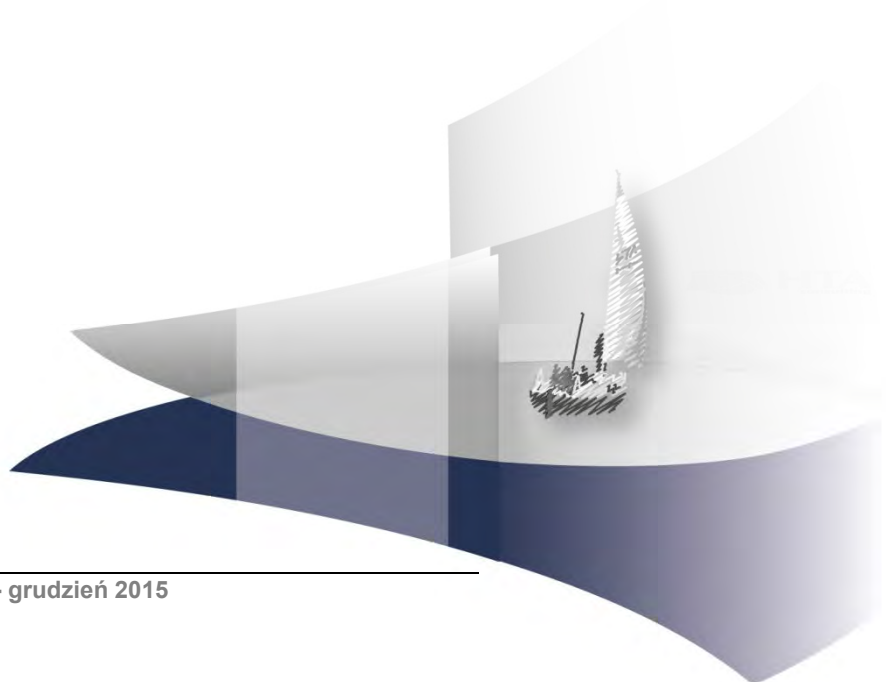


## **ANALIZA KLINICZNA**

### **DENOSUMAB W LECZENIU OSTEOPOROZY U KOBIET PO MENOPAUZIE ORAZ OSTEOPOROZY U MĘŻCZYZN**

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW ORAZ SŁOWNICZEK.....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>11</b>
1.1. Uzasadnienie celu analiz .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>13</b>
2.1. Definicja .....	13
2.2. Epidemiologia.....	13
2.3. Budowa kości .....	14
2.4. Etiologia choroby.....	15
2.5. Rozpoznanie .....	18
2.6. Przebieg choroby i rokowanie .....	20
2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą.....	21
2.8. Profilaktyka osteoporozy i złamań .....	22
2.9. Leczenie osteoporozy .....	22
2.9.1. Leczenie nefarmakologiczne .....	23
2.9.2. Leczenie farmakologiczne.....	23
2.9.3. Leki antyresorpcyjne .....	24
2.9.4. Leki anaboliczne .....	26
2.9.5. Leki mieszane .....	26
2.10. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta).....	26
<b>3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI .....</b>	<b>29</b>
3.1. Interwencja.....	29
3.1.1. Denosumab.....	29
3.2. Terapia standardowa .....	31
3.2.1. Witamina D .....	31
3.2.2. Wapń.....	34
<b>4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>37</b>
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	37
4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań klinicznych.....	37
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	39
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	39

4.3.2.	Przeszukane źródła informacji medycznej .....	40
4.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji .....	41
4.4.	Ocena wiarygodności badań .....	41
4.5.	Ekstrakcja danych .....	42
4.6.	Analiza statystyczna .....	42
4.7.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	42
<b>5.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>44</b>
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej .....	44
5.2.	Charakterystyka badań i analiza homogeniczności .....	46
<b>6.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>50</b>
6.1.	Analiza skuteczności .....	50
6.1.1.	Śmiertelność .....	50
6.1.2.	Złamania kości .....	51
6.1.3.	Gęstość mineralna kości .....	53
6.1.4.	Analiza w podgrupach .....	55
6.2.	Analiza bezpieczeństwa .....	55
6.2.1.	Działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane .....	55
6.2.2.	Wycofanie z badania i przerwanie terapii .....	57
6.3.	Przedłużenia badań RCT .....	58
6.3.1.	Przedłużenie badania FREEDOM .....	58
6.3.2.	Przedłużenie badania McClung 2006 .....	65
6.3.3.	Przedłużenie badania DIRECT .....	69
6.3.4.	Przedłużenie badania ADAMO .....	73
<b>7.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>91</b>
<b>12.</b>	<b>OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R. ....</b>	<b>95</b>
<b>13.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>96</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>105</b>
<b>15.</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>109</b>

<b>[REDACTED]</b> .....	109
15.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.....	113
15.3. Szczegółowe wyniki badań RCT (kobiety).....	121
15.3.1. Analiza skuteczności.....	121
15.3.2. Analiza bezpieczeństwa.....	127
15.3.3. Analiza w podgrupach.....	149
15.4. Szczegółowe wyniki badań RCT (mężczyźni) .....	153
15.4.1. Analiza skuteczności.....	154
15.4.2. Analiza bezpieczeństwa.....	156
15.5. Szczegółowe wyniki przedłużeń badań RCT odnośnie do zmiany gęstości kości .....	159
15.5.1. Przedłużenie badania FREEDOM.....	159
15.5.2. Przedłużenie badania McClung 2006.....	160
15.5.3. Przedłużenie badania DIRECT .....	162
15.5.4. Przedłużenie badania ADAMO .....	163
15.6. Wyniki metaanaliz .....	164
15.6.1. Skuteczność.....	164
15.6.2. Bezpieczeństwo .....	171
15.7. Dodatkowe analizy .....	191
15.8. Badania kliniczne nieopublikowane lub w toku.....	196
15.9. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa (komunikaty MHRA i EMA) ....	200
15.10. Badania wykluczone z analizy.....	202

## INDEKS SKRÓTÓW ORAZ SŁOWNICZEK

<b>AE</b>	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości ( <i>Bone Mineral Density</i> )
<b>DENO</b>	Denosumab
<b>DXA</b>	Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska ( <i>Dual energy X-ray – absorptiometry</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GRADE</b>	Skala oceny dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTZ</b>	Hormonalna terapia zastępcza ( <i>Hormone replacement therapy</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Podanie dożylne ( <i>Intravenous</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified intention to treat analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność populacji
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Not statistically significant</i> )
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>p-value</i> )

<b>p.o.</b>	Doustne podanie leku ( <i>Per os</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PTH</b>	Parathormon ( <i>Parathormone</i> )
<b>Q3M</b>	Podawanie leku co 3 miesiące ( <i>Every 3 months</i> )
<b>Q6M</b>	Podawanie leku co 6 miesięcy ( <i>Every 6 months</i> )
<b>QW</b>	Podawanie leku raz na tydzień ( <i>Every week</i> )
<b>RANK</b>	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor activator of nuclear factor NF-κB</i> )
<b>RANK-Ligant (RANK-L)</b>	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor activator of nuclear factor NF-κB-ligand</i> )
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SERM</b>	Selektywny modulator receptora estrogenowego ( <i>Selective estrogen receptor modulator</i> )
<b>SMD</b>	Standaryzowana średnia różnica ( <i>Standardized mean difference</i> )
<b>T</b>	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej ( <i>T-score</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted mean difference</i> )

