



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.  
w zakresie zakwalifikowania leku Prolia (denosumabum),  
wskazanie: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia  
ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną  
(T score  $\leq$  - 2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym  
lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia  
bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją)  
do stosowania doustnych bisfosfonianów, jako świadczenia  
gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Prolia (denosumabum)”, wskazanie: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (Tscore  $\leq$  -2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, przy 30% odpłatności pacjenta.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej efektywność kliniczna denozumabu w zapobieganiu złamaniom jest dobrze udokumentowana. Pozytywne wyniki przedstawionych badań naukowych są dodatkowo uwiarygodnione dobrze wyjaśnionym mechanizmem działania leku, obejmującym wpływ na kość beleczkową i korową. Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, które powinny być stosowane we wtórnej prewencji złamań u pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów lub u których leczenie bisfosfonianami okazało się nieskuteczne.

Rada uważa również, że istotną zaletą denozumabu jest możliwość dogodnego dla pacjentek podawania podskórnego raz na pół roku, co zwiększa szansę na stosowanie się do zaleceń dawkowania i na powodzenia terapii u pacjentek w większości obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi i koniecznością przyjmowania znacznej ilości leków doustnych.



Koszt denozumabu jest niższy od terapii alternatywnych o potwierdzonej skuteczności (teryparatyd i ranelinian strontu), ponadto leczenie denozumabem jest opłacalne w porównaniu z zaprzestaniem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu pacjentek, u których nie mogą być stosowane doustne bisfosfoniany).

### Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu „Prolia® (denosumabum) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Ocena raportu ws. oceny leku.” nr AOTM-OT-433-4<sup>1</sup>.

### Problem zdrowotny

Osteoporoza to układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się małą masą i obniżoną jakością tkanki kostnej, w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamania, które występują nawet po niewielkim urazie, po którym kości zdrowego człowieka nie doznają uszczerbku (tzw. złamania niskoenergetyczne). Osteoporoza pierwotna zwykle rozwija się u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. U kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat osteoporozę jako jednostkę chorobową rozpoznaje się wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia i IOF (*International Osteoporosis Foundation*) po stwierdzeniu zmniejszonej gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD – ang.: *bone mineral density*), przy wskaźniku T  $< -2,5$ . Jeżeli dodatkowo wystąpią złamania osteoporotyczne, rozpoznaje się osteoporozę zaawansowaną<sup>2</sup>.

Osteoporoza pierwotna przebiega bez objawów podmiotowych do czasu wystąpienia złamania. Złamanie osteoporotyczne definiowane jest jako złamanie pod wpływem siły, która nie łamie zdrowej kości, złamanie po upadku z pozycji stojącej albo po upadku z wysokości 1 metra lub niższej, gdy wykluczono inne przyczyny złamania patologicznego. Złamania w pierwszej kolejności dotyczą przedramienia przy nasadzie dalszej, następnie kręgow (trzonów), a bliższego odcinka kości udowej - dopiero w osteoporozie starczej. Szczególnie duże ryzyko złamań związane jest ze skojarzeniem małej szczytowej masy kostnej z jej szybką utratą.

Do obliczenia indywidualnego ryzyka złamania u osoby w wieku  $\leq 65$  lat WHO zaleca używanie kalkulatora FRAX™, który uwzględnia 12 następujących czynników: wiek, płeć, masę ciała, wzrost, przebyte złamanie, złamanie bliższego odcinka kości udowej u rodzica, aktualne palenie tytoniu, przyjmowanie glikokortykosteroidów, reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporozę wtórną, picie alkoholu i BMD szyjki kości udowej (lub BMI). W naturalnym przebiegu choroby ok. 40% kobiet 50-letnich dozna do końca życia co najmniej jednego złamania (najczęściej kręgu, bliższego odcinka kości udowej lub kości przedramienia). Pięcioletnie ryzyko złamań u kobiety do 55. roku życia wynosi 2,8%, a po 90. roku życia - powyżej 60%<sup>2</sup>. Złamania osteoporotyczne stanowią istotny problem medyczny, prowadzący do obniżenia jakości życia, inwalidztwa, a nawet śmierci lub mogą być związane z przewlekłym bólem ograniczającym aktywność (zwłaszcza złamania kręgow)<sup>3</sup>.

