



Rekomendacja nr 122/2014

z dnia 19 maja 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia,
denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a
1 ml, we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku
powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu
leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami
(nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą
DXA**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prolia, denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, EAN 5909990761647, we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; kod EAN: 5909990761647, we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA, w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.

Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność stosowania denosumabu we wnioskowanej populacji, tj. u kobiet w wieku powyżej 60 r.ż., ze złamaniem osteoporotycznym,. Wykazano, że leczenie denosumabem powoduje redukcję ryzyka złamań, w tym między innymi złamań osteoporotycznych, klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych.

W wymienionych badaniach oceniana populacja była ograniczona do kobiet z T score $\leq -2,5$, mierzone metodą DXA. Dlatego też, wskazanie powinno być ograniczone do populacji spełniającej to kryterium.



W długoterminowym okresie obserwacji wykazano wysokie bezpieczeństwo stosowanej technologii. U chorych kontynuujących terapię denosumabem utrzymywało się niskie ryzyko łamliwości kości (w tym odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej).

Zastosowanie denosumabu jest rekomendowane przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe oraz przez ekspertów klinicznych.

Prezes Agencji sugeruje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który w chwili obecnej nie został zaproponowany.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Prolia, denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, EAN 5909990761647

We wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania, wnosi o dostępność refundacyjną we wskazaniu określonym stanem klinicznym z [redacted] deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta. [redacted]

Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się obniżeniem jej masy i jakości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i większej podatności na złamania. Najczęściej dochodzi do złamań kręgow, które są przyczyną obniżenia wzrostu i deformacji sylwetki związanych z pogłębieniem kifozy piersiowej, a także zmniejszenia pojemności płuc, utrudnienia odpływu żylnego z dolnej połowy ciała i wzrostu śmiertelności. Spośród złamań pozakręgowych, do których zalicza się te dotyczące piszczeli, kości promieniowej, ramieniowej, udowej, żeber i miednicy, najgroźniejsze są złamania bliższego odcinka kości udowej.

Osteoporoza może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Rozpoznanie osteoporozy wtórnej dotyczy wszystkich osób z osteoporozą, u których ustalono inną przyczynę choroby niż wiek i zaburzenia w gospodarce hormonów płciowych.

Populacja wnioskowana dotyczy kobiet cierpiących na osteoporozę pomenopauzalną, która jest jednym z rodzajów osteoporozy pierwotnej (inwolucyjnej). Osteoporoza pomenopauzalna związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów. W jej przebiegu dochodzi najczęściej do złamań kręgow i dalszego odcinka kości przedramienia.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie nefarmakologiczne, do którego zalicza się zwiększanie wytrzymałości kości poprzez odpowiednią dietę, ekspozycję na promieniowanie słoneczne lub suplementację witaminy D i wapnia, rehabilitację i zapobieganie upadkom oraz leczenie farmakologiczne. Farmakoterapia w osteoporozie uwzględnia stosowanie leków, których mechanizm działania ukierunkowany jest na hamowanie resorpcji, intensyfikację kościotworzenia lub stanowi kombinację obu tych działań

Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, 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 warstwy korowej kości i kości beleczkowej.

Wnioskowane wskazanie obejmuje osteoporozę pomenopauzalną u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Zarejestrowane wskazania obejmują leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra. 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 Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.

Denosumab (Prolia) jest lekiem obecnie refundowanym w ramach wykazu leków refundowanych u kobiet w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do stosowania doustnych bisfosfonianów. Proponowane zmiany w populacji docelowej obejmują wiek pacjentek (wiek graniczny wynoszący 60 lat) oraz typ przebytego w historii złamania (dowolne złamanie osteoporotyczne).

Alternatywna technologia medyczna

Do technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: leczenie farmakologiczne osteoporozy pomenopauzalnej zalicza się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwasy ibandronowy i zoledronowy), raloksyfen, parathormon i analogi parathormonu (teryparatyd) oraz ranelinian strontu oraz denosumab. Wykazano, że wszystkie ww. interwencje, stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D zmniejszają ryzyko złamań kręgowych. Dodatkowo niektóre zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych.