Złamanie	Typ złamania / metoda diagnostyki
Złamania osteoporotyczne	złamania kręgowce oraz złamania pozakręgowce
Złamania kręgowce	złamania zdiagnozowane radiologicznie
Wielokrotne złamania kręgowce	wielokrotne złamania kręgowce zdiagnozowane radiologicznie
Kliniczne złamania kręgowce	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie
Złamania pozakręgowce	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie
Złamania biodra	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu (DENO) w porównaniu z PLC w populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

### ■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). Poszukiwano badań randomizowanych (RCT), porównujących denosumab względem placebo (PLC) w terapii dodanej do standardowego leczenia. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1717 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 57 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 7 badań RCT, w tym 5 prac dotyczących wyłącznie kobiet, 1 badanie ukierunkowane na ocenę DENO w populacji mężczyzn oraz 1 praca dotycząca wprawdzie populacji mieszanej, ale ze zdecydowaną przewagą kobiet ( $\geq 95\%$ ). Ponadto zidentyfikowano 1 analizę dodatkową oraz przedłużenia 4 badań RCT. We wszystkich włączonych pracach stosowano DENO w dawce 60 mg podskórnie co 6 miesięcy (Q6M). Okres obserwacji we włączonych badaniach RCT wynosił od 12 do 36 miesięcy, natomiast w pracach stanowiących ich kontynuację od 72 do 96 miesięcy.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### **Badania RCT**

Na podstawie wyników badań RCT wykazano, że denosumab w populacji kobiet przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka:

- złamań osteoporotycznych (RR = 0,60 [0,53; 0,69], NNT = 19 [16; 26]),
- osteoporotycznych złamań klinicznych (RR = 0,71 [0,61; 0,83], NNT = 37 [26; 65]),
- nowych złamań kręgowych (RR = 0,32 [0,26; 0,41], NNT = 21 [18; 26]),
- nowych lub pogarszających się złamań kręgowych (RR = 0,33 [0,26; 0,42], NNT = 21 [8; 26]),
- klinicznych złamań kręgowych (RR = 0,32 [0,21; 0,48], NNT = 63 [47; 94]),
- wielokrotnych ( $\geq 2$ ) złamań kręgowych (RR = 0,39 [0,24; 0,63], NNT = 103 [69; 201]),
- złamań pozakręgowych (RR = 0,81 [0,69; 0,96], NNT = 72 [40; 351]),
- złamań biodra (RR = 0,61 [0,37; 0,98], NNT = 231 [118; 5121]).



Z kolei w populacji mężczyzn nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych, jednakże może być to wynikiem małej liczebności pacjentów oraz krótkiego okresu obserwacji, ponadto badanie dla tej populacji nie było nastawione na ocenę wpływu terapii na ryzyko złamań.

Ponadto zaobserwowano wzrost gęstości mineralnej kości mierzony przy pomocy wskaźnika BMD:

- w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (MD = 8,78 [8,49; 9,07] w populacji kobiet, MD = 4,80 [4,02; 5,58] w populacji mężczyzn),
- w obrębie biodra (MD = 6,07 [5,91; 6,23]) w populacji kobiet, MD = 2,10 [1,57; 2,63] w populacji mężczyzn),
- w obrębie szyjki kości udowej (MD = 5,20 [5,01; 5,39]) w populacji kobiet, MD = 2,10 [1,22; 2,98] w populacji mężczyzn),
- w obrębie kości promieniowej (MD = 6,39 [4,49; 8,28]) w populacji kobiet, MD = 0,90 [0,19; 1,61] w populacji mężczyzn).

### **Przedłużenia badań RCT**

Na podstawie długoterminowych obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do badań RCT 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.

## **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

### **Badania RCT**

Stosowanie denosumabu istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę (RR = 0,90 [0,82; 0,99]; NNT = 57 [30; 923]) w okresie obserwacji wynoszącym 36 mies. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO 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, jak też działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych.

### **Przedłużenia badań RCT**

Długoletnia terapia DENO cechowała się dobrą tolerancją oraz niskim odsetkiem pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych. Roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w okresie przedłużenia badania RCT było zbliżone do tego, obserwowanego w ramach fazy randomizowanej. Terapia denosumabem rozpoczęta u chorych otrzymujących placebo w ramach fazy randomizowanej również nie powodowała wzrostu ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z okresem, w którym stosowano PLC.

## **Wnioski końcowe**

Denosumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. Wykazano, że stosowanie denosumabu w populacji kobiet poprawia metabolizm kostny, zmniejsza obrót kostny oraz zwiększa gęstość mineralną kości co przekłada się na redukcję ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych. W populacji mężczyzn stosowanie denosumabu poprawia metabolizm kostny, zmniejsza obrót kostny oraz zwiększa gęstość mineralną kości. Dostępne badanie

dla tej populacji nie było zaprojektowane do wykazania wpływu terapii na ryzyko złamań. Na podstawie analizy bezpieczeństwa stwierdzono, że denosumab w porównaniu z PLC nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych.

Stosowanie denosumabu w dłuższym horyzoncie czasowym prowadziło do systematycznej poprawy gęstości mineralnej kości zapewniając niskie ryzyko złamań przez cały okres leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

## 1. WSTĘP

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu (DENO) w porównaniu z PLC w populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

Pytanie badawcze zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

### Populacja:

Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

### Interwencja:

- denosumab.

### Komparator:

- placebo.

### Punkty końcowe:

- zgony,
- złamania kości,
- gęstość mineralna kości (BMD),
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- wycofanie z badania ogółem,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- przerwanie terapii powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wybór komparatora wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

## 1.1. Uzasadnienie celu analiz

Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną pierwszego rzutu w terapii osteoporozy jest alendronian. Jego dostępność jest wysoka, ponieważ jest on refundowany w 70% przez Narodowy Fundusz Zdrowia i tani w nabyciu dla pacjentów. Dostęp pacjentów do skutecznego leczenia w przypadku niepowodzenia terapii bisfosfonianami doustnymi (alendronianem lub ryzedronianem) jest obecnie ograniczony tylko do wskazania obejmującego określoną populację kobiet: „osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”

Jedynym lekiem refundowanym w drugiej linii leczenia osteoporozy w tym zawężonym wskazaniu jest denosumab. W celu zwiększenia dostępności pacjentów do drugiej linii leczenia proponujemy zmianę obecnych kryteriów refundacyjnych dla leku denosumab poprzez:

- poszerzenie wskazania w populacji kobiet:
  - obniżenie wymaganego wieku do 55 roku życia,
  - pozostawienie wskazania do terapii przy niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami, lub braku tolerancji terapii doustnymi bisfosfonianami lub przy obecności przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów (Tabela 1).
- dodanie populacji mężczyzn z osteoporozą:
  - po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Populacja wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy

Kryterium	Populacja obecnie objęta refundacją	Populacja wnioskowana o objęcie refundacją	
<b>Płeć</b>	Kobiety	Kobiety	Mężczyźni
<b>Osteoporoza</b>	Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem osteoporotycznym	Osteoporoza po menopauzie	Osteoporoza
<b>Wiek</b>	Powyżej 60 roku życia	Powyżej 55 roku życia	
<b>Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK	TAK	
<b>LUB</b>			
<b>Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK	TAK	
<b>LUB</b>			
<b>P-wskazania do doustnych bisfosfonianów</b>	TAK	TAK	

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamanie. [2]

Szczegółowe kryteria stosowane do rozpoznania osteoporozy przedstawiono w Rozdziale 2.5.

