert Drug Advisory Committee                                                                                                  |
| <b>CDA-AMC</b>          | Canadian Drug Agency                                                                                                                     |
| <b>CHB</b>              | cena hurtowa brutto                                                                                                                      |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                     |
| <b>CI</b>               | przedział ufności (confidence interval)                                                                                                  |
| <b>CrI</b>              | przedział wiarygodności (Credible Interval)                                                                                              |
| <b>CUA</b>              | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)                                                                                     |
| <b>CZN</b>              | cena zbytu netto                                                                                                                         |
| <b>DXA</b>              | dwuwieżkowa absorbcjometria rentgenowska                                                                                                 |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)                                                                                     |
| <b>ESCEO</b>            | The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases                      |
| <b>FAS</b>              | full analysis set                                                                                                                        |
| <b>FDA</b>              | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)                                                                              |
| <b>GUS</b>              | Główny Urząd Statystyczny                                                                                                                |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé                                                                                                                  |
| <b>HR</b>               | iloraz hazardów (hazard ratio)                                                                                                           |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (health technology assessment)                                                                              |
| <b>ICUR</b>             | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)                                                         |
| <b>IMS</b>              | International Menopause Society                                                                                                          |
| <b>IPTW</b>             | metoda inverse probability of treatment weights                                                                                          |
| <b>IQWiG</b>            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                         |
| <b>IRR</b>              | incidence rate ratio                                                                                                                     |
| <b>IS</b>               | Istotne statystycznie                                                                                                                    |
| <b>Komparator</b>       | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                                                         |
| <b>Lek</b>              | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)                            |
| <b>MD</b>               | różnica średnich (mean difference)                                                                                                       |
| <b>MZ</b>               | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                     |
| <b>nd</b>               | nie dotyczy                                                                                                                              |
| <b>NFZ</b>              | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                 |
| <b>NICE</b>             | National Institute for Health and Care Excellence                                                                                        |
| <b>NMA</b>              | metaanaliza sieciowa (z ang. <i>network meta-analysis</i> )                                                                              |
| <b>NNH</b>              | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| <b>NOGG</b>             | National Osteoporosis Guideline Group                                                                                                    |
| <b>OR</b>               | iloraz szans (odds ratio)                                                                                                                |
| <b>PK</b>               | punkt końcowy                                                                                                                            |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PKB</b>                                       | produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PO</b>                                        | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>PSUR</b>                                      | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>QALY</b>                                      | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>RCT</b>                                       | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>RD</b>                                        | różnica ryzyka (risk difference)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>RIS</b>                                       | Ryzedronian                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> | 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)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>    | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| <b>RR</b>                                        | ryzyko względne (relative risk, risk ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RSS</b>                                       | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>RWE</b>                                       | dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Real-World Evidence)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SAEs</b>                                      | Ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious Adverse Events)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>SD</b>                                        | odchylenie standardowe (standard deviation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SEIOMM</b>                                    | Spanish Society for Research in Osteoporosis and Mineral Metabolism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>SERM</b>                                      | selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Technologia</b>                               | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>UCZ</b>                                       | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>URPL</b>                                      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ustawa refundacji</b>                         | o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ustawa świadczeniach</b>                      | o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>WDŚ</b>                                       | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>WLF</b>                                       | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wnioskodawca</b>                              | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>                           | 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 .....                                                         | 5  |
| 1. Informacje o wniosku .....                                             | 7  |
| 2. Kluczowe informacje i wnioski .....                                    | 8  |
| 3. Problem decyzyjny.....                                                 | 14 |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....                                        | 14 |
| 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                              | 14 |
| 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....            | 18 |
| 4. Ocena analizy klinicznej.....                                          | 19 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....          | 19 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....                        | 19 |
| 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ..... | 20 |
| 4.1.1.2. Ocena badań .....                                                | 26 |
| 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników .....                                      | 27 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                   | 29 |
| 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....                                   | 29 |
| 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....                                 | 33 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej.....                                        | 36 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....      | 36 |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....                         | 36 |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                     | 37 |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                       | 38 |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....                                   | 38 |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej .....                                      | 40 |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....                                     | 41 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....               | 43 |
| 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej .....                                   | 44 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....                                    | 45 |
| 6. Ocena analizy wpływu na budżet .....                                   | 46 |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....                | 46 |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....                                      | 46 |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....                                     | 46 |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet .....                                | 47 |
| 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....                                   | 47 |
| 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....                                     | 48 |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....           | 50 |
| 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet .....                               | 50 |

---

|        |                                                     |    |
|--------|-----------------------------------------------------|----|
| 6.3.2. | Obliczenia własne Agencji .....                     | 51 |
| 7.     | Uwagi do zapisu programu lekowego .....             | 52 |
| 8.     | Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....          | 53 |
| 9.     | Warunki objęcia refundacją w innych państwach ..... | 55 |
| 10.    | Źródła .....                                        | 56 |

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.03.2026 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.331.2026.3.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Izamby (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml., GTIN: 08436596260207
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa „231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab”

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK      ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Mabxience Research SL

C/Manuel Pombo Angulo 28

28050 Madrid

Hiszpania

Wnioskodawca

EGIS Polska Sp. z o.o.

17 Stycznia, 45d

02-146, Warszawa

Polska

## 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Izamby (denosumab), we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

Aktualnie lek Izamby (denosumab) jest refundowany z poziomem odpłatności 30%, w ramach wykazu A1 (*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*), we wskazaniach:

- 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.

Niniejsza ocena dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego leku Izamby względem obecnie występujących zapisów. Zniesienie dla leku Izamby kryterium wieku oraz niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania, spowoduje rozszerzenie populacji objętej refundacją i możliwość stosowania denosumabu w ramach 1. linii leczenia osteoporozy. Ponadto wnioskowane rozszerzenie obejmie możliwość stosowania leku Izamby w podgrupie pacjentów poniżej 60 roku życia, w ramach 2. i dalszej linii leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Izamby jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

W ramach zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka zadeklarowano

Ustalona kategoria refundacyjna (lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym), poziom odpłatności (30%) oraz grupa limitowa (istniejąca grupa limitowa „231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab”) nie budzą zastrzeżeń.

W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

**Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Izamby**

| Opakowanie                                               | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF* [PLN] | PO [PLN] | WDŚ [PLN] |
|----------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|
| 60 mg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml.,<br>GTIN: 08436596260207 |           |           |           |            | 30%      |           |

CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

\*kalkulacje przy założeniu, że cena leku Izamby będzie stanowić podstawę limitu finansowania.

### 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.iskoenergetycznych urazów.

Źródło: AWA Evenity

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

Źródło: <https://klasyfikacje.stat.gov.pl>

Według danych NFZ, estymowana liczba osób chorych na osteoporozę w Polsce w roku 2024 wyniosła 2,25 mln osób z czego 1,83 mln (81%) stanowią kobiety.

Źródło: Raport NFZ o zdrowiu Osteoporoza 2013-2024.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych różnicuje wybór leczenia farmakologicznego od oceny ryzyka złamań związanych z osteoporozą. W ramach 1. linii leczenia kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (T score  $\leq -2,5$ ), zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi doustne bisfosfoniany (alendronian i ryzedronian) stanowią najczęściej rekomendowaną opcję terapeutyczną.

Wnioskodawca jako komparator dla leku Izamby wskazał doustne bisfosfoniany (alendronian i ryzedronian).

Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Izamby obejmuje wskazanie refundacyjne dla bisfosfonianów, a leki z tej grupy zalecane są przez wytyczne kliniczne, należy uznać, że alendronian i ryzedronian stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu, prof. dr hab. Jarosława Czubaka, technologie opcjonalne w leczeniu osteoporozy stanowią: alendronian, ryzedronian, ibandronian, kwas zoledronowy, teryparatyd, abaloparatyd, romosozumab. Należy przy tym zaznaczyć, iż ibandronian, teryparatyd oraz abaloparatyd nie są objęte refundacją ze środków publicznych. Z kolei kwas zoledronowy nie jest objęty refundacją we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny. Natomiast romosozumab jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.160. w leczeniu kobiet w wieku od 60 lat z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej, a zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi Głuszko 2022 leczenie z zastosowaniem tego leku jest rekomendowane u kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu, prof. dr hab. Jarosława Czubaka. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zgodnie z opinią eksperta, pacjenci chorujący na osteoporozę, cechujący się wysokim ryzykiem złamań, zwłaszcza po przebytym złamaniu niskoenerygetycznym w lokalizacji głównej, powinni mieć możliwość leczenia denosumabem, nawet jeśli nie mają przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów. Co uzasadnia wysokie ryzyko kolejnych złamań i wysoką śmiertelność wśród tej grupy pacjentów.

Ekspert zwraca również uwagę na problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, jakimi są niewystarczająca systematyczność terapii pacjentów (compliance) w przypadku doustnych bisfosfonianów oraz ograniczona dostępność leków o działaniu anabolicznym, która mogłaby ulec poprawie po pojawieniu się na rynku generycznych preparatów analogów parathormonu.

Ponadto przytaczane przez prof. dr hab. Jarosława Czubaka statystyki wskazują, że odsetek osób, które w okresie 6 miesięcy po złamaniu osteoporotycznym miały wykonane badanie densytometryczne to 3,8%, a odsetek osób, które w tym okresie zrealizowały recepty na leki stosowane w terapii osteoporozy wynosi 2,8%. Co świadczy o znaczącym problemie w zakresie diagnostyki i leczenia osteoporozy.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Analiza skuteczności klinicznej denosumabu w ramach AKL wnioskodawcy została oparta na wynikach jednego badania RCT, sześciu badań RWE, porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanego przez wnioskodawcę oraz wynikach 8 przeglądów systematycznych.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań, skutkujące w przypadku części z nich niepełnym pokryciem z populacją określoną we wnioskowanym rozszerzeniu wskazania refundacyjnego. Ograniczenia dla wnioskowania o skuteczności terapii denosumabem względem komparatorów odnotowano głównie w subpopulacji pacjentów <60 roku życia oraz subpopulacji mężczyzn. Nie przedstawiono natomiast wyników analizy klinicznej w podgrupie pacjentów poniżej 60 roku życia, u których denosumab mógłby zostać zastosowany w ramach 2. i dalszej linii leczenia.

Ponadto ograniczeniem analizy klinicznej jest mała dostępność badań bezpośrednio porównujących denosumab z alendronianem i ryzedronianem oraz ich ograniczenia, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego. Wyniki porównania pośredniego cechują się mniejszą wiarygodnością i należy je interpretować z ostrożnością.

### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN (badanie DIRECT) – populacja kobiet i mężczyzn

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badania RCT wyłącznie dla bezpośredniego porównania skuteczności leczenia denosumabem vs alendronianem. Dodatkowo w badaniu DIRECT pacjenci otrzymywali mniejszą dawkę alendronianu (35 mg/tygodniowo) w stosunku do dawki zalecanej w Polsce (70 mg/tygodniowo), a jego populacja obejmowała wyłącznie pacjentów japońskich, co ograniczona możliwość uogólnienia wyników na populację polską. Ponadto projekt badania zakładał porównanie DEN vs ALN wyłącznie w formie analizy post-hoc. Porównanie DEN vs ALN miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole.

W zakresie punktów końcowych dotyczących złamań, IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla złamań kręgów nowych lub pogorszenia istniejących [HR=0,466 (95%CI: 0,236; 0,923), p=0,0251] oraz nowych złamań kręgów [HR=0,416 (95%CI: 0,180; 0,962), p=0,0344]. Dla punktów końcowych dotyczącego nowych złamań pozakręgowych, zarówno dużych, jak i niedużych nie wykazano IS różnicy dla porównania DEN vs ALN.

Jednym z dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu była zmiana gęstości mineralnej kości (BMD). Większą procentową zmianę BMD dla wszystkich obszarów pomiaru odnotowano w grupie pacjentów stosujących terapię denosumabem względem grupy pacjentów stosujących alendronian. Największą różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano w zakresie procentowej zmiany BMD w ocenie kręgosłupa lędźwiowego [MD=1,60 (95% CI: 0,88; 2,32)].

### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN/RIS (badania RWE)

Spośród 6 badań RWE zidentyfikowanych przez wnioskodawcę trzy dotyczyły porównania skuteczności leczenia DEN vs ALN (Curtis 2024, Everts-Graber 2023, Pedersen 2019), jedno porównywało skuteczność DEN vs ALN oraz DEN vs RIS (Imai 2023), a dwa porównywały skuteczność stosowania denosumabu vs doustne bisfosfoniany (DEN vs ALN i/lub RIS) (Tai 2023, Behanova 2019).

- Porównanie DEN vs ALN

Badanie Curtis 2024 wykazało IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji dla następujących punktów końcowych: poważne złamania osteoporotyczne, złamania pozakręgowie oraz złamania pozakręgowie z wyłączeniem biodra. Redukcja ryzyka wystąpienia poważnego złamania osteoporotycznego, złamania pozakręgowego i złamania pozakręgowego z wyłączeniem biodra wyniosła odpowiednio dla najdłuższego okresu obserwacji 39% [RR = 0,61 (95%CI: 0,48; 0,74), p<0,05], 43% [RR=0,57 (95%CI: 0,48; 0,74), p<0,05] oraz 32% [RR = 0,68 (95%CI: 0,57; 0,78), p<0,05]. Dla punktu końcowego dotyczącego złamań kręgów wymagających hospitalizacji oraz złamań biodra IS różnica na korzyść ocenianej interwencji nie została wykazana dla wszystkich okresów obserwacji.

W badaniu Everts-Graber 2023 w analizie z użyciem metody IPTW istotną statystycznie przewagę DEN względem ALN odnotowano dla punktu końcowego dotyczącego złamania pozakręgowego [HR = 0,38 (95%CI: 0,29; 0,50)], złamania biodra [HR = 0,54 (95%CI: 0,29; 0,98)], złamania kręgów [HR = 0,37 (95%CI: 0,28; 0,49)] oraz złamania ogółem [HR = 0,38 (95%CI: 0,31; 0,47)]. Natomiast w badaniu Pedersen 2019 analiza w zakresie ryzyka wystąpienia złamań biodra oraz złamań ogółem, z wykorzystaniem metody IPTW, nie wykazała IS różnic wśród pacjentów stosujących DEN vs ALN.

Dodatkowo, badanie Imai 2023 wskazuje na IS mniejszą częstość występowania złamań trzonu kości udowej dla porównania DEN vs ALN [IRR = 0,86 (95%CI: 0,77; 0,96)], ale także zwiększoną częstość występowania wszystkich złamań kości udowej [IRR = 1,15 (95%CI: 1,11; 1,18)].

- Porównanie DEN vs RIS

Badanie Imai 2023 wskazuje na IS częstsze występowanie złamań trzonu kości udowej oraz wszystkich złamań kości udowej wśród pacjentów stosujących denosumab względem pacjentów stosujących ryzedronian.

- Porównanie DEN vs ALN i/lub RIS

W badaniu Tai 2023 odnotowano IS redukcję ryzyka zgonu pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgów, stosujących denosumab, zarówno w populacji ogólnej, jak i populacji z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu, względem populacji chorych stosujących doustne bisfosfoniany.

Natomiast w badaniu Behanova 2019 nie wykazano IS różnic dla porównania DEN vs ALN i/lub RIS w zakresie ryzyka zgonu oraz wystąpienia kolejnych złamań biodra, zarówno w populacji ogólnej, jak i analizowanych osobno populacjach kobiet i mężczyzn.

### Porównanie pośrednie - metaanaliza sieciowa (NMA)

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Analizę główną oparto na danych z 5 badań RCT ukierunkowanych na ocenę ryzyka wystąpienia złamań w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą. Do analizy wykorzystano dwa modele statystyczne: fixed (przy założeniu efektów stałych) oraz random (przy założeniu efektów losowych).

Wyniki porównania pośredniego z użyciem modelu fixed wykazały IS redukcję ryzyka wystąpienia złamań kręgow, zarówno dla porównania DEN vs ALN [HR = 0,62 (95% CrI: 0,44; 0,88)], jak i DEN vs RIS [HR = 0,53 (95% CrI: 0,37; 0,73)]. Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami nie wykazano natomiast w zakresie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych oraz złamań biodra, niezależnie od wykorzystanego modelu statystycznego.

## Analiza bezpieczeństwa

### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN (badanie DIRECT)

Wyniki badania DIRECT wskazują na brak IS różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa terapii denosumabem względem stosowania alendronianu.

Wśród AEs specjalnego zainteresowania najczęściej występującym były zakażenia, które wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów stosujących denosumab (60,2%) i alendronian (54,1%). Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w zakresie ryzyka występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego [RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNH = 18 (95% CI: 10; 112)] oraz bakteryjnego zapalenia tkanki łącznej [RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02); NNH = 80 (95% CI: 41; 1333)], natomiast w odniesieniu do parametru RR różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie].

Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w obu ramionach badania. Nie odnotowano również IS różnic w ryzyku ich wystąpienia wśród pacjentów leczonych DEN vs ALN.

## Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje populację pacjentów z osteoporozą leczonych w pierwszej linii doustnymi bisfosfonianami bądź terapią z zastosowaniem denosumabu. Nie przedstawiono natomiast wyników analizy ekonomicznej w podgrupie pacjentów poniżej 60 roku życia, u których denosumab mógłby zostać zastosowany w ramach 2. linii leczenia.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym, w wariancie podstawowym zawierają oszacowania dla kategorii dostępności leku nie objętej wnioskiem o refundację, tj. obejmującej finansowanie przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (wykaz D2, bezpłatnie dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu leczniczego Izamby dotyczy kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1), przy poziomie odpłatności 30%.

Agencja zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie oszacowań przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2. Wnioskodawca w odpowiedzi na prośbę Agencji przedstawił wyniki analizy bez uwzględnienia refundacji w ramach wykazu D2, przy czym nie przedstawił zaktualizowanej analizy wrażliwości dla tego wariantu. W pierwotnie złożonym dokumencie elektronicznym wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Natomiast dostarczony model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Należy podkreślić, iż dane dotyczące charakterystyki kohorty mężczyzn leczonych bisfosfonianami w Polsce oraz dane dotyczące skuteczności, uwzględnione w modelu (zarówno dla kobiet jak i mężczyzn), pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w większości w populacji kobiet po menopauzie. Ograniczenie to ma duże znaczenie dla oceny efektywności kosztowej terapii u mężczyzn, gdyż opiera się na możliwości generalizowania wyników leczenia antyresorpcyjnego na inne populacje (na inną płęć).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn stosowanie DEN w miejsce ALN oraz RIS jest droższe i skuteczniejsze.

W populacji kobiet oszacowany ICUR wyniósł dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i 40 131 zł/QALY w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i 63 934 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowany ICUR wyniósł: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i 14 999 zł/QALY w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i 33 340 zł/QALY w wariantcie bez RSS.

W populacji mężczyzn oszacowany ICUR wyniósł dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i 54 945 zł/QALY w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i 80 388 zł/QALY w wariantcie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowany ICUR wyniósł: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i 27 012 zł/QALY w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i 44 321 zł/QALY w wariantcie bez RSS.

Wszystkie oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY) wynosi w populacji kobiet dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS. W populacji kobiet dla porównania DEN vs RIS oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS.

W populacji mężczyzn dla porównania DEN vs ALN oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w wariantcie z RSS i [REDACTED] w wariantcie bez RSS.

Oszacowane wartości progowe [REDACTED].