W Polsce osteoporozę stwierdza się u ok. 7% kobiet w wieku 45-54 lat, u ok. 25% kobiet w wieku 65-74 lat i u blisko 50% kobiet w wieku 75-84 lat. Około 25-30% kobiet należy do grupy z szybką ( $>3\%$  rocznie) utratą masy kostnej<sup>2</sup>.

### Obecna standardowa terapia

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom (a nie wyłącznie zapobieganie dalszej utracie BMD). Wśród metod leczenia wyróżnia się zwalczanie lub unikanie czynników ryzyka osteoporozy, stosowanie leków przeciwresorpcyjnych i stymulujących tworzenie tkanki kostnej oraz zapobieganie upadkom. U kobiet po menopauzie wskazaniem do leczenia farmakologicznego jest złamanie osteoporotyczne kręgu lub bliższego odcinka kości udowej, wskaźnik T  $< -2,5$  dla BMD bliższego odcinka kości udowej, szyjki kości udowej lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa (u leczonych

przewlekłe glikokortykosteroidami: <-1,5) oraz bezwzględne 10-letnie ryzyko złamania >14%. Samo stwierdzenie małej masy kostnej nie stanowi podstawy do wdrożenia farmakoterapii<sup>2</sup>.

W leczeniu farmakologicznym osteoporozy stosuje się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwas ibandronowy i kwas zolendronowy), ranelinian strontu, teryparatyd, kalcytoninę łososiową, raloksyfen<sup>2</sup>. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy populacji, w której – ze względu na nieskuteczność, przeciwwskazania lub nietolerancję - bisfosfoniany nie mają zastosowania<sup>1</sup>. Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów obejmują następujące stany: przepuklinę roztworu przełykowego przepony, refluksowe zapalenie przełyku, czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy, niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez 0,5-1 godziny, niewydolność nerek i hipokalcemię<sup>2</sup>. Nieskuteczność leczenia definiuje się poprzez wystąpienie kolejnego złamaniaiskoenergetycznego, pomimo rocznego leczenia zgodnego z zaleceniami lub obniżenie BMD o określoną wielkość poniżej poziomu wyjściowego<sup>8</sup>.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji doustnych bisfosfonianów, stosowanie bisfosfonianów dożylnie, kalcytoniny – donosowo, raloksyfenu, teryparatydu lub hormonalnej terapii zastępczej<sup>1,4</sup>. W wytycznych praktyki klinicznej, po niepowodzeniu lub nietolerancji doustnych bisfosfonianów, rekomendowane jest stosowanie ranelinianu strontu<sup>1,5,7</sup>, raloksyfenu<sup>1,5,7</sup> lub teryparatydu<sup>1,5</sup>, jak również technologii wnioskowanej, tj. denozumabu<sup>1,6,7</sup>. W Polsce - oprócz doustnych bisfosfonianów (alendronian, ryzedronian) - refundacją ze środków publicznych objęta jest obecnie jedynie kalcytonina łososiowa do wstrzyknięć - lek o wątpliwej skuteczności (wymienione leki są refundowane we wskazaniu „osteoporoza”, z odpłatnością pacjenta w wysokości 30% ceny leku). Brak finansowania terapii zalecanych dla chorych, u których doustne bisfosfoniany nie powinny być stosowane, powoduje, że wiele pacjentek, które nie mogą pokryć kosztów terapii z własnej kieszeni, nie jest obecnie leczonych<sup>8</sup>.