### 2.2. Epidemiologia

Na osteoporozę choruje około 200 milionów kobiet na całym świecie. Schorzenie to dotyka:

- 1/10 kobiet w wieku 60 lat,
- 1/5 w wieku 70 lat,
- 2/5 kobiet w wieku 80 lat
- oraz aż 2/3 kobiet w wieku 90 lat. [3]

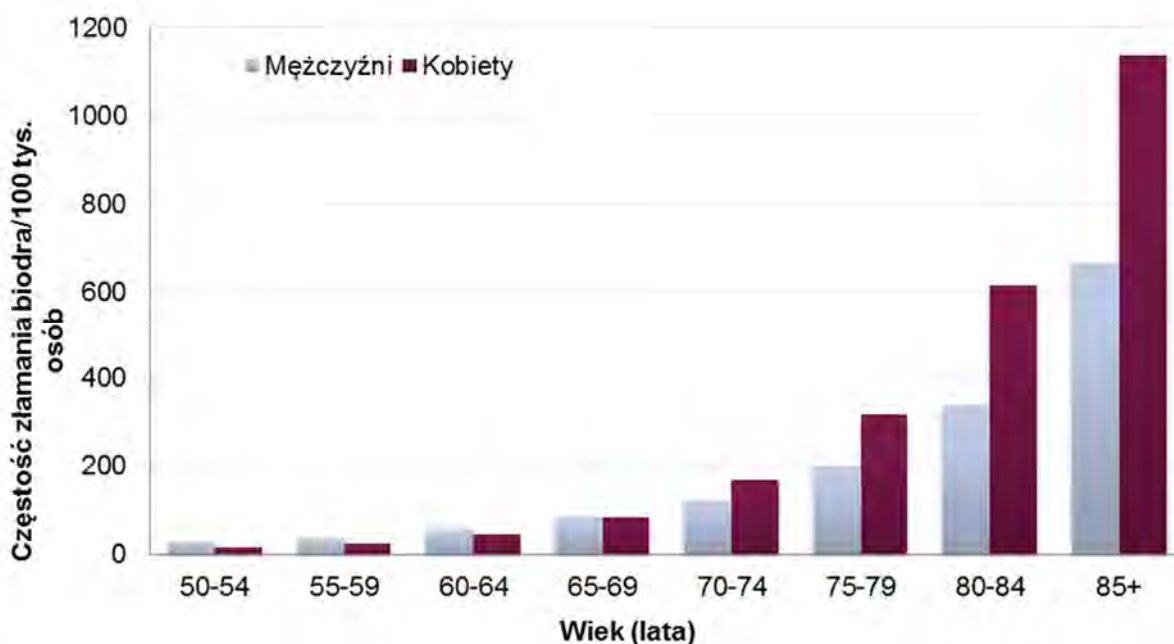
Występowanie osteoporozy u mężczyzn jest mniej przebadane niż u kobiet. Szacuje się, że wśród mężczyzn w wieku 50 lat, 1/5 doświadczy złamania osteoporotycznego w przyszłości. Prawie 1/3 wszystkich złamań biodra występuje u mężczyzn. Mężczyźni w wieku 50 lat obarczeni są 27% ryzykiem wystąpienia złamania osteoporotycznego względem 11% ryzyka rozwoju raka prostaty. Złamania osteoporotyczne stanowią u mężczyzn istotną przyczynę zwiększenia śmiertelności ogólnej. Z nieznanych przyczyn śmiertelność po złamaniu bliższego końca kości udowej, kręgow i po innych zdarzeniach osteoporotycznych jest u mężczyzn około 2-krotnie większa niż u kobiet. [3–5]

Na świecie osteoporoza powoduje więcej niż 9 milionów złamań kości rocznie, co oznacza pojawienie się nowego złamania co 3 sekundy (w roku 2000, 3,5 miliona złamań dotyczyło mężczyzn). Aż 51% złamań występuje w Europie i obu Amerykach. Do roku 2050 spodziewany jest około 2,5-krotny wzrost częstości złamań osteoporotycznych u kobiet oraz ponad 3-krotny wzrost u mężczyzn. Ponadto, około 50% osób z historią złamania prawdopodobnie ponownie doświadczy złamania kości. [3, 4, 6]

Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są niepełne i fragmentaryczne. Szacuje się, że w Polsce z osteoporozą żyje około 1,5 miliona kobiet i około 340 tys. mężczyzn w wieku powyżej 50 lat. Na podstawie badania EVOS (*European Study of Vertebral Osteoporosis*) stwierdzono, że częstość występowania osteoporozy u mieszkanki Warszawy wynosi 21%, a Szczecina 27%, natomiast w populacji mężczyzn odpowiednio 28% oraz 13%. [7] W Polsce w ciągu roku odnotowuje się 167 tys.

złamań osteoporotycznych, w tym 27 600 złamań bliższego końca kości udowej, 26 400 złamań kręgosłupa, 28 200 złamań kości promieniowej oraz 85 400 złamań w innych lokalizacjach. [8] Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych ze świadczeniami dotyczącymi złamań biodra wykazała, że w roku 2005 doszło do 165 złamań w przeliczeniu na 100 tys. kobiet i 89 złamań w przeliczeniu na 100 tys. mężczyzn w populacji wiekowej powyżej 50 lat (Wykres 1). [9] W roku 2010 w populacji osób w wieku powyżej 50 lat doszło do ponad 2 milionów złamań osteoporotycznych u kobiet i 463 tys. u mężczyzn. [10] Przez wzgląd na starzenie się społeczeństwa szacuje się, że liczba ta może wzrosnąć do 3 milionów 240 tys. w 2025 roku oraz 4 milionów 100 tys. w 2035 roku. [11]

**Wykres 1.**  
Częstość złamań biodra/100 tys. osób u kobiet i mężczyzn w grupach wiekowych w populacji Polski w roku 2005 [9, 10]



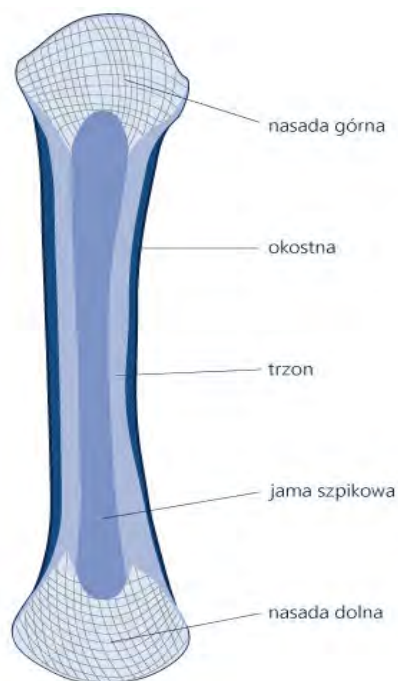
### 2.3. Budowa kości

Układ szkieletowy stanowi średnio 15–20% masy ciała. Kość nie ma budowy jednolitej, w pewnych miejscach tworzy tkankę zbitą (istota zbita), w innych miejscach tworzy układy krzyżujących się beleczek (istota gąbczasta):

- istota zbita tworzy kość twardą, składającą się na warstwę zewnętrzną kości, czyli korę; zbudowane są z niej trzony kości długich oraz powierzchnia niektórych innych kości (np. czaszki); tkanka ta stanowi o odporności mechanicznej kości i jest stosunkowo mało aktywna metabolicznie,
- istota gąbczasta (beleczkowa) ma znacznie mniejszy ciężar właściwy i regularnie ułożony system delikatnych, elastycznych połączeń, nazwanych beleczkami kostnymi; taka budowa pozwala na równomierny rozkład sił działających na kości i odciążenie szkieletu; istota gąbczasta jest bardzo aktywna metabolicznie, a proces osteoporozy dotyczy głównie tej tkanki. [12]

Rysunek 1 przedstawia schematyczną budowę kości długiej. Nasady górna oraz dolna kości są zbudowane z istoty gąbczastej (beleczkowej), natomiast trzon kości z istoty zbitiej.