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości denosumabu nad refundowanymi komparatorami tj. bisfosfonianami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Należy zaznaczyć, iż w jedynym badaniu z randomizacją DIRECT przedstawionym w ramach AKL wnioskodawcy dla porównania DEN względem ALN, dawkowanie alendronianu było niezgodne z dawkowaniem stosowanym w populacji polskiej (w badaniu alendronian podawano doustnie w dawce 35 mg co tydzień natomiast dawka zalecana w Polsce wg ChPL to 70 mg tygodniowo), stąd należy uznać, że nie jest to badanie porównujące DEN z komparatorem refundowanym w warunkach polskich. Należy jednocześnie dodać, że zgodnie z AKL wnioskodawcy, stosowanie ALN doustnie w dawce 35 mg/tydzień jest dopuszczone i zalecane w japońskiej populacji pacjentów będącej przedmiotem badania DIRECT.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania denosumabu z bisfosfonianami (alendronianem i ryzedronianem) nie przedstawiono oszacowań wynikających z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Stosowne obliczenia zostały przeprowadzone przez analityków Agencji.

Na podstawie modelu wnioskodawcy najkorzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania uzyskano względem alendronianu, w związku z czym oszacowania dotyczące progowej ceny zbytu netto wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3 dokonano względem tego komparatora.

W ramach oczarowań własnych dokonano kalkulacji w rocznym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem łącznych kosztów substancji czynnych dla jednego pacjenta. Dawkowanie przyjęto zgodnie z zapisami ChPL dla poszczególnych leków.

Oszacowana progowa cena zbytu netto wynosi [REDACTED] w wariantcie z RSS oraz [REDACTED] w wariantcie bez RSS.

### **Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W AWB wnioskodawcy prognozę udziału produktu leczniczego Izambry w rozszerzonych wskazaniach oparto na planowanej oraz zadeklarowanej wielkości dostaw, przyjmując, że zużycie w nowych wskazaniach stanowi różnicę pomiędzy tymi wartościami. Jednocześnie w dokumencie elektronicznym nie przedstawiono sposobu oszacowania planowanej wielkości dostaw, a udostępniony model nie umożliwia odtworzenia kalkulacji przeprowadzonych przez wnioskodawcę. Powyższe stanowi ograniczenie AWB wnioskodawcy.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie z uwzględnieniem RSS wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków: z perspektywy NFZ o [REDACTED] odpowiednio w I i II roku, a z perspektywy wspólnej o [REDACTED].

W wariantcie nie uwzględniającym RSS finansowanie ze środków publicznych leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków: z perspektywy NFZ o 2,33 mln zł i 2,71 mln zł odpowiednio w I i II roku, a z perspektywy wspólnej o 3,65 mln zł i 4,26 mln zł.

W pierwotnie złożonym dokumencie wnioskodawca przedstawił scenariuszową analizę wrażliwości, jednak nie dokonał jej aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji (tj. bez uwzględnienia w ramach wykazu D2). Model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację francuską (HAS 2020), dwie rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2015 i 2016), rekomendację brytyjską (NICE 2010) oraz raport niemieckiej agencji IQWiG (IQWiG 2022) mający na celu porównawczą ocenę korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów, teriparatydu oraz denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, z uwzględnieniem punktów końcowych istotnych dla pacjenta.

Zarówno rekomendacja HAS 2020, CADTH 2016, jak i NICE 2010 zawierają pozytywne opinie dotyczące refundacji denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, niemniej jednak we wszystkich z nich proponuje się dodatkowe kryteria kwalifikacji. Pierwszym z nich jest wystąpienie u pacjentek wysokiego ryzyka złamań. Drugie kryterium odnosi się do umiejscowienia terapii denosumabem w algorytmie postępowania terapeutycznego. Rekomendacja HAS 2020 ogranicza stosowanie denosumabu wyłącznie jako terapii drugiej linii, tj. jako leczenia następczego po bisfosfonianach, a rekomendacja CADTH 2016 do przypadków pacjentek mających przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. W rekomendacji NICE 2010 uwzględniono natomiast szerzej, zarówno pacjentów, którzy nie są w stanie przestrzegać szczególnych zaleceń dotyczących przyjmowania alendronianu oraz ryzedronianu lub etidronianu, jak i tych wykazujących nietolerancję lub mających przeciwwskazania do stosowania terapii tymi lekami.

Rekomendacja CADTH 2015 dotycząca refundacji denosumabu w populacji mężczyzn z osteoporozą, jest zgodna, co do wyznaczonych kryteriów, z rekomendacją wydaną dla populacji kobiet (CADTH 2016).

### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Izamby (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml., GTIN: 08436596260207                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Kod ATC</b>                                                                   | M05BX04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Droga podania i dawkowanie</b>                                                | Podanie podskórne, 60 mg co 6 miesięcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                                     | Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z tym ligandem, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości korowej i beleczkowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>                                | Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>                                      | EU/1/25/1935/001<br>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2025.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie denosumab znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.</li> <li>▪ Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną produkt leczniczy Izamby znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.</li> <li>▪ Leczenie utraty masy kostnej związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań.</li> </ul> |
| <b>Status leku sierociego</b>                                                    | Nie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>                                            | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Źródło: ChPL Izamby

#### 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polski Portal Osteoporozy: <https://osteoporoza.pl/>;
- National Osteoporosis Guideline Group UK (NOGG): <https://www.nogg.org.uk/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO): <https://www.esceo.org/>
- Endocrine Society: <https://www.endocrine.org/>;
- International Menopause Society (IMS): <https://www.imsociety.org/>;
- Guidelines International Network (GIN): <https://guidelines.ebmportal.com/>;
- Guideline Central: <https://www.guidelinecentral.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: osteoporoza/osteoporosis. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 7 lat (tj. po roku 2018).

Do niniejszej analizy włączono polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Opisano najnowsze wytyczne polskie Głuszko 2022, Czerwiński 2022, brytyjskie NOGG 2024, hiszpańskie SEIOMM 2022 europejskie ESCEO 2019 i ESCEO 2024, amerykańskie ACP 2023 i 2024 oraz wytyczne międzynarodowe IMS 2025 i Endocrine Society 2020. Przeanalizowano również najnowsze wytyczne kanadyjskie Morin 2023, które nie zostały opisane w poniższej tabeli, ze względu na spójność zaleceń z opisanymi wytycznymi amerykańskimi.

Doustne bisfosfoniary (alendronian i ryzedronian) stanowią najczęściej rekomendowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (T score  $\leq$  -2,5).

Zidentyfikowane wytyczne nie są w pełni zgodne co do umiejscowienia terapii denosumabem w algorytmie leczenia osteoporozy. Wytyczne polskie Głuszko 2022, Czerwiński 2022 pozycjonują denosumab zarówno jako lek I, jak i II linii leczenia, przy czym w publikacji Głuszko 2022 dodatkowo wskazano, że denosumab może być podawany zwłaszcza w przypadku braku tolerancji leków doustnych. Natomiast wytyczne amerykańskie ACP 2023 i 2024 oraz wytyczne europejskie dla mężczyzn ESCEO 2024 wskazują, że w grupie wysokiego ryzyka złamań, denosumab powinien stanowić II linię leczenia. Wytyczne SEIOMM 2022, ESCEO 2019 (dla kobiet po menopauzie) podkreślają podobnie, iż denosumab stanowi alternatywę dla doustnych bisfosfonianów w przypadku ich nietolerancji przez pacjentów. Z kolei najnowsze międzynarodowe wytyczne dla kobiet IMS 2025 nie różnicują kolejności terapii bisfosfonianami i denosumabem w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem złamań.

Dodatkowo większość analizowanych wytycznych, podkreśla zagrożenia płynące z opóźniania przyjęcia denosumabu lub niekontrolowanego przerwania leczenia tą substancją czynną oraz konieczność ponownego wdrożenia leczenia antyresorpcyjnego, 6 miesięcy po zakończeniu terapii denosumabem. Ze względu na trudności związane z zakończeniem leczenia denosumabem brytyjskie wytyczne NOGG 2024 zalecają szczególnie starannie rozważenie decyzji o inicjacji leczenia tą substancją czynną u młodszych kobiet po menopauzie oraz u młodszych mężczyzn.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Głuszko 2022 (Polska)          | <p><b>Pacjenci z wysokim ryzykiem złamań</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>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.</li></ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>U osób obu płci w wieku ≥ 50. rż. i bez złamań niskoenergetycznych kompleksowe leczenie, w tym leczenie farmakologiczne, podejmuje się w przypadku stwierdzenia ≥ 10% ryzyka złamań w lokalizacjach głównych w perspektywie 10-letniej lub ≥ 3% dla BKKU i/lub stwierdzenia pomiarem DXA wskaźnika T (T-score) ≤ −2,5 SD w zakresie BKKU lub alternatywnie w zakresie kręgów lędźwiowych.</li><li>Bisfosfoniany (BF) doustne są najdłużej i najczęściej w I linii leczenia stosowanymi lekami antyresorpcyjnymi.</li><li>Bisfosfoniany dożylne 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).</li></ul> <div><p style="text-align: center;">Wszyscy: optymalna podaż wapnia i witaminy D</p><table><tr><td></td><td style="text-align: center;">BARDZO WYSOKIE RYZYKO</td><td style="text-align: center;">WYSOKIE RYZYKO</td><td style="text-align: center;">ŚREDNIE RYZYKO</td><td style="text-align: center;">NISKIE RYZYKO</td></tr><tr><td style="text-align: right;">Leki I linii terapii</td><td><div>Anaboliczne<ul style="list-style-type: none"><li>Teryparatyd</li></ul>Tylko u kobiet:<ul style="list-style-type: none"><li>Romosozumab</li></ul></div></td><td><div>Antyresorpcyjne<ul style="list-style-type: none"><li>Denosumab</li><li>Zoledronian</li></ul></div></td><td><div>Bisfosfoniany<ul style="list-style-type: none"><li>Alendronian</li><li>Ryzedronian</li><li>Zoledronian</li></ul>Denosumab</div></td><td><div>Bisfosfoniany p.o.<br/>U kobiet:<br/>HLZ lub<br/>Raloksyfen</div></td></tr><tr><td style="text-align: right;">Monitorowanie</td><td colspan="2">Co 1–2 lata DXA<br/>optymalnie markery</td><td>Co 1–2 lata DXA<br/>optymalnie markery</td><td>Co 2–4 lata lub po złamaniu DXA</td></tr><tr><td style="text-align: right;">Leczenie sekwencyjne</td><td colspan="2"><div>Leki anaboliczne 1–2 lata, a następnie antyresorpcyjne</div></td><td colspan="2"><div>Dla bisfosfonianów może być rozważony drug holiday</div><div>Wyjątkowo, po decyzji o przerwaniu stosowania denosumabu, kontynuacja za pomocą innego leku antyresorpcyjnego</div></td></tr></table></div> <p>Rycina 3. Proponowany algorytm leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet i osteoporozy u mężczyzn &gt; 50. roku życia w zależności od stopnia ryzyka złamań. DXA (dual energy X-ray absorptiometry) — dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska; HLZ – hormonalne leczenie zastępcze</p> |                                                                                                         | BARDZO WYSOKIE RYZYKO                                                                                                                                                                  | WYSOKIE RYZYKO                                                         | ŚREDNIE RYZYKO | NISKIE RYZYKO | Leki I linii terapii | <div>Anaboliczne<ul style="list-style-type: none"><li>Teryparatyd</li></ul>Tylko u kobiet:<ul style="list-style-type: none"><li>Romosozumab</li></ul></div> | <div>Antyresorpcyjne<ul style="list-style-type: none"><li>Denosumab</li><li>Zoledronian</li></ul></div> | <div>Bisfosfoniany<ul style="list-style-type: none"><li>Alendronian</li><li>Ryzedronian</li><li>Zoledronian</li></ul>Denosumab</div> | <div>Bisfosfoniany p.o.<br/>U kobiet:<br/>HLZ lub<br/>Raloksyfen</div> | Monitorowanie | Co 1–2 lata DXA<br>optymalnie markery |  | Co 1–2 lata DXA<br>optymalnie markery | Co 2–4 lata lub po złamaniu DXA | Leczenie sekwencyjne | <div>Leki anaboliczne 1–2 lata, a następnie antyresorpcyjne</div> |  | <div>Dla bisfosfonianów może być rozważony drug holiday</div> <div>Wyjątkowo, po decyzji o przerwaniu stosowania denosumabu, kontynuacja za pomocą innego leku antyresorpcyjnego</div> |  |
|                                | BARDZO WYSOKIE RYZYKO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | WYSOKIE RYZYKO                                                                                          | ŚREDNIE RYZYKO                                                                                                                                                                         | NISKIE RYZYKO                                                          |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |
| Leki I linii terapii           | <div>Anaboliczne<ul style="list-style-type: none"><li>Teryparatyd</li></ul>Tylko u kobiet:<ul style="list-style-type: none"><li>Romosozumab</li></ul></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <div>Antyresorpcyjne<ul style="list-style-type: none"><li>Denosumab</li><li>Zoledronian</li></ul></div> | <div>Bisfosfoniany<ul style="list-style-type: none"><li>Alendronian</li><li>Ryzedronian</li><li>Zoledronian</li></ul>Denosumab</div>                                                   | <div>Bisfosfoniany p.o.<br/>U kobiet:<br/>HLZ lub<br/>Raloksyfen</div> |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |
| Monitorowanie                  | Co 1–2 lata DXA<br>optymalnie markery                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                         | Co 1–2 lata DXA<br>optymalnie markery                                                                                                                                                  | Co 2–4 lata lub po złamaniu DXA                                        |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |
| Leczenie sekwencyjne           | <div>Leki anaboliczne 1–2 lata, a następnie antyresorpcyjne</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                         | <div>Dla bisfosfonianów może być rozważony drug holiday</div> <div>Wyjątkowo, po decyzji o przerwaniu stosowania denosumabu, kontynuacja za pomocą innego leku antyresorpcyjnego</div> |                                                                        |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |
| Czerwiński 2022 (Polska)       | <p><b>Pacjenci z wysokim ryzykiem złamań</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Denosumab jako zalecana opcja leczenia antyresorpcyjnego na równi z bisfosfonianami.</li><li>W porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne, może być podawany również po wspomnianej grupie leków, jak i chorym leżącym, a nawet pacjentom z niewydolnością nerek. Po przerwaniu terapii denosumabem konieczne jest podanie bisfosfonianów.</li></ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem złamań w ramach leczenia farmakologicznego zaleca się leczenie antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab).</li><li>Bisfosfoniany wymieniane jako odpowiednie dla tej grupy pacjentów to alendronian i ryzedronian.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                |               |                      |                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                        |               |                                       |  |                                       |                                 |                      |                                                                   |  |                                                                                                                                                                                        |  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NOGG 2024 (Wielka Brytania)    | <p>Ocena ryzyka złamań oraz preferencje pacjenta powinny decydować o wyborze leczenia farmakologicznego. U większości pacjentów zagrożonych złamaniami osteoporotycznymi leczenie antyresorpcyjne stanowi I linię leczenia.</p> <p><b>Pacjenci z wysokim ryzykiem złamań</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab stanowi alternatywę dla terapii doustnymi bisfosfonianami (alendronianem lub ryzedronianem) lub podawanym dożylnie kwasem zoledronowym.</li> <li>Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem, należy zadbać o przygotowanie długoterminowego planu leczenia pacjenta oraz poinformowanie zarówno pacjenta jak i lekarza pierwszego kontaktu, że leczenie denosumabem nie powinno być przerywane lub opóźniane bez konsultacji ze specjalistą.</li> <li>Ze względu na trudności związane z zakończeniem leczenia denosumabem, należy szczególnie starannie rozważyć decyzję o inicjacji leczenia tą substancją czynną u młodszych kobiet po menopauzie oraz u młodszych mężczyzn.</li> <li>6 miesięcy po zaprzestaniu terapii denosumabem zalecana jest infuzja kwasu zoledronowego</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doustne bisfosfoniany (alendronian lub ryzedronian) lub podawany dożylnie kwas zoledronowy stanowią najbardziej efektywne kosztowo opcje leczenia.</li> <li>Podawany dożylnie kwas zoledronowy stanowi I linię leczenia dla pacjentów po złamaniu biodra.</li> <li>Wśród młodszych kobiet po menopauzie (<math>\leq 60</math> lat) z wysokim ryzykiem złamań i niskim wyjściowym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe czy ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych należy rozważyć wdrożenie hormonalnej terapii zastępczej jako I linii leczenia.</li> </ul> |
| SEIOMM 2022 (Hiszpania)        | <p><b>Pacjenci z wysokim ryzykiem złamań</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab zalecany jest w pierwszej linii leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem złamań, jeśli doświadczają trudności w stosowaniu doustnych leków lub są powyżej 75 roku życia</li> <li>Pacjentom przerywającym leczenie denosumabem powinno zlecić się terapię kwasem zoledronowym</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem złamań zaleca się terapię alendronianem, ryzedronianem, kwasem zoledronowym oraz denosumabem. Doustne bisfosfoniany są preferowane u pacjentów bez trudności w stosowaniu doustnym (takich jak problemy ze strony przewodu pokarmowego, wielolekowość, trudności z przestrzeganiem zaleceń), szczególnie poniżej 75. roku życia.</li> </ul> <div data-bbox="408 1133 1401 1733"> <p style="text-align: center;"><b>Wskazania do leczenia</b></p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ESCEO 2024 (Europa)            | <p><b>Mężczyźni z wysokim ryzykiem złamań</b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab (lub kwas zoledronowy) lub stanowi II linię leczenia dla mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (silna rekomendacja)</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doustne bisfosfoniany (alendronian lub ryzedronian) stanowią I linię leczenia dla mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (silna rekomendacja)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                          | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESCEO 2019 (Europa)</b>                                                                                                                                              | <p><b><u>Kobiety po menopauzie</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab jest zalecany jako jedna z opcji leczenia pacjentkom z nietolerancją na doustne bisfosfoniany (lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania).</li> <li>• Odstawienie denosumabu wiąże się ze zjawiskiem zwiększenia częstości złamań kręgow. Po zakończeniu leczenia denosumabem można rozważyć terapię bisfosfonianami.</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian i ibandronian) mogą być stosowane jako leczenie I linii w większości przypadków. U kobiet z nietolerancją na doustne bisfosfoniany (lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania) najlepszą alternatywą są bisfosfoniany podawane dożylnie lub denosumab, a dodatkowymi alternatywami są raloksyfen lub terapia hormonalna.</li> <li>• Teriparatyd jest preferencyjnie zalecany u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.</li> </ul>                                                                                                                      |
| <b>ACP 2023 i 2024 (Stany Zjednoczone)</b>                                                                                                                              | <p><b><u>Pacjenci z wysokim ryzykiem złamań</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab zalecany jest w drugiej linii leczenia kobiet po menopauzie (warunkowa rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów) i mężczyzn (warunkowa rekomendacja, niska pewność dowodów) z diagnozą osteoporozy pierwotnej, którzy posiadają przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami lub doświadczyli skutków ubocznych związanych z przyjmowaniem leków z tej grupy.</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfosfoniany zalecane są w pierwszej linii leczenia kobiet po menopauzie (silna rekomendacja, wysoka pewność dowodów) i mężczyzn (warunkowa rekomendacja, niska pewność dowodów) z diagnozą osteoporozy pierwotnej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>IMS 2025 (międzynarodowe)</b>                                                                                                                                        | <p><b><u>Kobiety po menopauzie</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Długoterminowa terapia denosumabem może być rozważana wśród pacjentek z wysokim ryzykiem złamań ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej.</li> <li>• W przypadku przerwania leczenia alternatywne leczenie antyresorpcyjne powinno zostać zainicjowane 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki denosumabu.</li> <li>• Zaleca się dokładną ocenę wskazań do rozpoczęcia leczenia denosumabem, szczególnie u młodszych pacjentek.</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisfosfoniany są wskazane do stosowania u kobiet z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań. Po 3 latach terapii dożylnej oraz po 5 latach terapii doustnej należy rozważyć okres przerwy w leczeniu.</li> <li>• SERM - raloksyfen jest wskazany u bezobjawowych kobiet z ryzykiem złamań kręgow i/lub rakiem piersi. Dodatkowo bazedoksyfen wykazuje działanie ochronne przed złamaniami szyjki kości udowej u kobiet z wysokim ryzykiem takich złamań.</li> </ul> |
| <b>Endocrine Society 2020 (międzynarodowe)</b>                                                                                                                          | <p><b><u>Kobiety po menopauzie</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab stanowi alternatywną opcję w leczeniu początkowym pacjentek z wysokim ryzykiem złamań.</li> <li>• U kobiet po menopauzie leczonych denosumabem nie należy opóźniać ani przerywać jego podawania bez wdrożenia następnego leczenia antyresorpcyjnego lub innej terapii.</li> </ul> <p><b>Pozostałe rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z diagnozą osteoporozy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań zaleca się leczenie inicjujące bisfosfonianami (alendronian, ryzedronian, kwas zoledronowy oraz ibandronian) w celu zmniejszenia ryzyka złamań.</li> <li>• Ibandronian nie jest zalecany w celu redukcji ryzyka złamań pozakręgowych ani złamań szyjki kości udowej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Skróty: BMD - gęstość mineralna kości; BKKU - bliższy koniec kości udowej; DXA - dwuwiązkowa absorbcjometria rentgenowska; SERM - Selective Estrogen Receptor Modulator |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                               | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                           | Ocena Agencji  |
|------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Bisfosfoniany: alendronian i ryzedronian | TAK                  | Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, dotyczącymi I linii leczenia osteoporozy. Technologie objęte refundacją. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 7 APD wnioskodawcy. | Wybór zasadny. |