Jako komparator dla Prolii wnioskodawca wskazał leczenie objawowe wit. D oraz wapniem. Wybór ten uznano za zasadny. W opinii Agencji, komparatorem dla Prolii może być także produkt leczniczy Protelos (ranelinian strontu).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu dodanego do standardowego leczenia (wit. D oraz wapniem) w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Kryteria włączenia do analizy spełniło 13 publikacji, w tym 4 badania RCT (9 publikacji) porównujące denosumab (DENO) z placebo (PLC) w terapii dodanej do standardowego leczenia (suplementacja wapnia i witaminy D). Ponadto w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa DENO przedstawiono wyniki pochodzące z przedłużenia badania FREEDOM i McClung 2006 (4 publikacje).

Główne ograniczenia dotyczą nie odnalezienia badań dla populacji, której charakterystyka dokładnie odpowiada populacji docelowej (kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami/nietolerancją do ich stosowania).

Na podstawie wyników 4 RCT (FREEDOM, DEFEND, Seeman 2010, McClung 2006) wykazano, że dodanie denosumabu do terapii standardowej przyczynia się do istotnej statystycznie (IS) redukcji ryzyka:

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

- złamań pozakręgowych: [RR = 0,80 (95%CI: 0,68; 0,94)]; [NNT = 69 (95%CI: 40; 259)],
- złamań biodra: [RR = 0,61 (95%CI: 0,37; 0,98)]; [NNT = 231 (95%CI: 118; 5121)],

Ponadto zaobserwowano wzrost gęstości mineralnej kości mierzony wartością wskaźnika BMD w obrębie:

[REDAKOWANE]

- kości promieniowej: [WMD = 3,46 (95%CI: 2,83;4,09)]; [SMD = 1,09 (95%CI: 0,91;1,26)].

Na podstawie długoterminowych obserwacji pacjentek zakwalifikowanych do 2 RCT (FREEDOM, McClung 2006) wykazano, że u chorych kontynuujących terapię denosumabem utrzymywało się niskie ryzyko łamliwości kości (w tym odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej), ponadto obserwowano dalszy wzrost BMD o:

- 15,2% (72 mies. terapii denosumabem) i 16,5% (96 mies. terapii denosumabem) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- 7,5% (72 mies. terapii denosumabem) i 6,8% (96 mies. terapii denosumabem) w obrębie biodra,
- 6,7% (72 mies. terapii denosumabem) w szyjce kości udowej,
- 2,7% (72 mies. terapii denosumabem) i 1,3% (96 mies. terapii denosumabem) w kości promieniowej.

W przypadku kobiet zakwalifikowanych pierwotnie do grupy PLC, rozpoczęcie terapii denosumabem prowadziło do redukcji ryzyka załamań oraz wzrostu wartości BMD o:

- 9,4% (36 mies. terapii denosumabem) i 11,9% (48 mies. terapii denosumabem) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- 4,8% (36 mies. terapii denosumabem) i 5,6% (48 mies. terapii denosumabem) w obrębie biodra,
- 4,0% (36 mies. terapii denosumabem) w szyjce kości udowej,
- 1,2% (36 mies. terapii denosumabem) w kości promieniowej.

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki porównania DENO z RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w oparciu o przegląd systematyczny Freemantle 2013.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych oraz klinicznych złamań kręgowych, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie pozostałych rodzajów złamań.

W ramach porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nowych złamań kręgowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, złamań biodra oraz złamań nadgarstka.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie wykazano IS różnic pomiędzy denosumabem a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia odczynu miejscowego po iniekcji, infekcji, wycofania z badania lub przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zarówno ogółem oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem i ciężkich działań niepożądanych.

Analiza profilu bezpieczeństwa przedłużenia terapii denosumabem o 3 lata w porównaniu z analogicznym okresem fazy randomizowanej (łącznie 6-letnia terapia denosumabem, badanie FREEDOM) wykazała podobne lub niższe ryzyko działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (26% vs 5%) oraz ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu (2% vs 2%). Terapia denosumabem u pacjentek otrzymujących placebo w ramach badania RCT również nie powodowała wzrostu ryzyka działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (25% vs 26%) oraz ciężkich działań powodujących zgon (2% vs 2%).

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z 31 stycznia 2013 roku dotyczący rzadkich przypadków występowania atypowego złamania kości udowej podczas leczenia produktem Prolia (DENO). Komunikat ten został opublikowany również przez MHRA w lutym 2013 roku. W komunikacie wskazano na konieczność zgłaszania przez pacjentów wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. Pacjenci, u których występują tego typu bóle, powinni być zdiagnozowani pod kątem wystąpienia niecałkowitego złamania kości.