**Rysunek 1.**  
**Budowa kości długiej [13, 14]**



Niezależnie od rodzaju kości można w niej wyróżnić trzy podstawowe elementy:

- szkielet nieorganiczny, który jest głównym składnikiem kości, a jego podstawowym budulcem są związki wapnia i fosforu, występujące w postaci uwodnionych kryształów (hydroksyapatytów); niedobór wapnia upośledza tworzenie się hydroksyapatytów, co prowadzi do zaburzenia struktury beleczek kostnych, a w konsekwencji do osteoporozy,
- włókna kolagenowe, które nadają kości elastyczność i w większości przypadków osteoporozy są uszkodzone,
- komórki kostne, wśród których wyróżniamy:
  - osteoblasty – komórki kościotwórcze, produkujące kolagen i macierz kostną; sterują również czynnościami osteoklastów; odpowiadają na sygnały hormonalne, a po okresie dużej aktywności przekształcają się w osteocyty,
  - osteocyty – dojrzałe komórki kostne,
  - osteoklasty – komórki kościogubne, odpowiedzialne za trawienie składników kości. [12]

## 2.4. Etiologia choroby

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. [15]

W rozwoju masy kostnej wyróżnia się 3 główne okresy:

- wzrostu – do ok. 17–18 r.ż.,
- konsolidacji – pomiędzy 20 a 35 r.ż.,
- inwolucji – po 45 r.ż. [16]

Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek 1,2-2% rocznie do 50–59 roku życia, po czym zwalnia do 0,9% rocznie. Niekorzystny wpływ menopauzy na masę kostną spowodowany jest obniżeniem poziomu steroidów jajników, zwłaszcza estrogenów. Mężczyźni tracą masę kostną wolniej i nie doświadczają przyspieszonego ubytku po 50 roku życia. [15, 16]

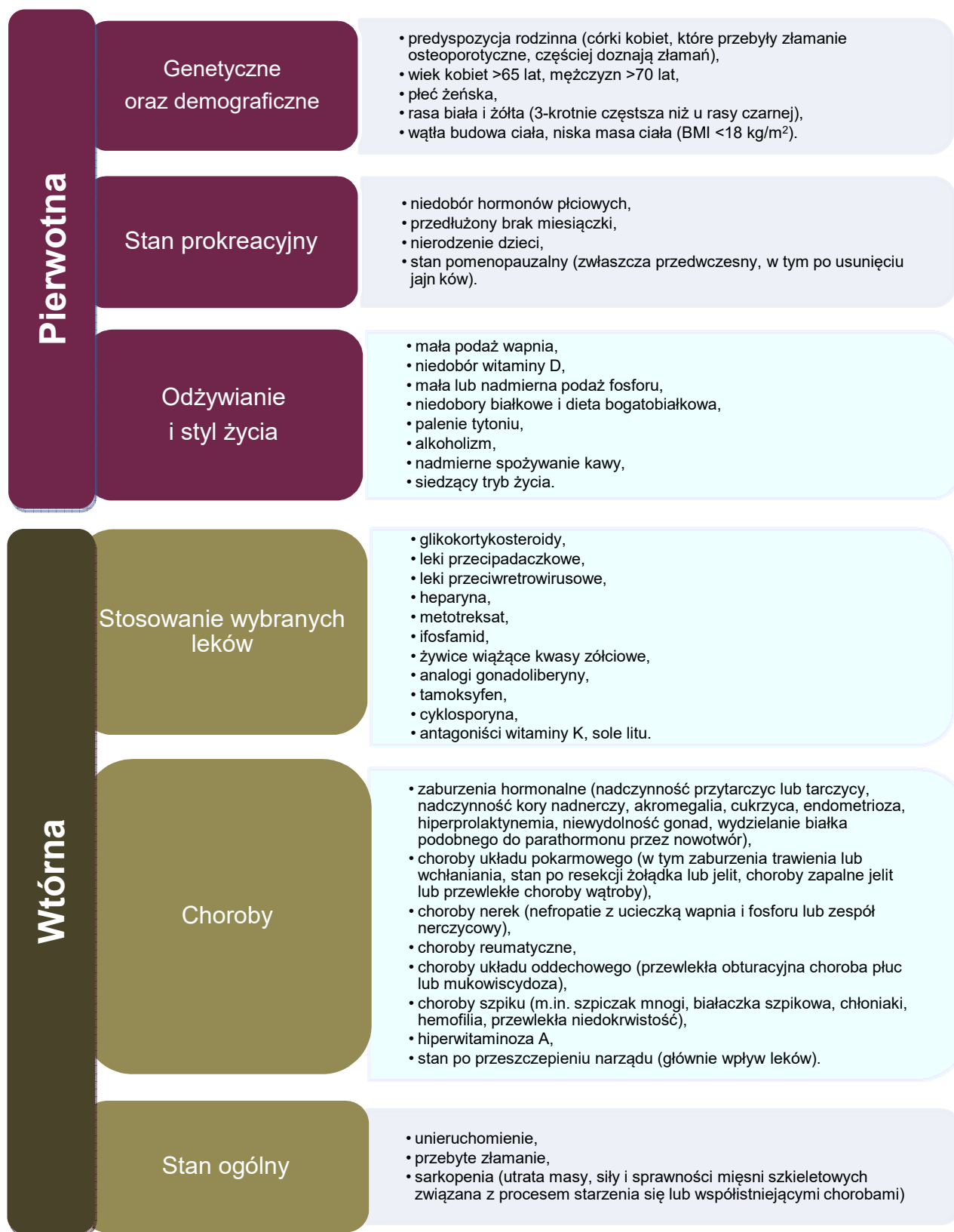
Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamania. Ze względu na różne proporcje części beleczkowej i zbitnej w poszczególnych kościach, złamania w osteoporozie dotyczą w pierwszej kolejności przedramienia przy nasadzie dalszej, a następnie kręgow. Dopiero w dalszej kolejności, przy osteoporozie starczej, duże ryzyko złamań wiąże się z bliższym odcinkiem kości udowej. Największe ryzyko złamań związane jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [16]

**Osteoporoza pierwotna** rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [17] **Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [18]

Najczęściej identyfikowanymi czynnikami etiologicznymi prowadzącymi do osteoporozy niezależnie od płci są: hipogonadyzm, leczenie glikokortykosteroidami, choroby przewodu pokarmowego, niedobór witaminy D, leczenie lekami przeciwdrgawkowymi oraz nadużywanie alkoholu. [11] Rysunek 2 szczegółowo przedstawia główne czynniki ryzyka zarówno osteoporozy pierwotnej, jak i wtórnej zidentyfikowane zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn. [18]



Rysunek 2.  
Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [17]