### Opis świadczenia

Produkt leczniczy Prolia (denozumab) został dopuszczony do obrotu w 2010 roku, w procedurze centralnej. Denozumab (grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowych ssaków (CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA. Denozumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL (ligandem receptora aktywującego jądrocy czynnik NF-κB - RANK), 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 bełczkowatej<sup>9</sup>.

Produkt leczniczy Prolia jest wskazany do stosowania w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, oraz w leczeniu utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań<sup>9</sup>. Wskazanie wnioskowane jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Wniosek dotyczy finansowania ocenianej technologii medycznej we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek powyżej 65 r.ż. ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score ≤-2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów<sup>1</sup>.

### Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną denozumabu w zapobieganiu złamaniom u chorych z rozpoznaniem pierwotnej osteoporozy oceniono na podstawie analizy efektywności klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i krytycznej weryfikacji przedstawionych materiałów. W ramach oceny skuteczności przeprowadzono przegląd systematyczny badań z randomizacją (RCT), omówiono również badania

wtórne (przeglądy systematyczne). W przypadku większości punktów końcowych synteza wyników miała wyłącznie charakter jakościowy (bez metaanalizy). W przedstawionych analizach denozumab porównano z alendronianem oraz z placebo. Pierwszy z wymienionych komparatorów jest w ocenie Agencji niewłaściwy, z uwagi na specyfikę populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym (nieskuteczność bisfosfonianów lub przeciwwskazania/nietolerancja doustnych bisfosfonianów), mając jednak na uwadze, że aktualnie żaden z leków mogących stanowić alternatywę terapeutyczną dla denozumabu (teryparatyd, ranelinian strontu, raloksyfen) nie jest w Polsce refundowany, w procesie oceny świadczenia uwzględniono wyniki przedstawionych porównań. W procesie weryfikacji oceniono, że przedstawiony przegląd systematyczny - poza opisanymi wątpliwościami dotyczącymi jednego z komparatorów - spełnia kryteria wiarygodnej oceny świadczeń zdrowotnych. Po dacie ostatniego wyszukiwania opublikowano jedno doniesienie spełniające kryteria włączenia do przeglądu; w zakresie czasu objętego wyszukiwaniem przegląd był kompletny<sup>1</sup>.

Populację w analizie stanowiły kobiety w wieku pomenopauzalnym, z rozpoznaniem pierwotnej osteoporozy. W ramach tak zdefiniowanej populacji wyniki raportowano odrębnie dla wyróżnionych subpopulacji, w zależności od kryteriów włączenia do odnalezionych badań: bez wcześniejszych złamań osteoporotycznych, z wcześniejszymi złamaniami osteoporotycznymi lub dla grupy „mieszanej” pod względem wcześniejszych złamań; lub z zastosowaniem podziału na grupę „wysokiego” i „zwiększonego” ryzyka złamań

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTOWE POKRYCIE]

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania z randomizacją (RCT), w których wyniki leczenia denozumabem (60 mg co 6 miesięcy, s.c.) porównywano z efektem placebo, w obserwacji trwającej 12 i 36 miesięcy. W ogólnej populacji kobiet z pierwotną osteoporozą wykazano korzystny wpływ denozumabu na ryzyko złamań osteoporotycznych, złamań klinicznych, morfometrycznych złamań kręgowych, klinicznych złamań kręgowych, wielokrotnych morfometrycznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, złamań szyjki kości udowej, jak również na gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra, szyjki kości udowej i kości promieniowej. Istotność kliniczna wykazanych korzyści jest zróżnicowana; największe efekty obserwowano w zakresie wpływu na ryzyko złamań osteoporotycznych ogółem (NNT≈20), nieco mniejszy jest wpływ na ryzyko klinicznych złamań osteoporotycznych (NNT≈40), natomiast bezwzględne zmniejszenie ryzyka złamania kości udowej jest, ze względu na niewielkie ryzyko wyjściowe, minimalne (NNT>200). Nie wykazano wpływu leczenia denozumabem na ryzyko zgonu i ryzyko złamania nadgarstka. W subpopulacji określonej jako grupa „wysokiego” ryzyka złamania wykazano, że denozumab zmniejsza ryzyko klinicznych złamań kręgowych oraz złamań szyjki kości udowej, nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu leczenia na ryzyko złamań pozakręgowych<sup>1</sup>. W doniesieniu opublikowanym po dacie zamknięcia przeglądu raportowano wyniki dodatkowych analiz *post hoc* jednego z badań włączonych do analizy – dane zawarte w tym doniesieniu nie zmieniają wniosków z przedstawionego przeglądu systematycznego<sup>10</sup>.