## 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 AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku denosumab (Izamby) stosowanego w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

**Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Parametr       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Uwagi oceniającego                                                                                                                                                                         |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | Dorośli kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz dorośli mężczyźni z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Brak zwiększonego ryzyka złamań (w przypadku badań RWE dopuszczano badania prowadzone w populacji z osteoporozą, nie prezentujące jej szczegółowej definicji, jak obecność wcześniejszych złamań lub wartości BMD T-score)<br>Dzieci i młodzież                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wnioskodawca, formułując kryteria włączenia i wykluczenia nie podjął próby wyodrębnienia populacji stanowiącej wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego.                          |
| Interwencja    | Denosumab s.c. 60 mg co 6 miesięcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dawkowanie niezgodne z ChPL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wnioskodawca włączył do analizy również badania RWE, w których opisie nie sprecyzowano schematu dawkowania denosumabu                                                                      |
| Komparatory    | Alendronian p.o. 70 mg/tydzień (lub równoważna 10 mg/dzień)<br>Ryzedronian p.o. 35 mg/tydzień (lub równoważna 5 mg/dzień)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dawkowanie niezgodne z ChPL<br>Dopuszczono badania prowadzone w populacji, gdzie zastosowane inne dawkowanie, o ile wynikało ono z odmiennych regulacji dla tej populacji (np. mniejsza dawka alendronianu w populacji japońskiej)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Włączone przez wnioskodawcę do analizy badanie RCT w populacji japońskiej zakładało dwa razy mniejszą dawkę alendronianu (35 mg tygodniowo, doustnie), niż zalecana dla polskiej populacji |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>Złamania kręgow</li> <li>Złamania kliniczne (pozakregowe i pozostałe wyróżniane, z wyjątkiem złamań kręgow, czaszki, twarzy, żuchwy, śródreżca oraz paliczków palców dłoni i stóp)</li> <li>Duże złamania pozakregowe (włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebrę, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i biodro)</li> <li>Duże złamania osteoporotyczne (włączając kliniczne złamania kręgow, złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej)</li> <li>Śmiertelność</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak oceny klinicznie istotnych punktów końcowych (złamań osteoporotycznych):</li> <li>Badania kwalifikowane do bezpośredniego porównania ocenianych interwencji, oraz do podstawowego wariantu porównania pośredniego musiały być ukierunkowane na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, tj. złamań osteoporotycznych i posiadać odpowiednią moc statystyczną do wykazania różnic w takim efekcie (badanie powinno mieć oszacowaną liczebność populacji konieczną do oceny tego typu punktów końcowych)</li> <li>Badania kwalifikowane do poszerzonego porównania pośredniego nie musiały spełniać warunku dotyczącego ukierunkowania na ocenę złamań osteoporotycznych, o ile przedstawiono ocenę złamań w sposób wystarczający (podano definicję ocenianych złamań, zastosowane metody oceny, sposoby weryfikacji)</li> <li>Ocenę surogatowych punktów końcowych, jak gęstość mineralna kości (BMD), biochemiczne markery obrotu kostnego, a także jakość życia,</li> </ul> | -                                                                                                                                                                                          |

| Parametr      | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Uwagi oceniającego |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>dopuszczano jako dodatkową analizę we włączonych badaniach bezpośrednio porównujących denosumab z bisfosfonianami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena farmakokinetyki / farmakodynamiki</li> <li>Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul> |                    |
| Typ badań     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpośrednie porównanie denosumabu z bisfosfonianami: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>Porównanie pośrednie denosumabu z bisfosfonianami przez wspólny komparator: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>badania wczesnej, I/II fazy</li> <li>badania jednoramienne</li> <li>badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>                                                                                                                                            | -                  |
| Inne kryteria | nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | nd                 |

#### 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją:

- Badanie DIRECT: randomizowane badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność stosowania denosumabu w zakresie redukcji ryzyka nowych lub pogarszających się złamań. Projekt badania zakładał przydzielenie pacjentów do trzech grup interwencji: denosumab, placebo, alendronian w stosunku 2:2:1. Porównanie denosumabu z alendronianem miało charakter eksploracyjny

oraz 6 badań RWE (Behanova 2019, Curtis 2024, Everts-Graber 2023, Imai 2023, Pedersen 2019, Tai 2023), ukierunkowanych na ocenę częstości występowania poszczególnych złamań lub ocenę śmiertelności u pacjentów z osteoporozą. Były to badania retrospektywne, oparte na danych z baz ubezpieczycieli zdrowotnych lub danych z krajowych rejestrów.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie                                                                                               | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badanie RCT                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>DIRECT</b><br>NCT00680953,<br>(Nakamura 2014)<br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Azja (Japonia) | Wieloośrodkowe badanie randomizowane:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>randomizacja: do grup w stosunku 2:2:1 (denosumab, placebo, alendronian)</li> <li>podwójnie zaślepienie dla porównania denosumab vs placebo, brak zaślepienia grupy stosującej alendronian</li> <li>hipoteza: superiority</li> <li>okres obserwacji: 24 msc</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja: DEN 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie (sc)</li> <li>Komparator: <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo – dostosowane do DEN</li> <li>ALE- 35 mg tygodniowo, doustnie – dawka mniejsza niż zalecana w Polsce w ChPL (70 mg/tygodniowo)</li> </ul> </li> <li>Dodatkowa codzienna suplementacja: ≥600 mg Ca i 400 IU wit. D; przez cały okres badania</li> </ul> | Kryteria włączenia:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Japońscy pacjenci z osteoporozą</li> <li>Kobiety po menopauzie i mężczyźni w wieku ≥50 lat</li> <li>1-4 istniejące złamania kręgow (ang. prevalent fracture)</li> <li>Wartość T-score gęstości mineralnej kości (BMD) mniejsza niż -1,7 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) w obrębie całego biodra, oceniona metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA, dualenergy X-ray absorptiometry), zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy</li> </ul> Kryteria wykluczenia:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;2 umiarkowane złamania kręgow i/lub jakiekolwiek ciężkie złamanie kręgu w ocenie bocznych zdjęć radiologicznych kręgosłupa metodą półilościową (semiquantitative [SQ] grading)</li> <li>Występowanie chorób lub stanów takich jak: nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, hiperkalcemia, hipokalcemia, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Pageta kości</li> <li>Stosowanie doustnych bisfosfonianów (BIS) przez okres dłuższy niż 3 lata</li> <li>Osoby, które stosowały bisfosfoniany krócej niż 3 lata, były kwalifikowane tylko wtedy, gdy: stosowały je &lt;2 tyg. lub nie stosowały ich przez ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>Stosowanie w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania: selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, kalcytoniny, hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), teriparatydu</li> <li>Stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2,0 mg/dl</li> <li>Aktywność enzymów wątrobowych: AST ≥80 IU/l, ALT ≥90 IU/l</li> </ul> | Pierwszorzędowy:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgow, w okresie 24 miesięcy: oceniane morfometrycznie na podstawie zdjęć radiologicznych w grupie denosumabu w porównaniu z placebo, analizowane na podstawie radiogramu w projekcji przedniotyłnej i bocznej od Th4 do L4 (ang. anteroposterior and lateral spine radiographs), wykonywanego co 6 mies.; morfometryczne złamania kręgow: trzon kręgu oceniano morfometrią półilościową (SQ, ang. semiquantitative) lub ilościową (MQ, ang. quantitative morphometry). Nowe złamanie kręgu (ang. new vertebral fracture): wzrost o ≥1 stopień w skali SQ w trzonie kręgowym, który był prawidłowy na początku badania oraz utrata wysokości w części przedniej, tylnej lub środkowej trzonu o ≥20% względem wartości wyjściowej. Pogorszenie złamania: definiowane analogicznie jak nowe złamanie, ale w trzonie z istniejącym złamaniem. W przypadku rozbieżności między metodami SQ i QM, komisja przeprowadzała binarną ocenę SQ w celu rozstrzygnięcia rozbieżnych wyników.</li> <li>Ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia.</li> </ul> Pozostałe (wybrane):<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania nowych złamań kręgow i złamań pozakręgowych.</li> <li>Ocena złamań pozakręgowych: badacze wykonywali zdjęcia radiologiczne w dowolnym momencie badania, gdy uczestnik zgłaszał objawy kliniczne. Komitet oceniał zdjęcia w sposób zaślepiiony.</li> </ul> |

| Badanie                                                                     | Metodyka                                              | Porównywane interwencje                                                                                 | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             |                                                       |                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne stany uznane za uniemożliwiające udział w badaniu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4), całym biodrze, szyjce kości udowej, dalszej (dystalnej) części kości promieniowej: zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Metoda absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA).</li> <li>Zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM) – CTX-1 (C-telopeptyd kolagenu typu 1), BSAP (fosfataza zasadowa specyficzna dla kości): zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Oznaczenia wykonywano w laboratorium centralnym.</li> </ul> <p>Eksploracyjny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania głównych złamań pozakręgowych, które są istotnie związane ze zmniejszoną BMD, obejmujących: bliższy odcinek kości ramiennej, przedramię, żebrą/obojczyk, miednicę, biodro, dalszy odcinek kości udowej, bliższy odcinek kości piszczelowej.</li> </ul> <p>Analiza post hoc</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania innych złamań pozakręgowych (niegłównych), czyli wszystkich złamań pozakręgowych poza głównymi</li> </ul> |
| Badania RWE                                                                 |                                                       |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Behanova 2019</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Europa (Austria) | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab</li> <li>Doustne bisfosfony (ALN i/lub RIS)</li> </ul> | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dane 13 ubezpieczycieli społecznych oraz Federalnego Ministerstwa pracy, Spraw Społecznych, Zdrowia i Ochrony Konsumentów w Austrii (obejmujące około 98% całej populacji)</li> <li>Wiek <math>\geq 50</math> lat w chwili wypisu ze szpitala oraz brak wcześniejszego leczenia przeciwosteoporotycznego (brak recepty w ciągu 6 miesięcy przed wystąpieniem złamania)</li> <li>Chorzy, u których wystąpiło złamanie biodra w okresie od stycznia 2012 r. do grudnia 2016 r. i którzy byli obserwowani pod kątem późniejszej złamań biodra i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny do sierpnia 2017 r.</li> </ul> Kryteria wykluczenia: | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon z jakiegokolwiek powodu</li> <li>Kolejne złamanie biodra</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Badanie                                                                             | Metodyka                                              | Porównywane interwencje                                                                                                                     | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                       |                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczano pacjentów z DEN w dawce 120 mg (przepisanym z powodu zaawansowanego nowotworu z przerzutami do kości)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Curtis 2024</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Ameryka Północna (USA)     | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab stosowany podskórnie w dawce 60 mg</li> <li>Alendronian (nie podano szczegółów)</li> </ul> | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety z PMO, które były leczone denosumabem lub alendronianem w okresie 1.01.2012 r. do 31.12.2018 r.</li> <li>Brak wcześniejszej terapii w kierunku osteoporozy (w tym alendronianu, ryzedronianu, doustnego i dożylnego ibandronianu, kwasu zoledronowego, denosumabu, abaloparatydu, teryparatydu, kalcytoniny i raloksifenu)</li> <li>Co najmniej 455 dni ciągłego uczestnictwa w planie zdrowotnym, począwszy od 1 stycznia 2006 r.</li> <li>Wiek <math>\geq 66</math> lat (wliczając wymagany 455-dniowy okres początkowy)</li> <li>Dane z bazy the US Centers for Medicare and Medicaid Services' Chronic Condition Warehouse</li> </ul> Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stwierdzenie u pacjenta w momencie włączania do badania: choroby Pageta, nowotworu (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii stosowanych w przypadku nowotworu</li> </ul> | Złamania biodra, złamania pozakręgowie, w tym złamania miednicy, kości ramiennej, kości promieniowej/łokciowej, biodra i innych kości udowych), złamania kręgowie wymagające hospitalizacji, złamania pozakręgowie poza biodrem oraz poważne złamania osteoporotyczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Everts-Graber 2023</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Europa (Szwajcaria) | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab</li> <li>Alendronian</li> </ul>                                                            | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez Swiss Society of Rheumatology w ramach jednego nieakademickiego ośrodka ambulatoryjnego</li> <li>Rejestr uwzględnia pacjentów skierowanych na absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii</li> <li>Chorzy byli obserwowani od 1 stycznia 2015 r. do 30 września 2019 r.</li> <li>Pacjenci byli leczeni denosumabem, bisfosfonianami lub obydwoma rodzajami leków sekwencyjnie</li> </ul> Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zidentyfikowano</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Wcześniejsze złamania po 50. roku życia oraz nowe złamania w okresie obserwacji rejestrowane podczas ustrukturyzowanych wywiadów osobistych, oprócz metod leczenia przed i po włączeniu do kohorty. Pacjenci byli badani co najmniej co 1-3 lata na skan DXA, który zawsze obejmował ocenę złamań kręgow. Wszystkie złamania kliniczne po 50. roku życia uznano za złamania osteoporotyczne; wykluczono złamania palców rąk i stóp oraz czaszki, a także te związane z urazami o dużej energii. Morfometryczna ocena złamań kręgow została przeprowadzona za pomocą półilościowej metody Genant na bocznych skanach kręgosłupa (Th6 do L4). Złamania kręgow stopnia 2 i 3 ( $\geq 25\%$ utraty wysokości kręgu) odnotowywano jako złamania morfometrycznie kręgow na początku badania i w trakcie obserwacji. |

| Badanie                                                                   | Metodyka                                              | Porównywane interwencje                                                                                     | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Imai 2023</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Azja (Japonia)     | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab</li> <li>• Alendronian</li> <li>• Ryzedronian</li> </ul> | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy, którzy po raz pierwszy stosowali bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), estrogeny, kalcytoniny i denosumab, bez wcześniejszego złamania kości udowej</li> <li>• Miesiąc zaindeksowania w bazie zdefiniowano dla każdego pacjenta jako miesiąc pierwszego przepisania jakiegokolwiek leku antyresorpcyjnego w okresie od kwietnia 2010 do sierpnia 2016, co oznacza, że pacjenci byli obserwowani przez maksymalnie 6 lat</li> <li>• Diagnoza osteoporozy (kody ICD-10: M81) oraz zapisy dotyczące przepisywania leków antyresorpcyjnych i o okresach wolnych od przepisywania leków antyresorpcyjnych wynoszących co najmniej 3 miesiące przed miesiącem indeksowania</li> </ul> Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, którzy mieli kody ICD-10 dla jakiegokolwiek złamania kości udowej w okresie do 2 miesięcy po miesiącu zaindeksowania w bazie</li> </ul> | Złamanie trzonu kości udowej<br>Wszystkie złamania kości udowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Pedersen 2019</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Europa (Dania) | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denosumab</li> <li>• Alendronian</li> </ul>                        | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni denosumabem lub alendronianem, które wydano im po raz pierwszy w okresie od 26 maja 2010 r. do 31 grudnia 2017 r.</li> <li>• Data pierwszego wydania leków w każdej kohorcie była datą zaindeksowania pacjenta w bazie</li> <li>• Bazy the Danish Civil Registration System, the Danish National Health Services Prescription Data-base i the Danish National Patient Registry</li> </ul> Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których odnotowano wypisanie jakiegokolwiek leku na osteoporozę (np. denosumabu, alendronianu, raloksifenu, ipriflawonu, ranelinianu strontu, innych bisfosfonianów, teryparatydu czy kalcytoniny) w okresie 12 miesięcy poprzedzających datę zaindeksowania w bazie</li> <li>• Wiek &lt; 50 lat</li> </ul>                                                                                                                                       | Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• złamanie biodra, określane na podstawie pierwotnego lub wtórnego rozpoznania podczas hospitalizacji</li> </ul> Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• każde złamanie, w tym pierwotne lub wtórne rozpoznanie podczas hospitalizacji złamań biodra lub kręgow oraz pierwotne lub wtórne rozpoznanie złamań pozakręgowych, innych niż biodro, odnotowanych podczas dowolnej wizyty w szpitalu (stacjonarnej, ambulatoryjnej lub na oddziale ratunkowym)</li> </ul> |

| Badanie                                                             | Metodyka                                              | Porównywane interwencje                      | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Punkty końcowe                            |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                     |                                                       |                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwór lub choroba Pageta (alternatywne wskazania do stosowania DEN lub ALN), stwierdzone w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                           |
| <b>Tai 2023</b><br><br><b>Obszar geograficzny:</b><br>Azja (Tajwan) | Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | DEN<br>Doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dane z National Health Insurance Research Database (NHIRD) w Tajwanie</li> <li>Pacjenci z osteoporotycznymi złamaniami kręgow w latach 2009-2019 (złamanie kręgow + diagnoza osteoporozy)</li> </ul> Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy nieznaney płci</li> <li>Pacjenci w wieku &lt; 40 lat</li> <li>Złamania przed 2008 r.</li> <li>Stosowanie leków przeciwosteoporotycznych przed złamaniami kręgow</li> </ul> | Ocena śmiertelności z wszystkich przyczyn |

Dodatkowo, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) uwzględniono 5 badań RCT, w których pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena złamań, prowadzonych w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą:

- FREEDOM: wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Australia i Nowa Zelandia), podwójnie zaślepione, porównujące denosumab z placebo (DEN vs PBO)
- FIT I: wieloośrodkowe (USA), podwójnie zaślepione, porównujące alendronian z placebo (ALE vs PBO)
- FIT II: wieloośrodkowe (USA), podwójnie zaślepione, porównujące alendronian z placebo (ALE vs PBO)
- VERT-NA – wieloośrodkowe (Ameryka Północna), podwójnie zaślepione porównujące ryzedronian z placebo (RIS vs PBO)
- VERT-MN - wieloośrodkowe (Europa i Australia), podwójnie zaślepione porównujące ryzedronian z placebo (RIS vs PBO).