## 2.5. Rozpoznanie

Stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, spowodowanymi chorobami takimi jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. W diagnostyce różnicowej należy wykonać badania podstawowe: OB, morfologię, badanie moczu, oznaczyć w surowicy poziom wapnia (ponieważ istnieje ryzyko obniżenia jego poziomu przez leki antyresorpcyjne, a z kolei podwyższony poziom może wskazywać na obecność choroby nowotworowej), fosforu, kreatyniny i witaminy D, oraz inne badania diagnostyczne w zależności od danych z wywiadu (fosfataza alkaliczna, fosfataza kwaśna, PTH i inne). [19]

**Zdjęcie rentgenowskie** układu kostnego umożliwia rozpoznanie osteoporozy jedynie w zaawansowanych przypadkach, kiedy wystąpi podstawowy objaw, jakim jest zmniejszenie gęstości kości o około 40% (zwiększenie przejrzystości kości, ścieńczenie warstwy korowej, zaakcentowanie beleczek kostnych o przebiegu pionowym przy jednoczesnym zaniku beleczek o przebiegu poziomym, zdwojenie obrysów warstwy korowej w panewkach stawowych). Osteoporozie możliwej do zdiagnozowania za pomocą zdjęcia rentgenowskiego towarzyszą już przeważnie współistniejące złamania, dlatego też do wcześniejszego rozpoznania osteoporozy stosuje się badania densytometryczne. Udowodniono istnienie ujemnej korelacji między ilością masy kostnej a częstotliwością występowania złamań. [15]

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania oraz monitorowania osteoporozy zostały opracowane w oparciu o **metodę densytometryczną**, którą jest DXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*; dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska). Jest to metoda pozwalająca na ocenę gęstości mineralnej kości (BMD). Uzyskany wynik pozwala na wyznaczenie **wskaźnika T** wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych od normy, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna:

- $T > -1$  SD – wartość prawidłowa,
- $T$  od  $-1$  do  $-2,5$  SD – osteopenia,
- $< -2,5$  SD – osteoporoza,
- $< -2,5$  SD i złamanie osteoporotyczne – osteoporoza zaawansowana. [5, 17]

U młodych dorosłych i dzieci należy dodatkowo uwzględniać wskaźnik Z (punkt odniesienia, którym jest grupa rówieśników). [5]

Obecnie wyniki badania densytometrycznego traktuje się tylko jako jeden z czynników ryzyka złamania. Opisane powyżej kryterium rozpoznania osteoporozy (wskaźnik  $T < -2,5$ ) jest zawodne. Niska wartość tego wskaźnika świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamania, ale jego prawidłowa wartość nie wyklucza go. W wielu badaniach wykazano, że ok. 70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami densytometrycznymi. [19]

Zasady WHO jako podstawę decyzji terapeutycznej wskazują obecnie także obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania, opartego o czynniki ryzyka osteoporozy, m.in. wiek, BMD, wskaźnik masy ciała, wcześniej przebyte złamania. U każdej kobiety po 65. r.ż. lub mężczyzny powyżej 70. r.ż., a także u każdego pacjenta obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić **10-letnie ryzyko złamań** za pomocą kalkulatora ryzyka **FRAX** (*Fracture Risk Assessment Tool*). Algorytm ten służy do określania ryzyka złamań głównych (złamania trzonów kręgowych, biodra, złamania bliższej części kości ramiennej oraz dalszej części przedramienia) oraz oddzielnie ryzyka złamania biodra. FRAX jest zalecanym sposobem postępowania w praktyce lekarskiej pierwszego kontaktu. Za ryzyko wysokie, równoważne z progmem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- $\geq 10$ -procentowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- $> 3$ -procentowe ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [11, 19, 20]

Kryteriami wprowadzenia leczenia farmakologicznego w osteoporozie są:

- przebyte niskoenergetyczne złamanie osteoporotyczne bliższego końca kości udowej lub kręgu, włączając bezobjawowe kliniczne złamanie kręgu potwierdzone radiologicznie, densytometrycznie lub morfometrycznie,
- duże ( $> 10\%$ ) bezwzględne ryzyko złamania w ciągu kolejnych 10 lat. [5]

10-letnie ryzyko złamania jest zależne od wieku, płci pacjenta i wzrasta w miarę starzenia. Ryzyko to jest również tym większe, im niższe wartości osiąga wskaźnik T. Tabela 2 przedstawia zależność 10-letniego ryzyka złamań od wieku, wskaźnika T i płci chorego. [5]

**Tabela 2.**  
10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego w Polsce wg FRAX w zależności od wieku i wskaźnika T (bez innych czynników ryzyka; BMI 24 kg/m<sup>2</sup>) [5]

Wiek (lata)	Wskaźnik T						
	$> -2,0$	-2,0 do -2,5	-2,5 do -3,0	-3,0 do -3,5	-3,5 do -4,0	-4,0 do -4,5	$< -4,5$
<b>Kobiety</b>							
50-55	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
55-60	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
60-65	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65-70	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
70-75	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
75-80	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
80-85	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
$> 85$	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
<b>Mężczyźni</b>							
50-55	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
55-60	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
60-65	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65-70	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
70-75	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
75-80	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
80-85	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
$> 85$	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Ryzyko niskie  $< 5\%$ ; ryzyko średnie 5–10%; ryzyko wysokie  $> 10\%$ .

Wydane w 2014 roku przez National Bone Health Alliance (NBHA), jedną z najbardziej opiniotwórczych organizacji w kwestiach osteoporozy, stanowisko „Kliniczne rozpoznanie osteoporozy” zmienia podejście odnośnie do diagnozowania osteoporozy, odchodząc od diagnozowania osteoporozy jedynie na podstawie BMD i wskaźnika T określonego metodą DXA. Najnowsze, w tym polskie, kryteria diagnostyki osteoporozy uwzględniają wszystkie aspekty opisane powyżej (występowanie złamań, metodą DXA, BMD i wskaźnik T, a także ryzyko złamań określone kalkulatorem FRAX) i zalecają, by diagnozować osteoporozę, gdy wykaże się zwiększone ryzyko wystąpienia złamania. Rozpoznanie osteoporozy po 50. roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn powinno być upoważnione na podstawie któregośkolwiek z poniższych kryteriów:

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T  $< -2,5$ , niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
- określenie 10-letniego ryzyka złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie  $>10\%$ . [21, 22]

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określanie stężenia lub aktywności odpowiednich markerów jest pewnego stopnia miarą tempa obrotu kostnego, co może być przydatne w ocenie szybkości ubytku gęstości mineralnej, w monitorowaniu leczenia i ocenie ryzyka złamań. [23] W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty, stąd nie są zalecane w celu rozpoznawania choroby. Mogą jednak stanowić pomoc w dodatkowej ocenie ryzyka złamania czy monitorowania efektów leczenia. [18] W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [24]

## 2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. [17] W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporotyczne kręgow. Mimo, że tylko 25–30% spośród nich objawia się klinicznie w postaci ostrego zespołu bólowego, to wszystkie mogą prowadzić do obniżenia wzrostu, deformacji sylwetki z pogłębieniem kifozy piersiowej, ograniczenia pojemności płuc, utrudnienia powrotu żylnego z dolnej połowy ciała i zwiększenia śmiertelności (w badaniu EVOS umieralność z powodu złamania kręgu wyniosła od 1%–4%, do 20% w ciągu 5 lat). Ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [5, 17, 25]

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [26]