Przedstawiono ponadto wyniki 2 RCT, w których denozumab (60 mg co 6 miesięcy, s.c.) porównano z alendronianem (10 mg raz dziennie lub 70 mg raz na tydzień, p.o.), w obserwacji trwającej 12 miesięcy. Leczenie denozumabem istotnie częściej niż alendronianem prowadziło do zwiększenia BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra, w obrębie szyjki kości udowej i w obrębie kości promieniowej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami pod względem ryzyka zgonu, ryzyka złamania (ogółem), ryzyka złamania osteoporotycznego, ryzyka złamania klinicznego, jak również zmiany BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w obrębie szyjki kości udowej. Grupy leczone denozumabem i alendronianem nie różniły się ponadto stopniem zadowolenia z otrzymywanego leczenia ani oceną jego uciążliwości. W ramach przedstawionej analizy przeprowadzono również porównanie pośrednie denozumabu z alendronianem, przez wspólny komparator (placebo) – denozumab z placebo porównywano w dwóch, a alendronian z placebo - w 29 RCT. W ramach tego porównania jedyną statystycznie istotną różnicę wykazano

w zakresie ryzyka morfometrycznych złamań kręgowych (ryzyko to było mniejsze u leczonych denozumabem)<sup>1</sup>.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Z charakterystyki produktu leczniczego Prolia wynika, że stosowanie denozumabu związane jest z częstym występowaniem zakażeń układu moczowego, zakażeń górnych dróg oddechowych, rwy kulszowej, zaćmy, zaparc, wysypki i bólu kończyn<sup>9</sup>.

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę bezpieczeństwo denozumabu oceniono na podstawie przeglądu systematycznego (tych samych badań, które zostały włączone do analizy skuteczności); dla większości punktów końcowych bezpieczeństwa wyniki badań pierwotnych poddano metaanalizie. Przedstawione przez wnioskodawcę metaanalizy nie wykazały jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic pomiędzy denozumabem a placebo lub alendronianem pod względem ryzyka działań niepożądanych, natomiast w innym, opublikowanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą stwierdzono, że leczenie denozumabem związane jest z istotnie większym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i infekcji, w porównaniu z alendronianem lub placebo<sup>1,11</sup>. Po przeanalizowaniu dostępnych danych Rada uznała, że korzyści z leczenia denozumabem przeważają nad ryzykiem związanym ze stosowaniem tego leku.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Przedstawiona analiza spełniała większość kryteriów prawidłowej oceny świadczeń opieki zdrowotnej, poważnym uchybieniem metodologicznym było jednak pominięcie zestawienia kosztów i konsekwencji porównywanych interwencji (w postaci niezagregowanej). Wnioskodawca przedstawił trzy analizy użyteczności kosztów: porównanie denozumabu z alendronianem w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z pierwotną osteoporozą, porównanie denozumabu z brakiem leczenia w tej samej populacji oraz porównanie denozumabu z brakiem leczenia w populacji „wysokiego ryzyka” złamań. Analizy przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych (kosztów leczenia i monitorowania osteoporozy bez złamań, kosztów leczenia osteoporozy w pierwszym roku po złamaniu, koszty leczenia osteoporozy w drugim i kolejnych latach po złamaniu)<sup>1</sup>.