Do przeglądu wnioskodawcy włączono również 8 przeglądów systematycznych, opisanych w 9 publikacjach (Albert 2021, Li 2024, Moshi 2023, NICE HTA 2020 (publikacje Davis 2020 i Simpson 2020), Shen 2022, Wei 2023, Wen 2020, Willems 2022). W ramach 7 z nich dokonano porównań pośrednich, w większości metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Jedna publikacji dotyczyła natomiast klasycznej metaanalizy head-to-head (Li 2024). Wyniki uwzględnionych przeglądów opisano w ramach rozdziału 3 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 i 15 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.1.2. Ocena badań

##### Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 17.02.2026 r. w procesie wyszukiwania korzystano również z:

- raportów HTA,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena tj. wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.05.2026 r.

##### Ocena jakości

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2) zaproponowaną w opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność.

Ogólne ryzyko błędu w badaniu DIRECT dla porównania DEN vs ALN oceniono na średnie w zakresie oceny skuteczności oraz na wysokie w zakresie oceny bezpieczeństwa. Podsumowanie oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Skrócona ocena wnioskodawcy dotycząca wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badań RCT włączonych do analizy klinicznej**

| Badanie | Punkt końcowy              | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem  |
|---------|----------------------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| DIRECT  | Ocena złamań kręgow        | Średnie             | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Średnie                      | Średnie |
|         | Ocena złamań pozakręgowych | Średnie             | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Średnie                      | Średnie |
|         | Ocena BMD                  | Średnie             | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Średnie                      | Średnie |
|         | Ocena BTM                  | Średnie             | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Średnie                      | Średnie |
|         | Ocena bezpieczeństwa       | Średnie             | Niskie                                 | Niskie                               | Wysokie                 | Średnie                      | Wysokie |

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim, gdzie ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia RoB2 dla 5 włączonych badań uznano za niskie. Podsumowanie tej oceny znajduje się w rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy.

Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

##### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

##### Ograniczenia badania DIRECT

- „Dawka alendronianu – 35 mg/tygodniowo, zamiast zalecanej w Polsce (i globalnie) 70 mg/tygodniowo – może to wpływać na wyniki porównania skuteczności”.
- „Badanie obejmowało 1262 pacjentów (500 denosumab, 511 placebo, 251 alendronian); liczebność ta w porównaniu do dużych badań (np. FREEDOM) jest stosunkowo niewielka, co ogranicza moc statystyczną i możliwość wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych”.
- „Krótki czas obserwacji – 24 miesiące – zbyt krótki (na co sami wskazują autorzy badania), aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność, szczególnie w kontekście rzadkich działań niepożądanych (np. ONJ, atypowe złamania, hipokalcemia)”.

- „Brak mocy statystycznej dla niektórych punktów końcowych – badanie było zaprojektowane tylko dla oceny złamań kręgow. Nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić złamania pozakręgowe”.
- „Porównanie z alendronianem – porównanie DEN vs ALN było wykonywane post-hoc, miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole. Badanie nie było zaprojektowane, aby ocenić różnice w częstości złamań między tymi konkretnymi grupami”.
- „Populacja badania – wyłącznie japońscy pacjenci – ograniczona możliwość uogólnienia wyników na inne populacje etniczne, co jest widoczne na przykład w dawkowaniu – u Japończyków inna (mniejsza) zalecana dawka”.

#### Ograniczenia badań RWE

- „W większości analizowanych prób sprecyzowano, że u pacjentów występowała osteoporoza [...], ale w dwóch badaniach nie określono tego jednoznacznie – w próbie Behanova 2019 podano tylko, że włączano pacjentów ze złamaniami biodra, którzy stosowali leki przeciwosteoporotyczne, a w badaniu Pedersen 2019 wskazano, że uwzględniano chorych, którzy otrzymywali DEN lub ALN, jednocześnie zaznaczając, że wykluczano pacjentów z nowotworem i chorobą Pageta, które stanowią alternatywne wskazania do zastosowania wymienionych leków, obok osteoporozy”.
- „W większości analizowanych prób RWE nie sprecyzowano dawkowania stosowanych leków – tylko w badaniu Curtis 2024 podano, że DEN stosowano w dawce 60 mg”.
- „Autorzy części analizowanych prób RWE wskazali na ograniczenia w postaci braku dostępu do niektórych informacji z uwagi na retrospektywny przegląd baz danych, w tym na temat gęstości mineralnej kości, rodzaju złamań (objawowe czy też nie), chorób współistniejących czy czynników ekonomiczno-społecznych bądź stylu życia, które to mogą wpływać na prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu, jak i wyników dotyczących złamań oraz prawdopodobieństwa przepisania terapii przeciwosteoporotycznych”.

#### Ograniczenia badań uwzględnionych w podstawowym wariancie metaanalizy sieciowej

- „Uwzględnione badania, pomimo dużej liczby ocenianych grup oraz wspólnej metodyki zaślepienia badań z randomizacją, cechowały się szeregiem różnic zarówno w ocenianej populacji, jak również w podejściu do oceny rozpatrywanych punktów końcowych”.
- „Największe różnice w odniesieniu do populacji dotyczyły uwzględnienia chorych z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgow – w badaniu FREEDOM nie wykonano selekcji względem takich pacjentek, mogły więc brać udział w badaniu i uwzględniono około 23% tych chorych w badanej populacji; z kolei, w badaniach FIT I, VERT-NA oraz VERT-MN uwzględniono jedynie pacjentki z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgow, podczas gdy w badaniu FIT II uwzględniono jedynie kobiety, które wyjściowo nie miały złamań kręgow – pomimo tych różnic, przeprowadzone analizy wrażliwości sugerowały brak dużego wpływu tego czynnika na wielkość względnego efektu denosumabu i bisfosfonianów”.
- „Badania różniły się stosowanymi definicjami złamań kręgow”.
- „W przypadku badań FIT I oraz FIT II, przez większość okresu obserwacji stosowano nieoptymalną dawkę ocenianego alendronianu (5 mg/dzień zamiast 10 mg/dzień), którą zwiększano dopiero po 2 latach leczenia (w wyniku zmiany protokołu), co mogło wpływać na wyniki tego badania i wprowadzać heterogeniczność w ocenie wzajemnej skuteczności denosumabu oraz bisfosfonianów”.

### 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Ograniczeniem prowadzonej analizy była mała dostępność badań RCT bezpośrednio ocenających skuteczność denosumabu bezpośrednio względem bisfosfonianów, w przyjętej w (...) raporcie populacji i w zakładanych punktach końcowych:
  - Odnaleziono tylko 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio denosumab z alendronianem, które spełniało przyjęte kryteria włączenia (badanie *DIRECT*)
- „Z uwagi na małą dostępność badań bezpośrednio porównujących denosumab z alendronianem i ryzedronianem oraz ich ograniczenia, konieczne było wykonanie porównania pośredniego, będące z definicji techniką o mniejszej wiarygodności”
- „Zgodnie z charakterystyką ocenianego schorzenia większość badań dotyczyła kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, badania prowadzone wyłącznie w populacji mężczyzn były nieliczne, dotyczyły małych populacji i żadnego z nich nie zaprojektowano pod kątem oceny ryzyka złamań.”

- „W porównawczej analizie skuteczności włączone badania miały moc statystyczną ustawioną na ocenę złamań kręgowych, wykazanie znamiennych różnic w zakresie innych złamań o niższej częstości było przez to utrudnione.”

### **Komentarz analityków Agencji:**

Analiza skuteczności klinicznej denosumabu w ramach AKL wnioskodawcy została oparta na wynikach jednego badania RCT, sześciu badań RWE, porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanego przez wnioskodawcę oraz wynikach 8 przeglądów systematycznych. Należy jednak zaznaczyć, iż wnioskodawca formułując kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, według schematu PICO, nie podjął próby wyodrębnienia populacji stanowiącej wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego, a zatem nie ukierunkował analizy klinicznej na przedstawienie danych dla powstałych w ten sposób subpopulacji pacjentów tj. kobiet i mężczyzn z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań:

- **powyżej 60 roku życia** stosujących denosumab w **1. linii leczenia**,
- **poniżej 60 roku życia** stosujących denosumab w **1. linii leczenia** lub **2. i dalszej linii leczenia** w przypadku niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Dane w AKL przedstawiono zbiorczo, dla szeroko określonej populacji obejmującej zarówno rozszerzenie wskazania, jak i populację pacjentów, u której denosumab jest obecnie refundowany. Tymczasem tylko część przedstawionych wyników badań pozwala na wnioskowanie w zakresie skuteczności terapii denosumabem względem terapii alendronianem i ryzedronianem subpopulacji pacjentów <60 roku życia oraz subpopulacji mężczyzn. Odnotowane dla tych grup ograniczenia analizy to:

- Subpopulacja <60 roku życia:
  - Badanie RCT (DIRECT) – zdefiniowanie w kryteriach włączenia do badania dolnej granicy wieku ( $\geq 50$  lat), skutkujące brakiem danych płynących z badań RCT w populacji poniżej 50 roku życia.
  - Badania RWE – włączenie do badania Curtis 2024 jedynie pacjentek w wieku  $\geq 66$  lat, a do badań Behanova 2019 i Pedersen 2019 pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat oraz brak danych na temat wieku pacjentów włączonych do badania Everts-Graber 2023.
  - Porównanie pośrednie – oparcie porównania na badaniu FREEDOM do którego włączono pacjentki w wieku 60-90 lat oraz badaniach FITI i FITII, do których włączono pacjentki w wieku 55-80 lat.

Jedynym badaniem pierwotnym, w którym nie zdefiniowano ograniczeń wiekowych było retrospektywne badanie RWE Imai 2023, które wykazało IS różnicę na korzyść ocenianej interwencji względem alendronianu w zakresie punktu końcowego dotyczącego ryzyka złamań trzonu kości udowej, ale w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych wskazywało na przewagę alendronianu lub ryzedronianu względem denosumabu. Badanie to posiada również dodatkowe ograniczenia, gdyż zostało ono przeprowadzone dla populacji azjatyckiej, a w jego opisie brakuje informacji o dawkowaniu leków.

- Subpopulacja mężczyzn:
  - Ograniczona możliwość wnioskowania o przewadze terapii denosumabem względem ryzedronianu ze względu na brak wyników porównania pośredniego dla tej części populacji. Jedyne badanie pierwotne uwzględniające mężczyzn, które porównywało DEN vs RIS (Imai 2023) wykazało IS różnicę na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. ryzyka złamań trzonu kości udowej oraz wszystkich złamań kości udowej (dodatkowe ograniczenia tego badania wskazano również powyżej).

Dodatkowo nie dokonano podziału włączonych badań ze względu na linię leczenia w której stosowany był denosumab. Tylko badanie RWE Curtis 2024 zawierało jednoznaczne kryterium włączenia w postaci braku wcześniejszej terapii w kierunku osteoporozy.

Należy również zwrócić uwagę na znaczące ograniczenia jednego włączonego do analizy badania RCT, porównującego bezpośrednio denosumab z jednym z komparatorów tj. alendronianem, które zostały wymienione również przez wnioskodawcę. Ograniczenia obejmują przede wszystkim mniejszą dawkę alendronianu, którą przyjmowali uczestnicy badania (35 mg/tygodniowo) w stosunku do dawki zalecanej w Polsce (70 mg/tygodniowo) oraz włączenie do badania wyłącznie pacjentów japońskich, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na populację polską. Ponadto projekt badania zakładał porównanie DEN vs ALN wyłącznie w formie analizy post-hoc. Porównanie DEN vs ALN miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole.

Ponadto w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu dla podgrupy pacjentów poniżej 60 roku życia stosujących lek w 2. i dalszej linii leczenia.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

#### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN (badanie DIRECT)

KOBIETY oraz MĘŻCZYŹNI

Porównanie skuteczności leczenia denosumabem vs alendronianem w badaniu DIRECT zostało wykonane w ramach analizy post-hoc i stanowiło analizę eksploracyjną, ze względu na brak predefinicji w protokole badania. W porównaniu zastosowano te same testy statystyczne, co dla porównania denosumabu vs placebo, należy mieć jednak na uwadze, iż wartości p dla tego porównania mają wyłącznie charakter eksploracyjny.

Analizę skuteczności klinicznej w badaniu DIRECT przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), która stanowiła ~95% populacji pacjentów poddanych randomizacji. Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych.

W zakresie PK dotyczących złamań, IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla złamań kręgow nowych lub pogorszenia istniejących [HR=0,466 (95%CI: 0,236; 0,923), p=0,0251] oraz nowych złamań kręgow [HR=0,416 (95%CI: 0,180; 0,962), p=0,0344]. Dla PK dotyczącego nowych złamań pozakręgowych, zarówno dużych, jak i niedużych nie wykazano IS różnicy dla porównania DEN vs ALN.

**Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – badanie RCT (DEN vs ALN): ocena ryzyka złamań**

| Punkt końcowy                                             | Okres obserwacji (mies.) | n (%)       |             | DEN vs ALN                  |               |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|---------------|
|                                                           |                          | DEN (N=472) | ALN (N=242) | HR (95%CI)                  | wartość p     |
| <b>Złamania kręgow, nowe lub pogorszenie istniejących</b> | 24                       | 17* (3,6%)  | 17* (7,2%)  | <b>0,466 (0,236; 0,923)</b> | <b>0,0251</b> |
| <b>Nowe złamania kręgow</b>                               | 24                       | 10* (2,2%)  | 12* (5,1%)  | <b>0,416 (0,180; 0,962)</b> | <b>0,0344</b> |
| <b>Nowe złamania pozakręgowe</b>                          | 24                       | 19* (4,1%)  | 7* (2,7%)   | 1,482 (0,588; 3,734)        | 0,4004        |
| • <b>Nowe złamania pozakręgowe duże (major)**</b>         | 24                       | 8* (1,6%)   | 6* (2,3%)   | 0,687 (0,218; 2,165)        | 0,5190        |
| • <b>Nowe złamania pozakręgowe nieduże (non-major)***</b> | 24                       | 12* (2,5%)  | 1* (0,4%)   | 5,474 (0,707; 42,399)       | 0,0671        |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

\*\*Duże (major) złamania pozakręgowe obejmowały złamania bliższego końca kości ramiennej, przedramienia, żeber/obojczyka, miednicy, biodra, dalszego końca kości udowej i bliższego końca kości piszczelowej. Nie odnotowano żadnych przypadków złamania biodra w grupach otrzymujących denosumab i alendronian;

\*\*\*Nieduże (non-major) złamania pozakręgowe obejmowały wszystkie złamania pozakręgowe, z wyłączeniem dużych złamań pozakręgowych.

Większą procentową zmianę BMD dla wszystkich obszarów pomiaru odnotowano w grupie pacjentów stosujących terapię denosumabem względem grupy pacjentów stosujących alendronian. Największą różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano w zakresie procentowej zmiany BMD w ocenie kręgosłupa lędźwiowego [MD=1,60 (95% CI: 0,88; 2,32)].

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – badanie RCT (DEN vs ALN): zmiana BMD, okres obserwacji 24 mies.**

| Punkt końcowy (populacja FAS)               | Średnia zmiana (95%CI) [SD*]** |                        | DEN vs ALN               |                    |
|---------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|
|                                             | DEN (N=472)                    | ALN (N=242)            | MD (95% CI)*             | wartość p          |
| Procentowa zmiana BMD - kręgosłup lędźwiowy | 9,1% (8,7; 9,5) [4,43]         | 7,5% (6,9; 8,1) [4,76] | <b>1,60 (0,88; 2,32)</b> | <b>&lt; 0,0001</b> |
| Procentowa zmiana BMD - biodro              | 4,6% (4,3; 4,9) [3,33]         | 3,6% (3,2; 4,0) [3,17] | <b>1,00 (0,41; 1,59)</b> | <b>0,0008</b>      |
| Procentowa zmiana BMD - szyjka kości udowej | 4,0% (3,6; 4,4) [4,43]         | 2,9% (2,4; 3,4) [3,97] | <b>1,10 (0,46; 1,74)</b> | <b>0,0008</b>      |

| Punkt końcowy<br>(populacja FAS)                                   | Średnia zmiana (95%CI) [SD*]** |                          | DEN vs ALN               |               |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
|                                                                    | DEN (N=472)                    | ALN (N=242)              | MD (95% CI)*             | wartość p     |
| Procentowa zmiana BMD - dystalna (dalsza) część kości promieniowej | 0,5% (0,2; 0,8) [3,33]         | -0,2% (-0,7; 0,3) [3,97] | <b>0,70 (0,12; 1,28)</b> | <b>0,0187</b> |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

\*\*Dane odczytane z wykresu

### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN/RIS (badania RWE)

#### KOBIETY oraz MĘŻCZYŹNI

Spośród 6 badań RWE zidentyfikowanych przez wnioskodawcę trzy dotyczyły porównania skuteczności leczenia DEN vs ALN (Curtis 2024, Everts-Graber 2023, Pedersen 2019), jedno porównywało skuteczność DEN vs ALN oraz DEN vs RIS (Imai 2023), a dwa porównywały skuteczność stosowania denosumabu vs doustne bisfosfoniany (DEN vs ALN i/lub RIS) (Tai 2023, Behanova 2019).

Odnalezione badania miały na celu ocenę częstości występowania poszczególnych złamań lub ocenę śmiertelności u pacjentów z osteoporozą. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniach Behanova 2019 oraz Pedersen 2019 populację pacjentów z osteoporozą wyznaczono jedynie na podstawie otrzymywania denosumabu lub alendronianu przy jednoczesnym wykluczeniu diagnozy choroby nowotworowej lub choroby Pageta. Włączone badania nie obejmowały analizy bezpieczeństwa.

W czterech z sześciu włączonych badań zastosowano metody pozwalające na redukcję różnic pomiędzy wyjściowymi charakterystykami pacjentów. W próbach Curtis 2024, Everts-Graber 2023 i Pedersen 2019 była to metoda inverse probability of treatment weights (IPTW), a w badaniu Behanova 2019 metoda propensity score matching (PSM).

#### Porównanie DEN vs ALN

Badanie Curtis 2024 wykazało IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji dla następujących PK: poważne złamania osteoporotyczne, złamania pozakręgowie oraz złamania pozakręgowie z wyłączeniem biodra. Redukcja ryzyka wystąpienia poważnego złamania osteoporotycznego, złamania pozakręgowego i złamania pozakręgowego z wyłączeniem biodra wyniosła odpowiednio dla najdłuższego okresu obserwacji 39% [RR = 0,61 (95%CI: 0,48; 0,74), p<0,05], 43% [RR=0,57 (95%CI: 0,48; 0,74), p<0,05] oraz 32% [RR = 0,68 (95%CI: 0,57; 0,78), p<0,05]. Dla PK dotyczącego złamań kręgów wymagających hospitalizacji oraz złamań biodra IS różnica na korzyść ocenianej interwencji nie została wykazana dla wszystkich okresów obserwacji.