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą wynikającą ze starzenia się organizmu (osteoporoza pierwotna), o długim okresie utajenia poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych i powikłań. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale to złamania kości długich są najczęstszą przyczyną śmierci oraz trwałego inwalidztwa. [15] Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania biodra, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [5] Często nierozpoznane złamanie trzonu kręgowego prowadzi do zgonu co 5 chorego w ciągu 5 lat. W przypadku osteoporozy wtórnej możliwość spowolnienia lub ewentualnego wyleczenia zależy od choroby podstawowej. [27]

Wystąpienie złamania w sposób znaczący zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych złamań:

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
  - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
  - ponad 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
  - 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu biodra następuje:
  - 6-krotny wzrost ryzyka złamania drugiego biodra. [24]

## 2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Jakość życia chorego różni się w zależności od typu złamań, ich liczby, czasu ich pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentów z bezobjawowymi złamaniami kręgow, które przekładają się jedynie na obniżenie wzrostu chorego. [16] Złamania biodra powodują ostry ból, utratę niezależnego funkcjonowania i w większości przypadków wymagają hospitalizacji. Rekonwalescencja jest powolna, a rehabilitacja często niepełna. Po złamaniu biodra jedynie 25% osób wraca do wcześniejszych codziennych aktywności, takich jak gotowanie czy chodzenie po zakupy. Utrata samodzielności, związana z brakiem możliwości poruszania się, spowodowanym zarówno ograniczeniami funkcjonowania jak i strachem przed upadkiem, jest główną konsekwencją złamania biodra. Paradoksalnie, brak aktywności wśród chorych po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. W konsekwencji wielu pacjentów wymaga stałej opieki. [28, 29]

Także złamania kręgow mogą nieść za sobą obniżenie zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności i zajmowania się sobą, co skutkuje narastaniem strachu przed upadkiem, a także podnosi ryzyko wystąpienia nowych złamań. Złamania kręgow są silnie związane z bólem

części lędźwiowej kręgosłupa i ograniczeniami codziennego funkcjonowania. Liczne złamania w obrębie kręgosłupa powodują przewlekły ból kręgosłupa, hiperkifozę, obniżenie wzrostu, ból głowy i karku, ból brzucha, zaparcie. [16, 29]

Obok bólu i ograniczenia fizycznej sprawności, złamania mają też psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i obniżenia aktywności społeczno-towarzyskiej. [28]

## 2.8. Profilaktyka osteoporozy i złamań

Profilaktykę osteoporozy (prewencja pierwotna) należy zastosować w szczególności u osób z co najmniej średnim 10-letnim ryzykiem złamania (5%–10%). Profilaktyka ta obejmuje przede wszystkim zmianę stylu życia, w tym zadbanie o właściwe odżywianie, ograniczenie ryzyka upadków (Rysunek 3) oraz poprawę ogólnej sprawności narządu ruchu poprzez odpowiednie postępowanie rehabilitacyjne. [5] Ważnym aspektem profilaktyki osteoporozy jest unikanie szkodliwych dla metabolizmu kości czynników, takich jak palenie tytoniu czy nadmierne picie alkoholu. [15]

**Rysunek 3.**  
Profilaktyka osteoporozy [5]

### Właściwe odżywianie:

- spożycie białka w ilości ok. 1,2 g/kg masy ciała, co zmniejsza ryzyko złamań bliższego końca kości udowej oraz skraca czas rehabilitacji po złamaniu,
- dzienna dawka potasu >3500 mg,
- dzienna dawka magnezu >300 mg,
- dzienna dawka wapnia >1100 mg (osoby >60r.ż.), w przeliczeniu na wapń elementarny; głównym źródłem wapnia w diecie powinno być mleko i jego przetwory,
- spożycie witaminy D (800–1000 IU/dzień), a w razie niedoboru jej suplementacja

### Zmniejszenie ryzyka upadków:

- odpowiednia do wieku i możliwości aktywność fizyczna, rehabilitacja ruchowa (ćwiczenia równowagi, trening siłowy i wytrzymałościowy),
- odstawienie, jeśli możliwe, leków o działaniu psychotropowym, stosowanie leków długo działających o stabilnym mechanizmie działania,
- usunięcie środowiskowych czynników ryzyka (maty antypoślizgowe, uchwyty, poręczce, stabilne meble, oświetlenie),
- edukacja i porady dotyczące bezpiecznego zachowania (np. w hipotensji ortostatycznej), wykonywania codziennych czynności (ograniczenie zgięcia i obrotu kręgosłupa, bezpieczny upadek).

## 2.9. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. [16] Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [30]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [31]

### 2.9.1. Leczenie nefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie osteoporozy obejmuje podobne założenia do tych opisanych w przypadku prewencji tej choroby. Profilaktyka powinna objąć zmianę stylu życia, zapobieganie upadkom, a także poprawę ogólnej sprawności narządu ruchu poprzez odpowiednie postępowanie rehabilitacyjne oraz żywieniowe. Jednym z kluczowych aspektów jest wdrożenie diety bogatej w wapń i fosfor, najlepiej obfitującej w mleko i jego przetwory, które są bogatym źródłem obu tych składników. Należy za to ograniczać produkty utrudniające wchłanianie wapnia, takie jak szpinak i inne warzywa zawierające kwas szczawiowy, ziarna zbóż posiadające kwas fitynowy; prawdopodobnie także herbata utrudnia wchłanianie wapnia. W razie niemożliwości pokrycia zapotrzebowania na wapń samą dietą, zaleca się jego dodatkową suplementację. Odpowiednie spożycie białka jest niezbędne do podtrzymania sprawności układu mięśniowo-szkieletowego, a także usprawnia gojenie się złamań. W ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [11, 16, 17]

### 2.9.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu osteoporozy zaleca się suplementację wapnia i witaminy D. Preparaty wapnia (w postaci węglanu wapnia lub innych związków takich jak: glukonian, glukonolaktoobionian, laktoglukonian wapnia) uzupełniają jego niedobory w diecie, tym samym zapobiegają uwalnianiu tego pierwiastka z kości. Przyjmuje się je równoległe z posiłkami w dawce dobowej 1,0–1,4 g. Witaminę D suplementuje się codzienną dawką 800–2000 IU lub większą w razie zapotrzebowania. Najczęściej stosowane preparaty witaminy D to cholekalcyferol lub jego analogi, takie jak alfakalcydol, kalcyfediol oraz kalcytriol. [16]

Dopuszczenie do stosowania poszczególnych terapii farmakologicznych oparto na wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, przy czym do leczenia zostały wprowadzone tylko te leki, dla których wykazano efekt przeciwlamaniowy. Efekt ten może dotyczyć kręgosłupa lub złamań pozakręgowych. [31]

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy dzieli się na:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne – bisfosfoniany, denosumab, hormonalne terapie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM), kalcytonina,
- anaboliczne – teryparatyd, parathormon (PTH),
- o mieszanym (antyresorpcyjno-anabolicznym) mechanizmie działania – ranelinian strontu. [5, 17]

### 2.9.3. Leki antyresorpcyjne

#### 2.9.3.1. Bisfosfoniany

Bisfosfoniany, a zwłaszcza alendronian, są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy. Leki te wykazały zmniejszenie o około 50% częstości złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych. Skuteczność przeciwwłamaniową bisfosfonianów udokumentowano u chorych ze wskaźnikiem T <-2,0 SD (kręgi) i <-2,5 SD (biodro), a także przy prawidłowym zaopatrzeniu w witaminę D. Dlatego właśnie przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się ocenę BMD i wyrównanie niedoboru witaminy D. [5, 24]