W ocenie Agencji i Rady, ze względu na specyfikę populacji docelowej, podawanie alendronianu nie stanowi właściwego komparatora dla leczenia denozumabem. Aktualnie żadna z właściwych terapii opcjonalnych wobec denozumabu nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych, w związku z czym wiele pacjentek rezygnuje z leczenia – z tego względu w ocenie opłacalności wnioskowanego świadczenia kierowano się przede wszystkim wynikami analizy użyteczności kosztów leczenia denozumabem w porównaniu z brakiem leczenia. W ogólnej populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z pierwotną osteoporozą, inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) dla leczenia denozumabem oszacowano na ██████ zł, a w populacji „wysokiego ryzyka” – na ██████ zł<sup>1</sup>. Wartości oszacowane w wariantach podstawowych analizy nie przekraczają trzykrotności PKB *per capita*, na wysokie prawdopodobieństwo opłacalności wskazują również wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości<sup>1</sup>, wobec czego opłacalność leczenia denozumabem Rada uznała za wykazaną.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet NFZ do populacji docelowej zaliczono pacjentki powyżej 65 roku życia, z niskoenergetycznym złamaniem kręgu lub nasady bliższej kości udowej rozpoznany w okresie ostatnich 2 lat, spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów: przeciwwskazanie, nietolerancja bądź niepowodzenie terapii bisfosfonianami doustnymi. Liczebność populacji, która będzie leczona denozumabem finansowanym w ramach wykazu leków refundowanych, oszacowano na ██████ w 2011 do ██████ w 2015 roku (przyjęto założenie o stopniowym wzroście liczby leczonych chorych). Przy cenie produktu leczniczego Prolia

proponowanej we wniosku refundacyjnym, poziomie odpłatności pacjenta równym [REDACTED] i limicie równym cenie detalicznej tego produktu, inkrementalny koszt wynikający z finansowania wnioskowanego leku, obejmujący koszt leków i koszt leczenia złamań osteoporotycznych, oszacowano na ok. [REDACTED] zł w pierwszym roku refundacji (2011). W kolejnych latach koszt ten będzie wzrastał i – według przedstawionych prognoz – w 2015 roku wyniesie ok. [REDACTED] zł<sup>1</sup>.

Finansowanie denosumabu ze środków publicznych zostało zarekomendowane pozytywnie przez agencję brytyjską (2010)<sup>6</sup>, szkocką (2010)<sup>12</sup>, kanadyjską (2010)<sup>13</sup> i australijską (2010)<sup>14</sup>.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

## Piśmiennictwo

1. Raport Nr: AOTM-OT-433-4. „Prolia®(denosumabum) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Ocena raportu ws. oceny leku.” Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, kwiecień 2011.
2. Tłustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczne kości. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna: Kraków, 2010.
3. Czerwiński E., Borowy P. Wytyczne dotyczące profilaktyki osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania upadkom. *Terapia* 2006, 3, 177; 30-36.
4. Lorenc R.S., Głuszko P, Karczmarewicz E, Księżopolska-Orłowska K, Misiorowski W, Franek E, Horst-Sikorska W, Kaleta M, Męczekalski B, Olszyński W, Przedlacki J, Skalska A, Warenik-Szymankiewicz A, Więcek A. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* Nr 9, z.3 (200), wrzesień 2007.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risendronate, raloxifene, strontinum ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161, October 2008.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 204, October 2010.
7. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Update 2010.  
[REDACTED]
9. Charakterystyka produktu leczniczego Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
10. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar 16. [Epub ahead of print]
11. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, Terpos E. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2009 Oct;41(10):721-9.
12. The Scottish Medicines Consortium (SMC), denosumab, 60 mg solution for injection in a pre-filled syringe (Prolia®), 2010, SMC No. (651/10).
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Cedac Final Recommendation Denosumab (Prolia) Indication: Postmenopausal Osteoporosis, 2010.
14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Positive Recommendation - denosumab, injection, 60 mg in 1 ml, single use pre-filled syringe, Prolia®.