W badaniu Everts-Graber 2023 w analizie z użyciem metody IPTW istotną statystycznie przewagę DEN względem ALN odnotowano dla PK dotyczącego złamania pozakręgowego [HR = 0,38 (95%CI: 0,29; 0,50)], złamania biodra [HR = 0,54 (95%CI: 0,29; 0,98)], złamania kręgów [HR = 0,37 (95%CI: 0,28; 0,49)] oraz złamania ogółem [HR = 0,38 (95%CI: 0,31; 0,47)]. Natomiast w badaniu Pedersen 2019 analiza w zakresie ryzyka wystąpienia złamań biodra oraz złamań ogółem, z wykorzystaniem metody IPTW, nie wykazała IS różnic wśród pacjentów stosujących DEN vs ALN.

Dodatkowo, badanie Imai 2023 wskazuje na IS mniejszą częstość występowania złamań trzonu kości udowej dla porównania DEN vs ALN [IRR = 0,86 (95%CI: 0,77; 0,96)], ale także zwiększoną częstość występowania wszystkich złamań kości udowej [IRR = 1,15 (95%CI: 1,11; 1,18)].

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE (DEN vs ALN): złamania**

| Punkt końcowy                    | Badanie      | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poważne złamanie osteoporotyczne | Curtis 2024  | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 rok: <b>RR = 0,91 (95%CI: 0,85; 0,97), p &lt; 0,05</b></li> <li>2 lata: <b>RR = 0,88 (95%CI: 0,83; 0,93), p &lt; 0,05</b></li> <li>3 lata: <b>RR = 0,82 (95%CI: 0,77; 0,87), p &lt; 0,05</b></li> <li>5 lat: <b>RR = 0,69 (95%CI: 0,62; 0,76), p &lt; 0,05</b></li> <li>Ogółem – 8 lat: <b>RR = 0,61 (95%CI: 0,42; 0,71), p &lt; 0,05</b></li> </ul> |
| Złamania pozakręgowie            | Curtis 2024* | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 rok: <b>RR = 0,91 (95%CI: 0,85; 0,97), p &lt; 0,05</b></li> <li>2 lata: <b>RR = 0,87 (95%CI: 0,81; 0,92), p &lt; 0,05</b></li> <li>3 lata: <b>RR = 0,80 (95%CI: 0,74; 0,85), p &lt; 0,05</b></li> <li>5 lat: <b>RR = 0,66 (95%CI: 0,58; 0,74), p &lt; 0,05</b></li> <li>Ogółem – 8 lat: <b>RR = 0,57 (95%CI: 0,48; 0,74), p &lt; 0,05</b></li> </ul> |

| Punkt końcowy                               | Badanie            | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Everts-Graber 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: HR = 1,21 (95%CI: 0,92; 1,61), p = 0,173</li> <li>dopasowany: HR = 0,80 (95%CI: 0,60; 1,08), p = 0,142</li> <li>po IPTW: <b>HR = 0,38 (95%CI: 0,29; 0,50)</b></li> </ul>                                                                                                                                                                       |
| Złamania pozakręgowie, z wyłączeniem biodra | Curtis 2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 rok: <b>RR = 0,89 (95%CI: 0,81; 0,96), p &lt; 0,05</b></li> <li>2 lata: <b>RR = 0,84 (95%CI: 0,78; 0,91), p &lt; 0,05</b></li> <li>3 lata: <b>RR = 0,78 (95%CI: 0,72; 0,85), p &lt; 0,05</b></li> <li>5 lat: <b>RR = 0,68 (95%CI: 0,57; 0,78), p &lt; 0,05</b></li> <li>Ogółem – 8 lat: <b>RR = 0,50 (95%CI: 0,35; 0,64), p &lt; 0,05</b></li> </ul> |
| Złamania kręgów wymagające hospitalizacji   | Curtis 2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 rok: RR = 0,91 (95%CI: 0,78; 1,04)</li> <li>2 lata: RR = 0,90 (95%CI: 0,78; 1,02)</li> <li>3 lata: RR = 0,85 (95%CI: 0,72; 1,02)</li> <li>5 lat: <b>RR = 0,83 (95%CI: 0,66; 0,99), p &lt; 0,05</b></li> <li>Ogółem – 8 lat: RR = 0,70 (95%CI: 0,40; 1,01)</li> </ul>                                                                                 |
| Złamanie biodra                             | Curtis 2024        | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 rok: RR = 0,94 (95%CI: 0,85; 1,04)</li> <li>2 lata: <b>RR = 0,89 (95%CI: 0,80; 0,98), p &lt; 0,05</b></li> <li>3 lata: <b>RR = 0,82 (95%CI: 0,74; 0,91), p &lt; 0,05</b></li> <li>5 lat: <b>RR = 0,61 (95%CI: 0,53; 0,69), p &lt; 0,05</b></li> <li>Ogółem – 8 lat: <b>RR = 0,64 (95%CI: 0,39; 0,90), p &lt; 0,05</b></li> </ul>                     |
|                                             | Everts-Graber 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: HR = 1,28 (95%CI: 0,68; 2,41), p = 0,443</li> <li>dopasowany: HR = 0,67 (95%CI: 0,33; 1,37), p = 0,27</li> <li>po IPTW: <b>HR = 0,54 (95%CI: 0,29; 0,98)</b></li> </ul>                                                                                                                                                                        |
|                                             | Pedersen 2019      | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: <b>HR = 1,18 (95%CI: 1,03; 1,36)</b></li> <li>po IPTW: HR = 1,08 (95%CI: 0,92; 1,28)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Złamania kręgów                             | Everts-Graber 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: <b>HR = 0,76 (95%CI: 0,58; 0,99), p = 0,044</b></li> <li>dopasowany: <b>HR = 0,47 (95%CI: 0,35; 0,64), p &lt; 0,001</b></li> <li>po IPTW: <b>HR = 0,37 (95%CI: 0,28; 0,49)</b></li> </ul>                                                                                                                                                      |
| Złamanie trzonu kości udowej                | Imai 2023          | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>IRR = 0,86 (95%CI: 0,77; 0,96)**</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Wszystkie złamania kości udowej             | Imai 2023          | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>IRR = 1,15 (95%CI: 1,11; 1,18)**</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Złamania ogółem                             | Everts-Graber 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: HR = 0,97 (95%CI: 0,80; 1,17), p = 0,756</li> <li>dopasowany: <b>HR = 0,62 (95%CI: 0,51; 0,76), p &lt; 0,001</b></li> <li>po IPTW: <b>HR = 0,38 (95%CI: 0,31; 0,47)</b></li> </ul>                                                                                                                                                             |
|                                             | Pedersen 2019      | <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy: HR = 0,99 (95%CI: 0,91; 1,08)</li> <li>po IPTW: HR = 0,92 (95%CI: 0,83; 1,02)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |

\*W analizie wnioskodawcy wskazano błędne wartości wyników dla tego punktu końcowego, wartości zamieszczone w tabeli zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowej

\*\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

### Porównanie DEN vs RIS

Badanie Imai 2023 wskazuje na IS częstsze występowanie złamań trzonu kości udowej oraz wszystkich złamań kości udowej wśród pacjentów stosujących denosumab względem pacjentów stosujących ryzedronian.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE (DEN vs RIS): złamania**

| Punkt końcowy                   | Badanie   | Wyniki                                 |
|---------------------------------|-----------|----------------------------------------|
| Złamanie trzonu kości udowej    | Imai 2023 | <b>IRR = 1,15 (95%CI: 1,02; 1,28)*</b> |
| Wszystkie złamania kości udowej |           | <b>IRR = 1,22 (95%CI: 1,18; 1,25)*</b> |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

### Porównanie DEN vs ALN i/lub RIS

W badaniu Tai 2023 odnotowano IS redukcję ryzyka zgonu pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgow, stosujących denosumab, zarówno w populacji ogólnej, jak i populacji z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu, względem populacji chorych stosujących doustne bisfosfoniary.

Natomiast badanie Behanova 2019 nie wykazano IS różnic dla porównania DEN vs ALN i/lub RIS w zakresie ryzyka zgonu oraz wystąpienia kolejnych złamań biodra, zarówno w populacji ogólnej, jak i analizowanych osobno populacjach kobiet i mężczyzn.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – badania RWE (DEN vs ALN i/lub RIS): złamania**

| Punkt końcowy                                                                                                                 | Badanie       | Wyniki                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------|
| Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgow (populacja ogółem)                                                            | Tai 2023      | HR = 0,64 (95%CI: 0,60; 0,69)*  |
| Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgow (z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu) |               | HR = 0,75 (95%CI: 0,68; 0,83)*  |
| Zgon pacjenta (populacja ogółem)                                                                                              | Behanova 2019 | HR = 1,06 (95%CI: 0,81; 1,38)*  |
| Zgon pacjenta (mężczyźni)                                                                                                     |               | HR = 0,60 (95%CI: 0,30; 1,18)*  |
| Zgon pacjenta (kobiety)                                                                                                       |               | HR = 1,19 (95%CI: 0,88; 1,62)*  |
| Kolejne złamanie biodra (populacja ogółem)                                                                                    |               | SHR = 1,34 (95%CI: 0,79; 2,27)* |
| Kolejne złamanie biodra (mężczyźni)                                                                                           |               | SHR = 0,32 (95%CI: 0,07; 1,56)* |
| Kolejne złamanie biodra (kobiety)                                                                                             |               | SHR = 1,74 (95%CI: 0,98; 3,06)* |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

### Porównanie pośrednie - metaanaliza sieciowa (NMA)

#### KOBIETY

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Analizę główną oparto na danych z 5 badań RCT ukierunkowanych na ocenę ryzyka wystąpienia złamań w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą. Do analizy wykorzystano dwa modele statystyczne: fixed (przy założeniu efektów stałych) oraz random (przy założeniu efektów losowych).

Wyniki porównania pośredniego z użyciem modelu fixed wykazały IS redukcję ryzyka wystąpienia złamań kręgow, zarówno dla porównania DEN vs ALN [HR = 0,62 (95% CrI: 0,44; 0,88)], jak i DEN vs RIS [HR = 0,53 (95% CrI: 0,37; 0,73)]. Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami nie wykazano natomiast w zakresie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych oraz złamań biodra, niezależnie od wykorzystanego modelu statystycznego.

Wnioskodawca, dla przedstawionego porównania pośredniego, przeprowadził również analizę wrażliwości w trzech wariantach, z których dwa uwzględniły włączenie do sieci dodatkowych badań, a jeden wykluczał badanie FIT II z sieci wariantu podstawowego analizy. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w załączniku 15.1 do AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie (DEN vs ALN oraz DEN vs RIS) – ocena ryzyka wystąpienia złamań**

| Punkt końcowy                           | DEN vs ALN<br>Mediana HR (95% Crl) |                   | DEN vs RIS<br>Mediana HR (95% Crl) |                   |
|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|
|                                         | Model fixed                        | Model random      | Model fixed                        | Model random      |
| Ryzyko wystąpienia złamań kręgow        | <b>0,62 (0,44; 0,88)</b>           | 0,62 (0,25; 1,63) | <b>0,53 (0,37; 0,73)</b>           | 0,53 (0,21; 1,34) |
| Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych | 1,00 (0,74; 1,35)                  | 1,00 (0,47; 2,20) | 1,21 (0,85; 1,72)                  | 1,21 (0,62; 2,43) |
| Ryzyko wystąpienia złamań biodra        | 1,28 (0,61; 2,72)                  | 1,32 (0,41; 4,22) | 0,75 (0,35; 1,60)                  | 0,76 (0,23; 2,45) |

#### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN (badanie DIRECT)

##### KOBIETY oraz MĘŻCZYŹNI

Wyniki badania DIRECT wskazują na brak IS różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa terapii denosumabem względem stosowania alendronianu. Numeryczne różnice na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano natomiast w zakresie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych skutkujących zgonem oraz AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu. Numeryczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia stosowania DEN lub ALN.

**Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: Ogólny profil bezpieczeństwa terapii**

| Punkt końcowy                         | DEN (N=475) | ALN (N=242) | DEN vs ALN          |                     |
|---------------------------------------|-------------|-------------|---------------------|---------------------|
|                                       | n (%)       | n (%)       | RR [95% CI]*        | RD [95% CI] *       |
| AEs ogółem                            | 448 (94,3%) | 229 (94,6%) | 1,00 (0,96; 1,03)   | 0,00 (-0,04; 0,03)  |
| SAEs                                  | 66 (13,9%)  | 30 (12,4%)  | 1,12 (0,75; 1,68)   | 0,01 (-0,04; 0,07)  |
| AEs skutkujące zgonem                 | 5 (1,1%)    | 0 (0,0%)    | 5,62 (0,31; 101,14) | 0,01 (0,00; 0,02)   |
| AEs prowadzące do zakończenia badania | 5 (1,1%)    | 2 (0,8%)    | 1,27 (0,25; 6,52)   | 0,00 (-0,01; 0,02)  |
| AEs prowadzące do zakończenia DEN/ALN | 23 (4,8%)   | 18 (7,4%)   | 0,65 (0,36; 1,18)   | -0,03 (-0,06; 0,01) |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

Wśród AEs specjalnego zainteresowania najczęściej występującym były zakażenia, które wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów stosujących denosumab (60,2%) i alendronian (54,1%). IS różnicę na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w zakresie ryzyka występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego [RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNH = 18 (95% CI: 10; 112)] oraz bakteryjnego zapalenia tkanki łącznej [RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02); NNH = 80 (95% CI: 41; 1333)], natomiast w odniesieniu do parametru RR różnica pomiędzy grupami nie była IS].

**Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: AEs specjalnego zainteresowania**

| Punkt końcowy                       | DEN (N=475)  | ALN (N=242) | DEN vs ALN          |                                                        |
|-------------------------------------|--------------|-------------|---------------------|--------------------------------------------------------|
|                                     | n (%)        | n (%)       | RR [95% CI]*        | RD [95% CI]*                                           |
| Hipokalcemia                        | 2 (0,4%)     | 2 (0,8%)    | 0,51 (0,07; 3,59)   | 0,00 (-0,02; 0,01)                                     |
| Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej | 6 (1,3%)     | 0 (0,0%)    | 6,64 (0,38; 117,32) | <b>0,01 (0,00; 0,02)</b><br><b>NNH = 80 (41; 1333)</b> |
| Zakażenia                           | 286 (60,2%)  | 131 (54,1%) | 1,11 (0,97; 1,28)   | 0,06 (-0,02; 0,14)                                     |
| • Zapalenie nosa i gardła           | 211* (44,4%) | 93* (38,4%) | 1,16 (0,97; 1,28)   | 0,06 (-0,02; 0,14)                                     |
| • Zapalenie pęcherza moczowego      | 14* (2,9%)   | 9* (3,7%)   | 0,79 (0,35; 1,80)   | -0,01 (-0,04; 0,02)                                    |

| Punkt końcowy                               | DEN (N=475) | ALN (N=242) | DEN vs ALN               |                                                       |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                             | n (%)       | n (%)       | RR [95% CI]*             | RD [95% CI]*                                          |
| Egzema                                      | 70 (14,7%)  | 31 (12,8%)  | 1,05 (0,72; 1,53)        | 0,01 (-0,05; 0,06)                                    |
| AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością | 90 (18,9%)  | 45 (18,6%)  | 1,02 (0,74; 1,41)        | 0,00 (-0,06; 0,06)                                    |
| Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego      | 68 (14,3%)  | 21 (8,7%)   | <b>1,65 (1,04; 2,62)</b> | <b>0,06 (0,01; 0,10)</b><br><b>NNH = 18 (10; 112)</b> |
| Nowotwory złośliwe lub nieokreślone         | 9 (1,9%)    | 2 (0,8%)    | 2,29 (0,50; 10,53)       | 0,01 (-0,01; 0,03)                                    |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w obu ramionach badania. Nie odnotowano również IS różnic w ryzyku ich wystąpienia wśród pacjentów leczonych DEN vs ALN.

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: SAEs specjalnego zainteresowania**

| Punkt końcowy                           | DEN (N=475) | ALN (N=242) | DEN vs ALN        |                    |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|-------------------|--------------------|
|                                         | n (%)       | n (%)       | RR [95% CI]*      | RD [95% CI] *      |
| Hipokalcemia                            | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    | -                 | -                  |
| Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej     | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    | -                 | -                  |
| Zakażenia                               | 5 (1,1%)    | 3 (1,2%)    | 0,85 (0,20; 3,52) | 0,00 (-0,02; 0,01) |
| Egzema                                  | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    | -                 | -                  |
| Potencjalnie związane z nadwrażliwością | 0 (0,0%)    | 1 (0,4%)    | 0,17 (0,01; 4,16) | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego  | 6 (1,3%)    | 2 (0,8%)    | 1,53 (0,31; 7,52) | 0,00 (-0,01; 0,02) |
| Nowotwory złośliwe lub nieokreślone     | 7 (1,5%)    | 2 (0,8%)    | 1,78 (0,37; 8,52) | 0,01 (-0,01; 0,02) |

\*Dane obliczone przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego, której tabelaryczne podsumowanie zostało przedstawione w poniższej tabeli, oraz przeprowadził wyszukiwanie alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Izamby na następujących stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URLP nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Izamby. Na stronie EMA informowano o zdarzeniach niepożądanych w postaci bólu rąk lub nóg, a także bólu kości, stawów oraz mięśni występujących u > 1/10 pacjentów oraz zapaleniach tkanki łącznej, hipokalcemii, reakcjach nadwrażliwości, osteonekrozie kości szczęki, oraz atypowych złamaniach kości udowej występujących u <1/1000 pacjentów.

Wnioskodawca przeanalizował także komunikaty EMA dotyczące produktu leczniczego Prolia w którym komisja rekomenduje działania mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia osteonekrozy kości szczęki. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w rodz. 9 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 17. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z osteoporozą oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną (ChPL Izamby 2025)**

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Zdarzenia niepożądane | Kategoria częstości                             |
|---------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Często                | Zakażenie układu moczowego                      |
|                                                   | Często                | Zakażenie górnych dróg oddechowych              |
|                                                   | Niezbyt często        | Zapalenie uchyłka jelita grubego                |
|                                                   | Niezbyt często        | Zapalenie tkanki łącznej                        |
|                                                   | Niezbyt często        | Zakażenie ucha                                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Rzadko                | Nadwrażliwość                                   |
|                                                   | Rzadko                | Reakcja anafilaktyczna                          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | Często                | Hipokalcemia                                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Często                | Rwa kulszowa                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Często                | Zaparcia                                        |
|                                                   | Często                | Dolegliwości brzuszne                           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Często                | Wysypka                                         |
|                                                   | Często                | Wyprysk                                         |
|                                                   | Często                | Łysienie                                        |
|                                                   | Niezbyt często        | Liszajowate osutki polekowe                     |
|                                                   | Bardzo rzadko         | Zapalenie naczyń z nadwrażliwości               |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często         | Ból kończyn                                     |
|                                                   | Bardzo często         | Bóle mięśniowo-szkieletowe                      |
|                                                   | Rzadko                | Martwica kości szczęki                          |
|                                                   | Rzadko                | Atypowe złamania kości udowej                   |
|                                                   | Nieznana              | Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego |

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

##### Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania denosumabu (DEN) z doustnymi bisfosfonianami (BIS): alendronianem (ALN) oraz rizedronianem (RIS).

##### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz mężczyźni z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

Aktualnie produkt leczniczy Izamby, produkt referencyjny (oryginalny) Prolia oraz inne produkty biopodobne (Junod, Osvyrti, Stoboclo i Zadenvi) są finansowane w ramach wykazu aptecznego w następujących wskazaniach refundacyjnych:

- 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.