Bisfosfoniany podawane doustnie są wskazane w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn i osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Podczas terapii tymi lekami niezwykle ważne jest aby pamiętać o rygorze doustnego ich przyjmowania. W związku z ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego oraz bardzo złym wchłanianiem tych leków, chory jest zobowiązany przyjmować leki na czczo i nie kłaść się przez minimum godzinę po ich przyjęciu. W razie przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów doustnie można rozważyć zastosowanie wlewu dożylnego<sup>1</sup> zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Przeciwwskazania te obejmują niemożliwość utrzymania pozycji pionowej, hipokalcemię, przepuklinę rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku lub inne schorzenia opóźniające opróżnianie przełyku oraz czynną chorobę wrzodową. Poszczególne rodzaje bisfosfonianów różnią się między sobą sposobem dawkowania oraz zakresem działania (Tabela 3). [16, 24, 32, 33]

**Tabela 3.**  
Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [5]

Lek	Sposób podawania	Efekt przeciwwłamaniowy		
		Kręgosłup	Biodro	Pozakręgowo
Alendronian	p.o. 1 x tydz.	+	+	+
Ryzedronian	p.o. 1 x tydz.	+	+ <sup>a</sup>	-
Kwas ibandronowy	p.o. 1 x mies., i.v. 1 x 3 mies.	+	-	+ <sup>a</sup>
Kwas zoledronowy	i.v. 1 x rok	+	+	+

p.o. – podanie doustne; i.v. – podanie dożylnie  
a) W grupie wysokiego ryzyka.

#### 2.9.3.2. Denosumab

Denosumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko RANKL, które zapobiega aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając tym samym resorpcję warstwy korowej kości i tkanki gąbczastej. Wykazuje szybkie i silne działanie antyresorpcyjne

<sup>1</sup> Kwas ibandronowy jest dostępny w postaci doustnej i dożylniej, natomiast kwas zoledronowy tylko w postaci dożylniej, pozostałe bisfosfoniany są dostępne tylko w postaci doustnej.



(silniejsze niż bisfosfoniany), dzięki czemu znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra u kobiet z po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą w szerokim przedziale wiekowym. Innym jego wskazaniem jest utrata masy kostnej u mężczyzn w trakcie terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego. Denosumab podawany jest podskórnie raz na 6 miesięcy. Może być stosowany również u chorych, którzy uprzednio stosowali bisfosfoniany, jak również u chorych leżących oraz tych z niewydolnością nerek. [5, 16, 24]

### **2.9.3.3. Hormonalne terapie zastępcze**

Obecność receptorów dla estrogenu została potwierdzona w obrębie osteoblastów i osteoklastów. Podawanie egzogennych estrogenów lub estrogenów wraz z gestagenami jest skuteczne w utrzymywaniu gęstości mineralnej tkanki kostnej, niezależnie od czasu rozpoczęcia terapii po wystąpieniu deficytu estrogenów w organizmie. Podawanie estrogenów zmniejsza stopień przebudowy kości do poziomu z okresu przedmenopauzalnego i w ten sposób redukuje współczynnik utraty tkanki kostnej, który to efekt utrzymuje się do czasu odstawienia estrogenów. [15]

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) u kobiet może zapobiegać rozwojowi osteoporozy i złamaniom po menopauzie, jednakże zwiększa także ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz przede wszystkim raka piersi i raka macicy, w związku z czym wiele wytycznych nie zaleca stosowania tej metody. [16]

### **2.9.3.4. Kalcytonina**

Kalcytonina stosowana donosowo zarejestrowana we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna (OPM) została wycofana z obrotu z uwagi na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych przy długotrwałym jej stosowaniu. Dostępne są preparaty kalcytoniny w postaci roztworu do wstrzykiwań i wlewów dożylnych zarejestrowane we wskazaniu OPM, jak i w prewencji spadku masy kostnej. W zapobieganiu nagłej utracie masy kostnej podczas unieruchomienia związanego z złamaniami w następstwie osteoporozy, korzyści z przyjmowania kalcytoniny przewyższają ryzyko w przypadku krótkotrwałego stosowania. [34, 35]

### **2.9.3.5. Raloksyfen**

Raloksyfen należy do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Selektywnie aktywuje lub blokuje receptor estrogenowy, w zależności od lokalizacji tkankowej. Raloksyfen posiada unikalne właściwości farmakologiczne, które odróżniają go od estrogenów. Lek ten zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, jednakże nie wpływa na ryzyko złamań pozakręgowych. Zaletą tej terapii jest dodatkowe działanie pozaszkieletowe – kardioprotekcyjne – oraz zmniejszenie ryzyka nowotworu gruczołu piersiowego. Dodatkowym atutem jest fakt, iż nie wywiera on wpływu na śluzówkę żołądka. Raloksyfen zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu i zapobieganiu osteoporozy u kobiet po menopauzie. [5, 15, 16, 24, 36]

#### 2.9.4. Leki anaboliczne

Peptydy parathormonu (PTH) mają działanie anaboliczne na szkielet, w wyniku czego stymulują proces tworzenia kości. [37]

Rekombinowany ludzki PTH (1–84) z uwagi na udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgosłupa był zarejestrowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań. Jednak w roku 2014 utracił on (produkt Preotact) dopuszczenie do obrotu na terenie UE w tym wskazaniu. [38, 39]

Teryparatyd, to rekombinowany fragment cząsteczki PTH (fragment N-końcowy, 1–34) wykazujący taką aktywność jak PTH. Teryparatyd pobudza tworzenie kości poprzez wpływ na osteoblasty, zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wydalanie fosforanów. Podaje się go w formie codziennych wstrzyknięć dootrzewnowych, a długość terapii jest limitowana do 24 miesięcy, po którym to czasie zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Teryparatyd znajduje zastosowanie u kobiet z OPM oraz mężczyzn wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych. Wpływa on zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych, jak i złamań kręgosłupa. [5, 24, 37]

#### 2.9.5. Leki mieszane

Przykładem terapii o mieszanym mechanizmie działania jest ranelinian strontu. Ranelinian strontu pobudza tworzenie kości oraz zmniejsza ich resorpcję. Ze względu na liczne przeciwwskazania do stosowania, jest opcją terapeutyczną rozważaną u kobiet po menopauzie i u mężczyzn z osteoporozą, u których leczenie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w rozpoznaniu osteoporoza nie jest możliwe. Ranelinian strontu należy przyjmować doustnie każdego dnia. [5, 16, 40]

### 2.10. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta)

Na stopień współpracy pacjenta (*compliance*) podczas terapii składa się zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem (zgodność, *adherence*) oraz długość czasu, przez który chory przyjmuje leki (wytrwałość, *persistence*). Stopień *compliance* w przypadku terapii osteoporozy jest stosunkowo niski, szczególnie w przypadku przyjmowania bisfosfonianów.