Na stronie EMA odnaleziono także decyzję wydaną w 2013 roku o konieczności zbadania przypadków pojawiania się zapalenia naczyń u pacjentów stosujących produkt Prolia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia) w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) w prewencji złamań po rozszerzeniu populacji refundacyjnej preparatu Prolia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności dla porównania denosumab (Prolia) vs brak leczenia oraz w analizie dodatkowej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania denosumab (Prolia) vs ranelinian strontu.

W analizie ekonomicznej analizowano bezpośrednio koszty medyczne: wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, zaopatrzenie pacjenta w sprzęt ortopedyczny, rehabilitacja, leczenie ambulatoryjne, leki. Koszty związane z leczeniem/ diagnostyką/ rehabilitacją złamań (biodrowych w pierwszym roku po złamaniu, kręgowych w pierwszym roku po złamaniu, nadgarstka w pierwszym roku po złamaniu, innych w pierwszym roku po złamaniu, biodrowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu, kręgowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu). W analizie nie uwzględniono kosztów występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków osteoporotycznych.

W analizie ekonomicznej wykorzystano [redacted], sporządzony [redacted], opierano się na modelu Markowa z długością cyklu wynoszącą 6 miesięcy (uwzględniono korektę połowy cyklu).

Analiza podstawowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania preparatu Prolia (denosumab) z brakiem leczenia w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną.

W analizie kosztów-użyteczności efektywności w zakresie złamań, zostały wyznaczone na podstawie badań FREEDOM oraz DEFEND. Badanie DEFEND obejmowało pacjentki bez wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM uwzględniono pacjentki z i bez wcześniejszych złamań. W badaniach FREEDOM i DEFEND nie zawężano populacji do pacjentek po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wyniku zastosowania preparatu Prolia (denosumab) w porównaniu z brakiem leczenia:

[Redacted text]

Analiza dodatkowa

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania denosumabu (Prolia) a ranelinian strontu

[Redacted text]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższej skuteczności przedmiotowego leku nad wybranym przez wnioskodawcę komparatorem. Analiza minimalizacji kosztów została wykonana na podstawie porównania z komparatorem, który nie jest w Polsce refundowany.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia (denosumab) we wskazaniu: pacjentki w wieku

powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent – w przypadku współpłacenia za leki), w 3-letnim horyzoncie czasowym (2014-2016).

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na [redacted] osób w kolejnych latach analizy.

W analizie rozważono dwa scenariusze. Aktualny – wskazania refundacyjne dla preparatu Prolia pozostaną niezmienione. Prognozowany – w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych dla preparatu Prolia (zmiana wymaganego wieku pacjentek – z 65 roku życia na 60 rok życia, oraz typu przebytych złamań osteoporotycznych – ze złamania szyjki kości udowej lub złamania kręgowego na dowolne złamanie osteoporotyczne).

W analizie wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich: koszty preparatu Prolia; koszty podania preparatu Prolia; koszty leczenia złamań osteoporotycznych (nadgarstka, kręgu, biodra): wizyty ambulatoryjne, hospitalizacja, sprzęt ortopedyczny, rehabilitacja, leczenie ambulatoryjne.

Główne ograniczenia wynikają między innymi z oszacowań populacji docelowej z wykorzystaniem danych z danych sprzedażowych, jak i badań epidemiologicznych, w tym polskich i zagranicznych. Kompilacja tak uzyskanych parametrów jest obarczona znaczną niepewnością.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania leku Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych i 5 rekomendacji refundacyjnych. Denosumab jest rekomendowany wraz z innymi lekami, jako opcja terapeutyczna w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

W 2012 roku Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), w 2011 roku Haute Autorité De Santé (HAS) i Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) oraz w 2010 roku The National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Scottish Medicines Consortium (SMC), wydały pozytywne decyzje z odniesieniem do objęcia refundacją leku Prolia u w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, jednak zauważyć należy, że uściślone populacje docelowe różniły się w pewnych zakresach od populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20266-3/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Prolia, denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, EAN 5909990761647, we wskazaniu leczenie osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 138/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prolia (denosumab) (kod EAN: 5909990761647) we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prolia (denosumab) (kod EAN: 5909990761647) we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Prolia (denosumab) we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-6/2014.