W ramach niniejszej oceny populacja docelowa została rozszerzona w porównaniu do aktualnych wskazań refundacyjnych poprzez zniesienie ścisłego kryterium wieku oraz wymogu wcześniejszego niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub istnienia przeciwwskazań (nietolerancji) do ich stosowania.

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

##### Horyzont czasowy

AE wnioskodawcy przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć (wiek początkowy kohorty: populacja kobiet – 66,9 lat; populacja mężczyzn – 61,6 lat).

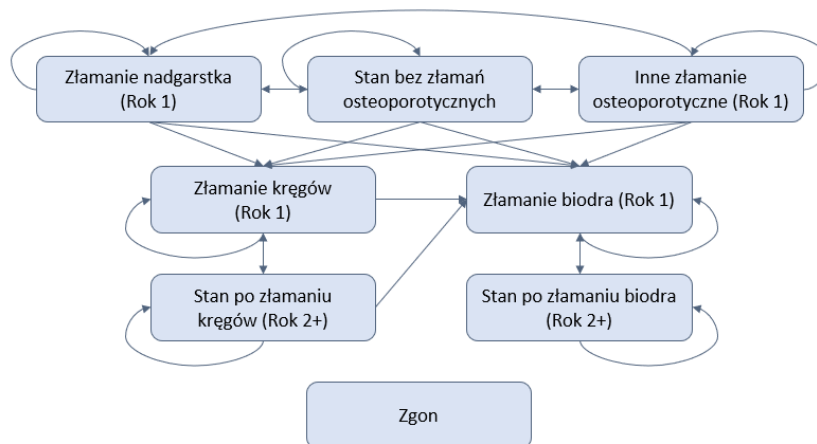
##### Model

Model Markowa wykorzystany w AE wnioskodawcy, opracowany w programie Excel przy użyciu języka programowania Visual Basic for Applications (VBA), wyróżnia następujące stany kliniczne:

- stan bez złamań kostnych,
- złamanie biodra, alt. złamanie bliższego końca kości udowej (1 rok),
- stan po złamaniu biodra (2+ rok po wystąpieniu złamania),
- złamanie kręgow (1 rok),
- stan po złamaniu kręgow (2+ rok po wystąpieniu złamania),
- złamanie nadgarstka (1 rok),

- inne złamanie osteoporotyczne (1 rok),
- zgon.

Zakres możliwych przejść pomiędzy stanami przedstawiono na schemacie poniżej. Dla zwiększenia czytelności rysunku nie pokazano przejść do stanu „zgon”, ponieważ w modelu mogą one wystąpić z każdego stanu w każdym cyklu.



**Rysunek 1. Struktura modelu AE wnioskodawcy.**

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach 6-miesięcznych.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne stanowiące parametry wejściowe do modelu pozyskano i wyznaczono w oparciu o: inne analizy farmakoeconomiczne dot. leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy, badania kliniczne włączone do AKL wnioskodawcy (szczegółowe informacje w rozdz. 4.2 niniejszej AWA), wyniki polskich badań obserwacyjnych, oraz dane Narodowego Funduszu Zdrowia i Głównego Urzędu Statystycznego.

Częstość występowania złamań osteoporotycznych w populacji ogólnej w Polsce wyznaczono na podstawie danych przedstawionych w raporcie NFZ Osteoporoza (2024 r.), a parametry skuteczności klinicznej denosumabu oraz komparatorów przyjęto na podstawie AKL wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych pierwotne wyniki analizy podstawowej uzupełniono o wariant uwzględniający zaktualizowane dane NFZ dotyczące częstości złamań z 2025 r.

W odniesieniu do kluczowych parametrów, dla których nie zidentyfikowano wiarygodnych danych krajowych (m.in. wzrostu ryzyka złamań u pacjentów z osteoporozą związanego z obniżeniem gęstości mineralnej kości i historią morfometrycznych złamań kręgosłupa, oraz śmiertelności po złamaniu), wartości przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego publikacji ekonomicznych.

Szczegółowe parametry kliniczne i demograficzne kohorty, oraz dane dot. skuteczności przedstawiono w rozdz. 5 AE wnioskodawcy.

#### Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 7 AE wnioskodawcy):

- koszty nabycia leków antyresorpcyjnych (denosumab, alendronian, ryzedronian),
- koszty podania leków,
- koszty rutynowej opieki,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia złamań kostnych (złamanie biodra, złamanie kręgosłupa, złamanie nadgarstka, złamania inne),
- koszty opieki długoterminowej po złamaniu biodra.

## Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej założono, że użyteczność pacjentów bez złamań osteoporotycznych odpowiada populacji ogólnej. Wartości EQ-5D-5L dla populacji dorosłych pacjentów w Polsce przyjęto z badania Golicki 2021.

Użyteczności wykorzystano do wyznaczania QALY w stanie bez złamań oraz jako wartości bazowe w stanach po złamaniach, korygowane mnożnikami odzwierciedlającymi procentową utratę jakości życia. Mnożniki przyjęto z badania ICUROS, z rozróżnieniem na pierwszy i kolejne lata po złamaniu (biodra, kręgow i dalszej nasady kości promieniowej). Dla innych złamań zastosowano mnożnik jak dla złamań nadgarstka.

Utratę użyteczności dla złamań biodra i kręgow naliczano w kolejnych latach po wystąpieniu złamania (redukcja użyteczności zmniejsza się po pierwszym roku), natomiast dla pozostałych złamań przez 1 rok.

W analizie podstawowej: wartości oraz czas naliczania mnożników użyteczności związanych z wystąpieniem AE, przyjęto jak w wybranych analizach ekonomicznych denosumabu (Chau 2012, Parthan 2013).

W analizach wrażliwości testowano alternatywne źródła mnożników (Peasgood 2009, Hiligsmann 2008) oraz wariant nieuwzględniający wpływu zdarzeń niepożądanych na koszty i użyteczności.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w wariantcie podstawowym zawierają oszacowania dla kategorii dostępności leku nie objętej wnioskiem o refundację, tj. obejmującej finansowanie przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (kategoria D2, bezpłatnie dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu leczniczego Izamby dotyczy kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1), przy poziomie odpłatności 30%.

Wariant nieuwzględniający refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2 był testowany w ramach analizy scenariuszowej i został przyjęty jako wariant podstawowy w niniejszej AWA (wyniki analizy podstawowej dla tego wariantu zostały przekazane przez wnioskodawcę w odpowiedzi na wymagania minimalne).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono na podstawie modelu wnioskodawcy, dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Perspektywa NFZ

**Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – populacja kobiet**

| Wynik                                  | DEN       | ALN       | RIS       | DEN vs ALN     | DEN vs RIS     |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| koszty całkowite (wariant z RSS)       |           | 23 101 zł | 23 609 zł |                |                |
| koszty całkowite (wariant bez RSS)     | 24 089 zł |           |           | 988 zł         | 479 zł         |
| lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 10,506    | 10,482    | 10,474    | 0,025          | 0,032          |
| ICUR dla Izamby (wariant z RSS)        |           |           |           |                |                |
| ICUR dla Izamby (wariant bez RSS)      |           |           |           | 40 131 zł/QALY | 14 999 zł/QALY |

**Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – populacja mężczyzn**

| Wynik                                  | DEN       | ALN       | RIS       | DEN vs ALN     | DEN vs RIS     |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| koszty całkowite (wariant z RSS)       |           | 12 654 zł | 13 029 zł |                |                |
| koszty całkowite (wariant bez RSS)     | 13 818 zł |           |           | 1 164 zł       | 789 zł         |
| lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 11,000    | 10,979    | 10,971    | 0,021          | 0,029          |
| ICUR dla Izamby (wariant z RSS)        |           |           |           |                |                |
| ICUR dla Izamby (wariant bez RSS)      |           |           |           | 54 945 zł/QALY | 27 012 zł/QALY |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn stosowanie DEN w miejsce ALN oraz RIS jest droższe i skuteczniejsze.

W populacji kobiet oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i 40 131 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i 14 999 zł/QALY w wariancie bez RSS.

W populacji mężczyzn oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i 54 945 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i 27 012 zł/QALY w wariancie bez RSS.

Wszystkie oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### **Perspektywa wspólna**

**Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej – populacja kobiet**

| Wynik                                  | DEN       | ALN       | RIS       | DEN vs ALN     | DEN vs RIS     |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| koszty całkowite (wariant z RSS)       | [ ]       | 27 457 zł | 27 965 zł | [ ]            | [ ]            |
| koszty całkowite (wariant bez RSS)     | 29 031 zł |           |           | 1 573 zł       | 1 066 zł       |
| lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 10,506    | 10,482    | 10,474    | 0,025          | 0,032          |
| ICUR dla Izamby (wariant z RSS)        |           |           |           | [ ]            | [ ]            |
| ICUR dla Izamby (wariant bez RSS)      |           |           |           | 63 934 zł/QALY | 33 340 zł/QALY |

**Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej – populacja mężczyzn**

| Wynik                                  | DEN       | ALN       | RIS       | DEN vs ALN     | DEN vs RIS     |
|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| koszty całkowite (wariant z RSS)       | [ ]       | 16 895 zł | 17 304 zł | [ ]            | [ ]            |
| koszty całkowite (wariant bez RSS)     | 18 599 zł |           |           | 1 703 zł       | 1 295 zł       |
| lata życia skorygowane o jakość (QALY) | 11,000    | 10,979    | 10,971    | 0,021          | 0,029          |
| ICUR dla Izamby (wariant z RSS)        |           |           |           | [ ]            | [ ]            |
| ICUR dla Izamby (wariant bez RSS)      |           |           |           | 80 388 zł/QALY | 44 321 zł/QALY |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn stosowanie DEN w miejsce ALN oraz RIS jest droższe i skuteczniejsze.

W populacji kobiet oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i 63 934 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i 33 340 zł/QALY w wariancie bez RSS.

W populacji mężczyzn oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i 80 388 zł/QALY w wariancie bez RSS;
- DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i 44 321 zł/QALY w wariancie bez RSS.

Wszystkie oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### Oszacowania ceny progowej wynikające z okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości denosumabu nad refundowanymi komparatorami tj. bisfosfonianami, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy zaznaczyć, iż w jedynym badaniu z randomizacją DIRECT przedstawionym w ramach AKL wnioskodawcy dla porównania DEN względem ALN, dawkowanie alendronianu było niezgodne z dawkowaniem stosowanym w populacji polskiej (w badaniu alendronian podawano doustnie w dawce 35 mg co tydzień natomiast dawka zalecana w Polsce wg ChPL to 70 mg tygodniowo), stąd należy uznać, że nie jest to badanie porównujące DEN z komparatorem refundowanym w warunkach polskich. Należy jednocześnie dodać, że zgodnie z AKL wnioskodawcy, stosowanie ALN doustnie w dawce 35 mg/tydzień jest dopuszczone i zalecane w japońskiej populacji pacjentów będącej przedmiotem badania DIRECT.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania denosumabu z bisfosfonianami (alendronianem i ryzedronianem) nie przedstawiono oszacowań wynikających z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Stosowne obliczenia zostały przeprowadzone przez analityków Agencji i przedstawione w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Oszacowania ceny progowej w odniesieniu do progu opłacalności

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

#### Perspektywa NFZ

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS,
  - dla porównania DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS;
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS,
  - dla porównania DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS;

Oszacowane wartości progowe [ ].

#### Perspektywa wspólna

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS,
  - dla porównania DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS;
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS,
  - dla porównania DEN vs RIS: [ ] w wariancie z RSS i [ ] w wariancie bez RSS.

Oszacowane wartości progowe [ ].

<sup>3</sup> 244 821 zł/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W pierwotnie złożonym dokumencie wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, jednak nie dokonał ich aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji. Model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2, opracowane przez analityków Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy.

#### **Perspektywa NFZ**

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano 349 parametrów modelu, przyjmując dla nich zakresy wartości wyznaczone na podstawie dolnej i górnej granicy 95%CI dla rozkładów prawdopodobieństwa założonych w PSA. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN + ALN:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ) oraz na poziomie 5% ( ),
    - przyjęcie wartości RR na 1 SD BMD dla złamań kręgow u pacjentów w wieku 65-69 lat na poziomie 1,10 ( );
  - dla porównania DEN vs RIS:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania kosztów na poziomie 0% (terapia dominująca),
    - przyjęcie częstości złamań kości udowej w populacji ogólnej, w grupie wiekowej 65-69 lat, na poziomie 0,10% ( ) oraz 0,15% ( ).
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ) oraz na poziomie 5% ( ),
    - przyjęcie wartości RR na 1 SD BMD dla złamań kręgow u pacjentów w wieku 60-64 lat na poziomie 1,10 ( ) oraz 2,78 ( );
  - dla porównania DEN vs RIS:
    - przyjęcie wartości RR dla złamania kości udowej u osób w wieku 60-64 lat z historią złamań kręgu na poziomie 1,78 ( ) oraz 5,21 ( ),
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania kosztów na poziomie 0% ( ).

##### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi:

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN vs ALN: ;
  - dla porównania DEN vs RIS: .
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN: ;
  - dla porównania DEN vs RIS: .

## **Perspektywa wspólna**

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN vs ALN:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ),
    - przyjęcie wartości RR na 1 SD BMD dla złamań kręgow u pacjentów w wieku 65-69 lat na poziomie 1,10 ( ) oraz 2,78 ( );
  - dla porównania DEN vs RIS:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania kosztów na poziomie 0% ( ),
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ) oraz na poziomie 5% ( ).
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ) oraz na poziomie 5% ( ),
    - przyjęcie wartości RR na 1 SD BMD dla złamań kręgow u pacjentów w wieku 60-64 lat na poziomie 1,10 ( ) oraz 2,78 ( );
  - dla porównania DEN vs RIS:
    - przyjęcie rocznej stopy dyskontowania wyników na poziomie 0% ( ),
    - przyjęcie wartości RR dla złamania kości udowej u osób w wieku 60-64 lat z historią złamań kręgu na poziomie 1,78 ( ) oraz 5,21 ( ).

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi:

- w populacji kobiet:
  - dla porównania DEN vs ALN: ;
  - dla porównania DEN vs RIS: .
- w populacji mężczyzn:
  - dla porównania DEN vs ALN: ;
  - dla porównania DEN vs RIS: .

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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                        | Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje populację pacjentów z osteoporozą leczonych w pierwszej linii doustnymi bisfosfonianami bądź terapią z zastosowaniem denosumabu.<br>Nie przedstawiono natomiast wyników analizy ekonomicznej w podgrupie pacjentów poniżej 60 roku życia, u których denosumab mógłby zostać zastosowany w ramach 2. linii leczenia. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?<br>Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?                 | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | TAK                        | Horyzont dożywotni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 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 analizę wrażliwości?                                                                                            | TAK                        | Przeprowadzono jednokierunkową, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Modelowanie częstości złamań osteoporotycznych jest obarczone niepewnością, wynikającą z dużej liczby parametrów wpływających na ryzyko złamań – częstości złamań w populacji ogólnej, wzrostu ryzyka związanego z obniżeniem gęstości kości oraz historii wcześniejszych złamań kręgu, redukcji ryzyka podczas leczenia antyresorpcyjnego, częściowej utraty skuteczności z powodu niskiego compliance oraz stopniowego wygasania skuteczności po zakończeniu leczenia. Każdy z powyższych parametrów był zależny od kolejnych zmiennych modelu – charakterystyki kohorty (wieku, płci, wartości T-score/Z-score, odsetka z wcześniejszym złamaniem kręgu), rodzaju złamania, rozkładu czasu leczenia, co zwiększało łączną niepewność długookresowych projekcji liczby złamań w modelu. (...)”
- „Model dla subpopulacji mężczyzn wiąże się z dodatkową niepewnością, wynikającą z ograniczonej liczby danych dla tej grupy chorych; w szczególności, nie odnaleziono danych dotyczących charakterystyki kohorty mężczyzn leczonych bisfosfonianami w Polsce, a dane dotyczące skuteczności pochodzą z badań klinicznych przeprowadzanych w zdecydowanej większości wśród kobiet po menopauzie.”
- „Wykorzystany kohortowy model Markowa wiąże się ze znanymi ograniczeniami, związanymi z własnością „braku pamięci” (którą częściowo omijano zastosowaniem stanów tunelowych lub dodatkowymi macierzami obliczeniowymi) oraz brakiem możliwości przebywania kohorty w jednocześnie w dwóch stanach modelu (tj. wystąpienia kilku różnych rodzajów złamań w jednym cyklu), co wiązało się z koniecznością zastosowania hierarchicznej struktury dla ciężkości złamań. (...)”

- „Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej denosumabu oraz komparatorów była metaanaliza sieciowa badań RCT, przeprowadzona w ramach równolegle wykonanej analizy klinicznej denosumabu (AKL *Izamby* 2026). W związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badań klinicznych oraz porównania pośredniego odnoszą się również do analizy ekonomicznej.”

#### **Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:**

- Brak krajowych danych dotyczących zależności między obniżoną gęstością mineralną kości (BMD) oraz historią morfometrycznych złamań kręgow a wzrostem ryzyka złamań u pacjentów z osteoporozą, a także brak danych krajowych o śmiertelności po złamaniu.
- Porównanie wyników analizy z danymi literaturowymi jest ograniczone ze względu na heterogeniczność badań (różnice w populacjach i założeniach modelowych) oraz fakt, że dotyczą one produktu referencyjnego, co utrudnia bezpośrednie odniesienie kosztów i wartości ICUR.

### **5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej**

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. W AE wnioskodawcy jako komparatory dla ocenianej technologii przyjęto alendronian oraz ryzedronian. W opinii analityków Agencji wnioskowaną technologię porównano z właściwymi komparatorami.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje populację pacjentów z osteoporozą leczonych w pierwszej linii doustnymi bisfosfonianami bądź terapią z zastosowaniem denosumabu. Nie przedstawiono natomiast wyników analizy ekonomicznej w podgrupie pacjentów poniżej 60 roku życia, u których denosumab mógłby zostać zastosowany w ramach 2. linii leczenia.

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

Najważniejsze ograniczenia AE wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 5.3. niniejszej AWA.

Należy podkreślić, iż dane dotyczące charakterystyki kohorty mężczyzn leczonych bisfosfonianami w Polsce oraz dane dotyczące skuteczności, uwzględnione w modelu (zarówno dla kobiet jak i mężczyzn), pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w większości w populacji kobiet po menopauzie. Ograniczenie to ma duże znaczenie dla oceny efektywności kosztowej terapii u mężczyzn, gdyż opiera się na możliwości generalizowania wyników leczenia antyresorpcyjnego na inne populacje (na inną płęć).

Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej denosumabu oraz komparatorów była metaanaliza sieciowa badań RCT, przeprowadzona w ramach AKL wnioskodawcy. W związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badań klinicznych oraz porównania pośredniego odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

Uwzględniono prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania, oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wariant nieuwzględniający refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2 był testowany w analizie scenariuszowej, a scenariusz ten przyjęto jako wariant podstawowy w niniejszej AWA.

W pierwotnie złożonym dokumencie elektronicznym wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, jednak nie dokonał ich aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji (brak refundacji w ramach wykazu D2). Model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych parametrów na wartości zerowe i skrajne, sprawdzenie poprawności formuł obliczeniowych oraz testowanie powtarzalności wyników. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził

jednokierunkową analizę wrażliwości w celu weryfikacji czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny innych badań farmakoeconomicznych dotyczących zastosowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu. Do przeglądu włączono 8 publikacji pełnotekstowych (Cha 2024, Choo 2022, Gao 2025, Jiang 2023, Johnson 2021, Kang 2022, Yeh 2025, You 2021), w tym 6 analiz kosztów-użyteczności, 1 analizę kosztów-korzyści oraz 1 analizę rocznych kosztów terapii. W większości CUA (5/6) denosumab oceniano jako kosztowo-efektywny względem uwzględnionych komparatorów, natomiast należy zwrócić uwagę na ograniczoną porównywalność wyników wynikającą z heterogeniczności zidentyfikowanych badań, obejmującej różnice w charakterystykach populacji oraz założeniach. Różnice w założeniach analiz oraz fakt, że zidentyfikowane badania dotyczą produktu referencyjnego, ograniczają możliwość bezpośredniego porównania kosztów i wartości ICUR, a wyniki te należy interpretować ostrożnie.

Wnioskodawca w ramach walidacji zewnętrznej porównał długookresowe (10-letnie oraz dożywotnie) prawdopodobieństwo złamania, stratyfikowane według wieku oraz T-score, prognozowane w modelu ekonomicznym z analogicznymi estymacjami pochodzącymi ze źródeł zewnętrznych. Do porównania wykorzystano następujące dane referencyjne:

- dożywotnie prawdopodobieństwo złamania biodra w populacji ogólnej w wieku 50 oraz 70 lat, w podziale na płeć, przedstawione dla populacji polskiej w ramach projektu SCOPE 2021 (Kanis 2021),
- 10-letnie prawdopodobieństwa złamania biodra według wieku (50–90 lat), płci oraz T-score (od -4,0 do 1,0), oszacowane dla populacji polskiej z wykorzystaniem narzędzia FRAX,
- dożywotnie prawdopodobieństwo złamania biodra u osób w wieku 50 lat według płci oraz T-score (od -4,0 do 1,0), przedstawione w publikacji Czerwiński 2009.

Dożywotnie prawdopodobieństwo złamania biodra w populacji ogólnej kobiet i mężczyzn prognozowane w modelu pozostaje na poziomie zbliżonym do projekcji SCOPE 2021 dla Polski (różnica <1 p.p.). W odniesieniu do oszacowań 10-letniego prawdopodobieństwa złamania biodra w modelu z analogicznymi projekcjami z wykorzystaniem narzędzia FRAX uzyskano porównywalny poziom wybranych estymacji, z wyjątkiem populacji kobiet w wieku 50 lat z T-score od -4 do -2,5, dla której prawdopodobieństwa złamań w modelu były niższe niż obliczone we FRAX (w analizie podstawowej nie uwzględniono tej grupy wiekowej). Jednocześnie projekcje modelu były 2–3-krotnie wyższe niż wartości przedstawione w analizie Czerwiński 2009, co można wiązać z wykorzystaniem w tej publikacji danych epidemiologicznych odnoszących się do stanu na 2005 r.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W opinii analityków Agencji zachodzą art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym przeprowadzono obliczenia zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Na podstawie modelu wnioskodawcy najkorzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania uzyskano względem alendronianu, w związku z czym oszacowania dotyczące progowej ceny zbytu netto wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3 dokonano względem tego komparatora.

W ramach oczarowań własnych dokonano kalkulacji w rocznym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem łącznych kosztów substancji czynnych dla jednego pacjenta. Dawkowanie przyjęto zgodnie z zapisami ChPL dla poszczególnych leków.

**Tabela 23. Progowa cena zbytu netto leku Izamby – oszacowania dla art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

| Wariant | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | Koszt NFZ [PLN] | Koszt pacjenta* [PLN] |
|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------------|-----------------------|
| z RSS   |           |           |           |          |                 |                       |
| bez RSS |           |           |           |          |                 |                       |

\* dla poziomu odpłatności 30%

## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

##### Horyzont czasowy

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027-2028.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca oszacował liczbę osób z osteoporozą (zdiagnozowaną i niezdiagnozowaną) na podstawie danych z raportu NFZ Osteoporoza dotyczących częstości raportowania osteoporozy w populacji 50+ lat (wg płci i grup wieku). Częstości te nałożono na strukturę ludności Polski w 2024 r. wg GUS (GUS 2025), a następnie wyznaczono liczebność populacji w horyzoncie analizy (2027-2028). Dodatkowo uwzględniono osoby <50 lat, przyjmując ich udział w chorobowości na poziomie 3,2% (Lis-Studniarska 2023).

Następnie wnioskodawca wykorzystał chorobowość rejestrowaną NFZ, definiowaną jako liczbę osób, u których w okresie 3 lat poprzedzających dany rok wykazano osteoporozę przy świadczeniu (główna lub współistniejąca) i które żyły na koniec danego roku (w raporcie NFZ uwzględniono osoby  $\geq 50$  lat w momencie pierwszego refundowanego świadczenia ze sprawozdaniem osteoporozy). Na podstawie stosunku chorobowości rejestrowanej do liczebności populacji wg wieku i płci w 2024 r. (NFZ) oraz struktury ludności w 2024 r. (GUS 2025) wyznaczono odsetki chorobowości rejestrowanej wg wieku i płci oraz łącznie, które następnie zastosowano do prognozowanej struktury ludności wg wieku i płci (GUS 2023) w celu oszacowania liczby osób z potwierdzoną osteoporozą w latach 2027–2028. Analogicznie jak w poprzednim etapie, do oszacowań doliczono osoby <50 lat (3,2%).

Populację docelową dla rozszerzonych wskazań Izamby określono na podstawie odsetka pacjentów stosujących doustne BIS wśród osób z chorobowością rejestrowaną (18,1%). Odsetek ten założono jako stały w czasie, a oszacowaną populację uznano za tożsamą z populacją docelową dla Izamby.

##### Udziały w rynku

Udziały ALN (87,4%) i RIS (12,6%) w scenariuszu istniejącym przyjęto na podstawie danych NFZ za 2024 r. (Raport NFZ Osteoporoza). W scenariuszu nowym prognozę udziału produktu leczniczego Izamby w rozszerzonych wskazaniach oparto na planowanej i zadeklarowanej wielkości dostaw, przyjmując, że zużycie w nowych wskazaniach będzie stanowić ich różnicę. Otrzymane wartości przeliczono na udział rynkowy, uwzględniając liczebność populacji i zużycie na pacjenta.

Udział produktu leczniczego Izamby oszacowano na [ ] w 2027 r. i [ ] w 2028 r. Założono, że zastąpi ALN i RIS proporcjonalnie do ich udziałów oraz będzie jedynym refundowanym produktem denosumabu. Inne warianty uwzględniono w analizie wrażliwości.

##### Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszty nabycia leków antyresorpcyjnych (denosumab, alendronian, rizedronian),
- koszty podania leków,
- koszty rutynowej opieki (wizyty kontrolne, diagnostyka, suplementacja),

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia złamań kostnych (złamanie biodra, złamanie kręgow, złamanie nadgarstka, złamania inne).

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 6. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono na podstawie modelu wnioskodawcy, dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

### 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja                                                           | I rok<br>(zakres min/max) | II rok<br>(zakres min/max) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                        | 118 429                   | 120 290                    |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana* |                           |                            |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym      |                           |                            |

\*scenariusz istniejący zakłada brak finansowania Izamby w populacji docelowej obejmującej rozszerzone (nowe) wskazania.

#### Perspektywa NFZ

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa NFZ

| Kategoria kosztów            | Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł] |        | Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł] |        |
|------------------------------|------------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
|                              | I rok                              | II rok | I rok                            | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                                    |        |                                  |        |
| Koszty wnioskowanego leku    | 0,00                               | 0,00   | 0,00                             | 0,00   |
| Koszty pozostałe             | 76,90                              | 78,11  | 76,90                            | 78,11  |
| Koszty sumaryczne            | 76,90                              | 78,11  | 76,90                            | 78,11  |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                                    |        |                                  |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                                    |        |                                  |        |
| Koszty pozostałe             |                                    |        |                                  |        |
| Koszty sumaryczne            |                                    |        |                                  |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b>  |                                    |        |                                  |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                                    |        |                                  |        |
| Koszty pozostałe             |                                    |        |                                  |        |
| Koszty sumaryczne            | 2,33                               | 2,71   |                                  |        |

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 76,90 mln zł i 78,11 mln zł w I i II roku.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 2,33 mln zł i 2,71 mln zł odpowiednio w I i II roku.

**Perspektywa wspólna****Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa wspólna**

| Kategoria kosztów            | Perspektywa wspólna (bez RSS) [mln zł] |        | Perspektywa wspólna (z RSS) [mln zł] |        |
|------------------------------|----------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
|                              | I rok                                  | II rok | I rok                                | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                                        |        |                                      |        |
| Koszty wnioskowanego leku    | 0,00                                   | 0,00   | 0,00                                 | 0,00   |
| Koszty pozostałe             | 120,70                                 | 122,59 | 120,70                               | 122,59 |
| Koszty sumaryczne            | 120,70                                 | 122,59 | 120,70                               | 122,59 |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                                        |        |                                      |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                                        |        |                                      |        |
| Koszty pozostałe             |                                        |        |                                      |        |
| Koszty sumaryczne            |                                        |        |                                      |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b>  |                                        |        |                                      |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                                        |        |                                      |        |
| Koszty pozostałe             |                                        |        |                                      |        |
| Koszty sumaryczne            | 3,65                                   | 4,26   |                                      |        |

W scenariuszu istniejącym łączne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorców wyniosą 120,70 mln zł w I i 122,59 mln zł w II roku.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe łączne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorców wyniosą odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe łączne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorców wyniosą 3,65 mln zł i 4,26 mln zł odpowiednio w I i II roku.

**6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości**

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych. W wariancie minimalnym założono . W wariancie maksymalnym przyjęto natomiast, że .

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań dla wariantów skrajnych dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

**Tabela 27. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego**

| Wariant                    | Całkowite koszty inkrementalne z RSS [mln zł] |        |
|----------------------------|-----------------------------------------------|--------|
|                            | I rok                                         | II rok |
| <b>Perspektywa NFZ</b>     |                                               |        |
| Podstawowy                 |                                               |        |
| Minimalny                  |                                               |        |
| Maksymalny                 |                                               |        |
| <b>Perspektywa wspólna</b> |                                               |        |
| Podstawowy                 |                                               |        |

| Wariant    | Całkowite koszty inkrementalne z RSS [mln zł] |        |
|------------|-----------------------------------------------|--------|
|            | I rok                                         | II rok |
| Minimalny  |                                               |        |
| Maksymalny |                                               |        |

W wariantcie minimalnym uwzględniającym RSS całkowite koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosły w I i II roku analizy odpowiednio , natomiast z perspektywy wspólnej . W wariantcie maksymalnym uwzględniającym RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio z perspektywy NFZ, oraz z perspektywy wspólnej.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

W pierwotnie złożonym dokumencie wnioskodawca przedstawił również scenariuszową analizę wrażliwości, jednak nie dokonał jej aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji (brak refundacji w ramach wykazu D2). Model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2. W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki z RSS dla scenariuszy, które wykazują największy wpływ na wyniki analizy podstawowej uwzględniającej refundację w ramach wykazu D2.

Zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej, największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

- AW 10: wariant uwzględniający refundację innych produktów DEN w scenariuszu nowym,
- AW 11: wariant, w którym udział Izamby przyjęto na poziomie prognozowanym łącznie dla wszystkich produktów DEN, tj. .

Wyniki z RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Scenariuszowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem refundacji w ramach wykazu D2 (z RSS)**

| Wariant AW                 | Wydatki inkrementalne - I rok [mln zł] | Wydatki inkrementalne - II rok [mln zł] | zmiana - I rok | zmiana - II rok |
|----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------|
| <b>Perspektywa NFZ</b>     |                                        |                                         |                |                 |
| Wariant podstawowy         |                                        |                                         |                |                 |
| AW 10                      |                                        |                                         |                |                 |
| AW 11                      |                                        |                                         |                |                 |
| <b>Perspektywa wspólna</b> |                                        |                                         |                |                 |
| Wariant podstawowy         |                                        |                                         |                |                 |
| AW 10                      |                                        |                                         |                |                 |
| AW 11                      |                                        |                                         |                |                 |

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                                                                                                              | TAK                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | NIE                        | W dokumencie elektronicznym nie przedstawiono sposobu oszacowania planowanej wielkości dostaw, a udostępniony model nie umożliwia odtworzenia kalkulacji. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | TAK                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?                                                                                                                 | TAK                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | TAK                        | –                                                                                                                                                         |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                                                                                                           | TAK                        | Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości                                                                                                          |

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez wnioskowaną technologię. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo skomplikowane ze względu na mnogość czynników mogących mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. (...)”.
- „Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet oszacowań kosztów z równolegle wykonanej analizy ekonomicznej, przedstawione w AE Izamby 2026 ograniczenia modelu ekonomicznego wpływające na oszacowania kosztów, odnoszą się również do modelu wpływu na budżet”.

#### Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:

- W dokumentacji nie przedstawiono sposobu oszacowania planowanej wielkości dostaw, a udostępniony model elektroniczny nie umożliwia odtworzenia kalkulacji.

#### 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Przyjęte założenia dot. komparatorów są spójne we wszystkich analizach. W opinii analityków Agencji wnioskowaną technologię porównano z właściwymi komparatorami (ALN i RIS).

Przyjęto finansowanie denosumabu w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, z odpłatnością 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej „231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab”. Według analityków Agencji przyjęte założenia są prawidłowe.

W pierwotnie złożonym dokumencie wnioskodawca przedstawił scenariuszową analizę wrażliwości, jednak nie dokonał jej aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji. Model wnioskodawcy nie umożliwia odtworzenia wyników scenariuszowej analizy wrażliwości przy założeniu braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

W AWB wnioskodawcy prognozę udziału produktu leczniczego Izamby w rozszerzonych wskazaniach oparto na planowanej oraz zadeklarowanej wielkości dostaw, przyjmując, że zużycie w nowych wskazaniach stanowi różnicę pomiędzy tymi wartościami. Jednocześnie w dokumencie elektronicznym nie przedstawiono sposobu oszacowania planowanej wielkości dostaw, a udostępniony model nie umożliwia odtworzenia kalkulacji przeprowadzonych przez wnioskodawcę. Powyższe stanowi ograniczenie AWB wnioskodawcy.

Najważniejsze ograniczenia AWB wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 6.3. niniejszej AWA.

### **6.3.2. Obliczenia własne Agencji**

Odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## **7. Uwagi do zapisu programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.06.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „denosumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację francuską (HAS 2020), dwie rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2015 i 2016), rekomendację brytyjską (NICE 2010) oraz raport niemieckiej agencji IQWIG (IQWIG 2022) mający na celu porównawczą ocenę korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów, teriparatydu oraz denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, z uwzględnieniem punktów końcowych istotnych dla pacjenta.

Zarówno rekomendacja HAS 2020, CADTH 2016, jak i NICE 2010 zawierają pozytywne opinie dotyczące refundacji denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, niemniej jednak we wszystkich z nich proponuje się dodatkowe kryteria kwalifikacji. Pierwszym z nich jest wystąpienie u pacjentek wysokiego ryzyka złamań. Drugie kryterium odnosi się do umiejscowienia terapii denosumabem w algorytmie postępowania terapeutycznego. Rekomendacja HAS 2020 ogranicza stosowanie denosumabu wyłącznie jako terapii drugiej linii, tj. jako leczenia następczego po bisfosfonianach, a rekomendacja CADTH 2016 do przypadków pacjentek mających przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. W rekomendacji NICE 2010 uwzględniono natomiast szerzej, zarówno pacjentów, którzy nie są w stanie przestrzegać szczególnych zaleceń dotyczących przyjmowania alendronianu oraz ryzedronianu lub etidronianu, jak i tych wykazujących nietolerancję lub mających przeciwwskazania do stosowania terapii tymi lekami.

Rekomendacja CADTH 2015 dotycząca refundacji denosumabu w populacji mężczyzn z osteoporozą, jest zgodna, co do wyznaczonych kryteriów, z rekomendacją wydaną dla populacji kobiet (CADTH 2016).

**Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla denosumabu**

| Organizacja, rok  | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IQWIG 2022</b> | Przedmiot raportu:<br>Porównawcza ocena korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów, teriparatydu oraz denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, z uwzględnieniem punktów końcowych istotnych dla pacjenta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wnioski z raportu dotyczące denosumabu:<br>Dostępne dane pozwoliły na wyciągnięcie wniosków jedynie dla porównania denosumabu z zoledronianem. Na ich podstawie nie stwierdzono przesłanek wskazujących na większą lub mniejszą korzyść ani szkodliwość leczenia denosumabem w porównaniu z zoledronianem w analizowanych punktach końcowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>HAS 2020*</b>  | Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek z wysokim ryzykiem złamań. Pacjentki z wysokim ryzykiem złamania definiuje się jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentki, u których wystąpiło złamanie z powodu kruchości kości,</li> <li>• w przypadku braku złamania – kobiety z istotnym obniżeniem gęstości mineralnej kości (T-score &lt; -3) lub z T-score ≤ -2,5 w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka złamania, w szczególności: wiek &gt; 60 lat, obecna lub przebyta ogólnoustrojowa terapia glikokortykosteroidami w dawce ≥ 7,5 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, wskaźnik masy ciała &lt; 19 kg/m<sup>2</sup>, złamanie szyjki kości udowej u matki,</li> <li>• wczesna menopauza (przed 40. rokiem życia).</li> </ul> | W ramach procesu reewaluacji po 5 latach HAS, podtrzymał pozytywną opinię dotyczącą refundacji produktu leczniczego PROLIA w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet z wysokim ryzykiem złamań, wyłącznie jako terapii drugiej linii, tj. jako leczenia następczego po bisfosfonianach. Negatywną opinię wydano natomiast w stosunku do refundacji w innych sytuacjach. Dodatkowo Komitet podkreślił, że: leczenie denosumabem powinno być zarezerwowane dla kobiet z wysokim ryzykiem złamań, a wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów wydaje się ograniczać efekt „odbicia” w postaci złamań kręgow (występujący po przerwaniu leczenia denosumabem). Co stanowi przyczynę umiejscowienia terapii denosumabem w II linii, po bisfosfonianach.<br><br>HAS dodatkowo akcentuje, iż optymalny czas trwania leczenia produktem leczniczym PROLIA nie jest znany; a w przypadku planowanego odstawienia denosumabu konieczne wydaje się zaplanowanie leczenia antyresorpcyjnego w celu zapobiegnięcia wystąpienia efektu „odbicia”, a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w leczeniu osteoporozy jest kluczowe dla uzyskania optymalnej skuteczności. |

| Organizacja, rok | Wskazanie                                                                  | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                       |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------------------------------------|------|------|------------|------|------|------|---------------|------|------|------|
| CADTH 2016       | PROLIA<br>Osteoporoza u kobiet po menopauzie                               | <p>Kanadyjska agencja zaleca refundację denosumabu w celu zwiększenia masy kostnej u kobiet po menopauzie z osteoporozą, które są obciążone wysokim ryzykiem złamań lub u których inne dostępne terapie osteoporozy okazały się nieskuteczne bądź są nietolerowane, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Występuje wysokie ryzyko złamań definiowane jako: umiarkowane 10-letnie ryzyko złamań (10%–20%) przy współistnieniu wcześniejszego złamania niskooenergetycznego lub wysokie 10-letnie ryzyko złamania (<math>\geq 20\%</math>) określone za pomocą narzędzia CAROC (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada) lub narzędzia FRAX Światowej Organizacji Zdrowia.</li><li>Pacjentka posiada przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
| CADTH 2015       | PROLIA<br>Osteoporoza u mężczyzn                                           | <p>Kanadyjska agencja zaleca refundację denosumabu w celu zwiększenia masy kostnej u mężczyzn z osteoporozą, którzy są obciążeni wysokim ryzykiem złamań lub u których inne dostępne terapie osteoporozy okazały się nieskuteczne bądź są nietolerowane, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Występuje wysokie ryzyko złamań definiowane jako: umiarkowane 10-letnie ryzyko złamań (10%–20%) przy współistnieniu wcześniejszego złamania niskooenergetycznego lub wysokie 10-letnie ryzyko złamania (<math>\geq 20\%</math>) określone za pomocą narzędzia CAROC (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada) lub narzędzia FRAX Światowej Organizacji Zdrowia.</li><li>Pacjent posiada przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
| NICE 2010        | Denosumab w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie | <p>NICE zaleca stosowanie denosumabu jako opcji leczenia w pierwotnej profilaktyce osteoporotycznych złamań niskooenergetycznych wyłącznie u kobiet po menopauzie obciążonych zwiększonym ryzykiem złamań, które spełniają poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>nie są w stanie przestrzegać szczególnych zaleceń dotyczących przyjmowania alendronianu oraz ryzedronianu lub etidronianu, albo wykazują nietolerancję lub mają przeciwwskazania do stosowania terapii tymi lekami, oraz</li><li>spełniają określone kryteria obejmujące kombinację wartości T-score, wieku oraz liczby niezależnych klinicznych czynników ryzyka złamań, zgodnie z tabelą przedstawioną poniżej (T-score jest miarą gęstości mineralnej kości ocenianej metodą densytometrii (DXA) w lokalizacji centralnej (biodro i/lub kręgosłup) i wyrażany jest jako liczba odchyłeń standardowych (SD) poniżej szczytowej masy kostnej).</li></ul> <table><tr><th>Wiek</th><th>0 niezależnych czynników ryzyka złamania</th><th>1 niezależny czynnik ryzyka złamania</th><th>2 niezależne czynniki ryzyka złamania</th></tr><tr><td>65-69 lat</td><td>leczenie denosumabem nie jest zalecane</td><td>-4,5</td><td>-4,0</td></tr><tr><td>70-74 lata</td><td>-4,5</td><td>-4,0</td><td>-3,5</td></tr><tr><td><math>\geq 75</math> lat</td><td>-4,0</td><td>-4,0</td><td>-3,0</td></tr></table> | Wiek                                  | 0 niezależnych czynników ryzyka złamania | 1 niezależny czynnik ryzyka złamania | 2 niezależne czynniki ryzyka złamania | 65-69 lat | leczenie denosumabem nie jest zalecane | -4,5 | -4,0 | 70-74 lata | -4,5 | -4,0 | -3,5 | $\geq 75$ lat | -4,0 | -4,0 | -3,0 |
| Wiek             | 0 niezależnych czynników ryzyka złamania                                   | 1 niezależny czynnik ryzyka złamania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 niezależne czynniki ryzyka złamania |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
| 65-69 lat        | leczenie denosumabem nie jest zalecane                                     | -4,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -4,0                                  |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
| 70-74 lata       | -4,5                                                                       | -4,0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -3,5                                  |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |
| $\geq 75$ lat    | -4,0                                                                       | -4,0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -3,0                                  |                                          |                                      |                                       |           |                                        |      |      |            |      |      |      |               |      |      |      |

\* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo       | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Belgia        | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Bulgaria      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Chorwacja     | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Cypr          | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Czechy        | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Dania         | Tak                          | Tak                   | refundacja warunkowa                |                    |                              |
| Estonia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Finlandia     | Tak                          | Tak                   | częściowa refundacja                |                    |                              |
| Francja       | Tak                          | Tak                   | częściowa refundacja                |                    |                              |
| Grecja        | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Hiszpania     | Tak                          | Tak                   | częściowa refundacja                |                    |                              |
| Holandia      | Tak                          | Tak                   | pełna refundacja                    |                    |                              |
| Irlandia      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Islandia      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Liechtenstein | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Litwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg    | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Łotwa         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Malta         | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Niemcy        | Tak                          | Tak                   | częściowa refundacja                |                    |                              |
| Norwegia      | Tak                          | Tak                   | częściowa refundacja                |                    |                              |
| Portugalia    | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Rumunia       | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Słowacja      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Słowenia      | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Szwajcaria    | Nie                          | Nie dotyczy           | Nie dotyczy                         | Nie dotyczy        | Nie dotyczy                  |
| Szwecja       | Tak                          | Tak                   | pełna refundacja                    |                    |                              |
| Węgry         | Tak                          | Tak                   | warunkowa refundacja                |                    |                              |
| Włochy        | Tak                          | Tak                   | pełna refundacja                    |                    |                              |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Izamby (denosumab) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – stan na dzień 09.03.2026 r. W odniesieniu do wskazań w jakich jest refundowany lek Izamby wnioskodawca nie wyjaśnił co oznaczają terminy „pełna refundacja”, „częściowa refundacja” oraz „warunkowa refundacja”, stąd nie ma możliwości stwierdzenia jakiego wskazania dotyczy finansowanie leku w poszczególnych krajach. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Źródła

### Dokumenty wnioskodawcy

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analiza Problemu Decyzyjnego</b>      | Analiza Problemu Decyzyjnego, Izamby (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego), wersja 1.0, Kraków 2026                                   |
| <b>Analiza Kliniczna</b>                 | Analiza Kliniczna, Izamby (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego), wersja 1.0, Kraków 2026                                              |
| <b>Analiza Ekonomiczna</b>               | Analiza Ekonomiczna, Izamby (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego), wersja 1.0, Kraków 2026                                            |
| <b>Analiza Wpływu na Budżet Płatnika</b> | Analiza wpływu na budżet płatnika, Izamby (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego), wersja 1.0, Kraków 2026                              |
| <b>Odpowiedź na minimalne</b>            | Załącznik 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań, Izamby (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) |

### Badania pierwotne i wtórne

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Albert 2021</b>        | 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; 27(11):1082-1092. DOI:10.1016/j.eprac.2021.06.015                                                                                                                                                                      |
| <b>Behanova 2019</b>      | Behanova M, Reichardt B, Stamm TA, Zwerina J, Klaushofer K, Kocijan R. Treatment Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Survival and Refracture from Real-World Data of Hip-Fractured Patients. <i>Calcif Tissue Int</i> 2019; 105(6):630-641. DOI:10.1007/s00223-019-00611-3                                                                                                                     |
| <b>Curtis 2024</b>        | Curtis JR, Arora T, Liu Y, Lin TC, Spangler L, Brunetti VC, Stad RK, McDermott M, Bradbury BD, Kim M. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. <i>J Bone Miner Res</i> 2024; 39(7):826-834. DOI:10.1093/jbmr/zjae079                                                                                                                        |
| <b>Davis 2020</b>         | Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2020; 24(29):1-314. DOI:10.3310/hta24290                                                                                            |
| <b>Everts-Graber 2023</b> | Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. <i>Osteoporos Int</i> 2023; 34(11):1961-1973. DOI:10.1007/s00198-023-06863-y                                                                      |
| <b>Imai 2023</b>          | Imai T, Hosoi T, Hagino H, Yamamoto T, Kuroda T, Watanabe H, Tanaka S. Antiresorptive Drugs and the Risk of Femoral Shaft Fracture in Men and Women With Osteoporosis: A Co-hort Study Using the National Database of Health Insurance Claims of Japan. <i>J Epidemiol</i> 2023; 33(12):633-639. DOI:10.2188/jea.JE20220099                                                                            |
| <b>Li 2024</b>            | Li M, Ge Z, Zhang B, Sun L, Wang Z, Zou T, Chen Q. Efficacy and safety of teriparatide vs. bisphosphonates and denosumab vs. bisphosphonates in osteoporosis not previously treat-ed with bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arch Osteoporos</i> 2024; 19(1):89. DOI:10.1007/s11657-024-01447-7                                                |
| <b>Moshi 2023</b>         | Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Calcif Tissue Int</i> 2023; 112(6):631-646. DOI:10.1007/s00223-023-01078-z |

**Nakamura 2014** Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture inter-vention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7):2599-2607. DOI:10.1210/jc.2013-4175

**Pedersen 2019** Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. *JAMA Netw Open* 2019; 2(4):e192416. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2416

**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. *Med Sci Monit* 2022; 28:e935491. DOI:10.12659/MSM.935491

**Simpson 2020** Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone* 2020; 130:115081. DOI:10.1016/j.bone.2019.115081

**Tai 2023** Tai TW, Tsai YL, Shih CA, Li CC, Chang YF, Huang CF, Cheng TT, Hwang JS, Lu TH, Wu CH. Re-fracture risk and all-cause mortality after vertebral fragility fractures: Anti-osteoporotic medications matter. *J Formos Med Assoc* 2023; 122 Suppl 1:S65-S73. DOI:10.1016/j.jfma.2023.04.004

**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. *Heliyon* 2023; 9(2):e11880. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e11880

**Wen 2020** Wen F, Du H, Ding L, Hu J, Huang Z, Huang H, Li K, Mo Y, Kuang A. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network metaanalysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(6). DOI:10.1371/journal.pone.0234123

**Willems 2022** Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Im-portance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treat-ments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther* 2022; 44(1):81-97. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.11.015

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ACP 2024** Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Shamlivan TA, Cooney TG; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Balk E, Cross JT Jr, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Miller MC, Obley AJ, Owens DK, Shekelle PG, Tice JA, Tufte JE, Yost J. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians (Version 1, Update Alert). *Ann Intern Med*. 2024 Jun;177(6):eL230113. doi: 10.7326/L24-0113.

**ACP 2023** Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Shamlivan T, Cooney TG; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Cross JT Jr, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Obley AJ, Tice JA, Tufte JE. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023 Feb;176(2):224-238. doi: 10.7326/M22-1034. Epub 2023 Jan 3. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2023 Jun;176(6):882-884. doi: 10.7326/L23-0120.

**CADTH 2016** CADTH. CDEC Meeting — April 20, 2016. Notice of Final Recommendation — May 20, 2016. [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453\\_complete\\_RFA-Prolia\\_May-25-16\\_e.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf) [data dostępu 03.06.2026].

**CADTH 2015** CADTH. CDEC Meeting — August 19, 2015. Notice of Final Recommendation — September 21, 2015. [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0414\\_cdr\\_complete\\_Prolia-Men\\_Sept-21-15-e.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0414_cdr_complete_Prolia-Men_Sept-21-15-e.pdf) [data dostępu 03.06.2026].

**Czerwiński 2022** Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* © MEDSPORTPRESS, 2022; 4(6); Vol. 24.: <https://ptoir.pl/storage/files/3sjTIHmTSPXpOdhKYAQ6SCIBaZ1IXMaQzIT90kAu.pdf> [data dostępu 03.06.2026].

**Endocrine Society 2020** Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 3, March 2020, Pages 587–594, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESCEO 2024</b>           | Fuggle NR, Beaudart C, Bruyère O, Abrahamsen B, Al-Daghri N, Burlet N, Chandran M, Rosa MM, Cortet B, Demonceau C, Dere W, Halbout P, Hiligsmann M, Kanis JA, Kaufman JM, Kurth A, Lamy O, Laslop A, Maggi S, Matijevic R, McCloskey E, Mobasheri A, Prieto Yerro MC, Ra-dermecker RP, Sabico S, Al-Saleh Y, Silverman S, Veronese N, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Harvey NC. Evidence-Based Guideline for the management of osteoporosis in men. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2024 Apr;20(4):241-251. doi: 10.1038/s41584-024-01094-9.                                                                                                                  |
| <b>ESCEO 2019</b>           | Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. <i>Osteoporos Int</i> . 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: <i>Osteoporos Int</i> . 2020 Jan;31(1):209. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3. Erratum in: <i>Osteoporos Int</i> . 2020 Apr;31(4):801. doi: 10.1007/s00198-020-05303-5.   |
| <b>Głuszko 2022</b>         | Głuszko P, Sewerynek E, Misiorowski W, Konstantynowicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Blicharski T, Jabłoński M, Franek E, Kostka T, Jaworski M, Karczmarewicz E, Kalinka E, Księżopolska-Orłowska K, Więcek A, Lorenc RS. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022. <i>Endokrynol. Pol</i> . 2023; 74 (1). DOI: 10.5603/EP.a2023.0012.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>HAS 2020</b>             | HAS. PROLIA - OPM (denosumab). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 02 oct. 2020. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203277/fr/prolia-opm-denosumab">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203277/fr/prolia-opm-denosumab</a> [data dostępu 03.06.2026].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>IMS 2025</b>             | Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, Romero L, Vincent AJ; (IMS Publication Steering Committee) and The IMS Recommendations Writing Group; IMS Recommendations Writing Group; With valuable support provided by. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. <i>Climacteric</i> . 2025 Dec;28(6):634-656. doi: 10.1080/13697137.2025.2585487.                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>IQWiG 2022</b>           | IQWiG. [A19-10] Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Letzte Aktualisierung 05.12.2022. <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html">https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html</a> [data dostępu 03.06.2026].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Morin 2023</b>           | Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, Santesso N, Ridout R, Ward W, Ashe MC, Bardai Z, Bartley J, Binkley N, Burrell S, Butt D, Cadarette SM, Cheung AM, Chilibeck P, Dunn S, Falk J, Frame H, Gittings W, Hayes K, Holmes C, Ioannidis G, Jaglal SB, Josse R, Khan AA, McIntyre V, Nash L, Negm A, Papaioannou A, Ponzano M, Rodri-gues IB, Thabane L, Thomas CA, Tile L, Wark JD; Osteoporosis Canada 2023 Guideline Update Group. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. <i>CMAJ</i> . 2023 Oct 10;195(39):E1333-E1348. doi: 10.1503/cmaj.221647. |
| <b>NICE 2010</b>            | NICE. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance. Reference number: TA204. Published: 27 October 2010. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Recommendations</a> [data dostępu 03.06.2026].                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>NOGG 2024</b>            | Gregson CL, Armstrong DJ, Avgerinou C, Bowden J, Cooper C, Douglas L, Edwards J, Gittoes NJL, Harvey NC, Kanis JA, Leyland S, Low R, McCloskey E, Moss K, Parker J, Paskins Z, Poole K, Reid DM, Stone M, Tomson J, Vine N, Compston J; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). The 2024 UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. <i>Arch Osteoporos</i> . 2025 Sep 8;20(1):119. doi: 10.1007/s11657-025-01588-3.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Pozostałe publikacje</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>AWA Evenity</b>          | Analiza weryfikacyjna nr: OT.423.1.43.2023, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Cha 2024</b>             | Cha S, Sohn M, Yang H, Yeh EJ, Baek KH, Ha J, Ku. Cost-consequence analysis of continuous denosumab therapy for osteoporosis treatment in South Korea. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 2024; 25(1):76                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Chau 2012</b>            | Chau D, Becker DL, Coombes ME, Ioannidis G, Adachi JD, Goeree R (2012) Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada. <i>J Med Econ</i> 15(Suppl 1):3–14. <a href="https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737393">https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737393</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Choo 2022</b>            | Choo YW, Mohd Tahir NA, Mohamed Said MS, Li SC, Makmor Bakry. Cost-effectiveness of Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Malaysia. <i>Osteoporos Int</i> . 2022 Sep;33(9):1909-1923. doi: 10.1007/s00198-022-06444-5. Epub 2022 May 31. PMID: 35641572.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ChPL Izamby</b>          | Charakterystyka Produktu Leczniczego Izamby (dostęp 12.05.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Czerwiński 2009</b>      | Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, Johansson H, Borowy P, Osieleń J. The incidence and risk of hip fracture in Poland. <i>Osteoporos Int</i> . 2009;20(8):1363-1367. doi:10.1007/s00198-008-0787-8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

- |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gao 2025</b>                         | Gao S, Zhang L, Liu L, Meng. A comparative analysis of Denosumab and Zoledronic acid effects on bone metabolism and bone mineral density in individuals with osteoporotic vertebral compression fractures. <i>J Med Biochem</i> 2025; 44(2):269-276                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Golicki 2021</b>                     | Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>GUS 2023</b>                         | Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Data publikacji:31.08.2023. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                                                                                                                                     |
| <b>GUS 2025</b>                         | Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 31.12). <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stand-w-dniu-31-12,6,38.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stand-w-dniu-31-12,6,38.html</a> (dostęp: 15.06.2026) |
| <b>Hilgsmann 2008</b>                   | Hilgsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2008;82(4):288-292. doi:10.1007/s00223-008-9117-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Jiang 2023</b>                       | Jiang Y, Jiang S, Li L, Shi S, Li M, Si. Cost Effectiveness of Denosumab for Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures Among Postmenopausal Women in China: An Individual-Level Simulation Analysis. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2023; 21(3):489-499. doi: 10.1007/s40258-022-00784-3                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Johnson 2021</b>                     | Johnson B, Lai EC, Ou HT, Li H, Stollenwerk. Real-world cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Taiwan. <i>Arch Osteoporos</i> 2021; 16(1):155                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Kang 2022</b>                        | Kang JY, Choi L, Johnson B, Yang. Cost-Effectiveness of Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in South Korea. <i>J Bone Metab</i> 2022; 29(2):83-92                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kanis 2021</b>                       | SCOPE 2021 Summary Report. Scorecard for osteoporosis in Europe. <a href="https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021">https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Lis-Studniarska 2023</b>             | Lis-Studniarska D, Lipnicka M, Studniarski M, Irzmański R. Applications of Artificial Intelligence Methods for the Prediction of Osteoporotic Fractures. <i>Life.</i> 2023;13(8):1738. doi:10.3390/life13081738                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Parthan 2013</b>                     | Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D (2013) Cost effective-ness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 11(5):485–497. <a href="https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8">https://doi.org/10.1007/s40258-013-0047-8</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                                                                                                                                                |
| <b>Peasgood 2009</b>                    | Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. <i>Osteoporos Int.</i> 2009;20(6):853-868. doi:10.1007/s00198-009-0844-y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Raport NFZ Osteoporoza 2013-2024</b> | NFZ o zdrowiu. Osteoporoza. Dane do 2024 r. <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-osteoporoza">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-osteoporoza</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Yeh 2025</b>                         | Yeh E, Saeedian M, Badaracco. A comprehensive update on the cost-effectiveness of 10-year denosumab vs alendronate in postmenopausal women with osteoporosis in the United States. <i>Arch Osteoporos</i> 2025; 20(1):85                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>You 2021</b>                         | You R, Mori T, Ke L, Wan Y, Zhang Y, Luo F, Feng D, Yu G, Liu. Which injected antiosteoporotic medication is worth paying for? A cost-effectiveness analysis of teriparatide, zoledronate, ibandronate, and denosumab for postmenopausal osteoporotic women in China. <i>Menopause</i> 2021; 29(2):210-218. doi: 10.1097/GME.0000000000001911                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zdrowe Dane NFZ 2026</b>             | Osteoporoza – chorobowość i złamania. Zestawienie zawierające informacje o chorobowości rejestrowanej i teoretycznej osteoporozy, a także o liczbie pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi w Polsce w latach 2013-2025. <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/chorobowosc-osteoporoza-zlamania">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/chorobowosc-osteoporoza-zlamania</a> (dostęp: 15.06.2026)                                                     |