W przeglądzie systematycznym Vieira 2013, do którego włączone zostały badania traktujące na temat stopnia współpracy pacjentów z osteoporozą, zarówno kobiet jak i mężczyzn, podczas terapii bisfosfonianami, zawarto informacje, że poziom tej współpracy jest wciąż niewystarczający. Tylko jedno badanie przeprowadzone w Singapurze, oraz jedno przeprowadzone w Bułgarii wskazywały na wysoką zgodność i wytrwałość pacjentów podczas terapii. Dawkowanie raz na miesiąc okazało się

być związane z wyższym stopniem współpracy pacjenta podczas terapii w porównaniu ze stosowaniem leku raz na tydzień. [41]

W innym przeglądzie systematycznym (Kothawala 2007), w którym oceniano stopień współpracy pacjentek leczonych głównie bisfosfonianami, wykazano że 1/3 do 1/2 chorych nie przyjmuje leku zgodnie z zaleceniami i to zjawisko obserwuje się już w początkowym stadium podjętego leczenia. Stopień współpracy pacjentek spadał w miarę czasu trwania leczenia i wynosił 53% dla terapii trwającej 1–6 miesięcy oraz 43% w przypadku terapii trwających dłużej niż 6 miesięcy (od 7 do 24 miesięcy). Wytrwałość pacjentek w przyjmowaniu leków spadała wraz ze czasem trwania terapii (52% w przypadku terapii trwającej 1–6 miesięcy, 50% w przypadku terapii trwającej 7–12 miesięcy i 42% dla terapii trwającej 13–24 miesięcy, natomiast wzrastał ponownie do 52% w przypadku terapii trwającej ponad 24 miesiące). W pracy nie oceniano wpływu współpracy pacjentki podczas terapii na poziom skuteczności leczenia ani na ryzyko wystąpienia złamania kości. [42]

Retrospektywne badanie GRAND zostało zaprojektowane celem analizy stopnia współpracy (*compliance*) oraz wytrwałości pacjentek (*persistence*) w czasie terapii oraz oceny wpływu tych czynników na ryzyko wystąpienia złamań kości u pacjentek z osteoporozą leczonych bisfosfonianami podawanymi doustnie. Do badania włączonych zostało 4147 kobiet. Współpraca pacjentek podczas leczenia wynosiła odpowiednio 27,9% po 1. roku i 12,9% po 2. roku leczenia. Około 66% kobiet przestrzegało zaleceń lekarskich co do częstości przyjmowania i dawki leku. Nie wystąpiły istotne różnice pod względem stopnia współpracy pomiędzy pacjentkami przyjmującymi leki w dawce raz na tydzień i dawce raz na miesiąc (odpowiednio 28,6% i 29,4%), podczas gdy odsetek pacjentek współpracujących (przyjmujących leki codziennie) osiągnął tylko 7,2%. Po 24 miesiącach terapii kobiety stosujące się do zaleceń lekarskich miały mniej złamań niż kobiety nie stosujące się do tych zaleceń ( $p = 0,0147$ ). [43]

Randomizowane badanie DAPS miało na celu ocenę *adherence* 250 pacjentek stosujących denosumab oraz alendronian. Badanie trwało 2 lata i miało charakter cross-over, w efekcie czego połowa z pacjentek stosowała denosumab 60 mg raz na 6 mies. a potem alendronian 70 mg raz na tydzień, natomiast druga połowa stosowała oba leki w odwrotnej kolejności. Po 2-letniej obserwacji stwierdzono, że zarówno w pierwszym, jak i drugim roku stosowania terapii pacjentki wykazywały większy poziom *non-adherence* w przypadku alendronianu porównanego z denosumabem (odpowiednio po 1 roku 23,4% vs 11,9% oraz po 2 roku 36,5% vs 7,5%). Ponadto, 92,4% pacjentek preferowało opcję stosowania podskórnej terapii raz na pół roku w porównaniu z cotygodniową terapią doustną. [44]

W badaniu Bryl 2012 przeprowadzonym na grupie Polek z osteoporozą oceniano wpływ kompetencji społecznych (w 3 wymiarach – intymność, ekspozycja społeczna oraz asertywność) lekarza prowadzącego na stopień współpracy pacjentek podczas terapii alendronianem. Okazało się, że akceptacja choroby i metod leczenia jest niezwykle istotnym elementem decydującym o efektywności terapii (56% pacjentek w grupie lepiej współpracującej z lekarzem akceptowała chorobę i leczenie, w porównaniu z 33% kobiet w grupie gorzej współpracującej z lekarzem). Istotny wpływ mają także

zdolności interpersonalne i umiejętność nawiązania bliskiego kontaktu z chorym, która podnosi zaufanie pacjentek do lekarza, a także eliminuje w znacznej mierze obawy związane z chorobą. Wysoki stopień zaufania do lekarza pozytywnie wpływa na stopień współpracy pacjentek. [45]

Przegląd systematyczny (Mikyas 2014) przeprowadzony w celu oceny stopnia współpracy mężczyzn z osteoporozą podczas stosowania farmakoterapii opartej na bisfosfonianach wykazał, że pomiędzy 32% a 64% pacjentów nie przestrzega zaleceń (np. stosuje obniżoną dawkę leku) w początkowych 12 miesiącach leczenia. Dostępny, ograniczony materiał dowodowy sugeruje, że taka postawa prowadzi do wzrostu ryzyka złamania u mężczyzn. [46]

## 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

### 3.1. Interwencja

#### 3.1.1. Denosumab

##### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [47, 48]

##### Mechanizm działania

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 bełczkowej. [47, 48]

##### Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [47, 48] Roztwór może zawierać śladowe ilości półprzezroczystych do białych cząstek białkowych. [48]

Prolia: Każda ampułkostrzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml). [47]

Xgeva: Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml). [48]

##### Wskazania do stosowania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań; u kobiet po menopauzie Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz biodra, [47]
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości; u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, [47]

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości, [48]
- leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. [48]

### Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku  $\geq 65$  lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci ( $< 18$  lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [47]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 4 zawiera najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

**Tabela 4.**  
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [47]

Częstość występowania			
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból kończyn,</li> <li>• bóle mięśniowo-szkieletowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie układu moczowego,</li> <li>• zakażenie górnych dróg oddechowych,</li> <li>• rwa kulszowa,</li> <li>• zaćma,</li> <li>• zaparcie,</li> <li>• dolegliwości brzuszne,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• wyprysk.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie uchyłka jelita grubego,</li> <li>• zapalenie tkanki łącznej,</li> <li>• zakażenie ucha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• reakcja anafilaktyczna,</li> <li>• hipokalcemia,</li> <li>• martwica kości szczęki,</li> <li>• atypowe złamania kości udowej.</li> </ul>

### Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską, które zostało ostatnio przedłużone 15 stycznia 2015 roku. [47]

## Status refundacyjny w Polsce

Preparat Prolia® jest finansowany ze środków publicznych przy poziomie odpłatności 30% w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA) w wieku powyżej 60 lat ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania na podstawie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). [49] Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 roku, niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) należy interpretować jako wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamaniaiskoenergetycznego lub obniżenia wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgow łędźwiowych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA. Z kolei, przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi należy interpretować jako występowanie czynnej choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia połykania, czynnej choroby refluksowej, resekcji żołądka, niezdolności do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenia na lek lub innego stanu pacjenta, uniemożliwiającego regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Natomiast, nietolerancję leczenia bisfosfonianami należy interpretować jako występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważnych, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. [50]

Preparat Xgeva® jest objęty refundacją we wskazaniu D48.0 (guz olbrzymiokomórkowy kości) w populacji chorych dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). [49]

## 3.2. Terapia standardowa

Niezależnie od leczenia farmakologicznego, skuteczna terapia osteoporozy powinna uwzględniać poprawę sprawności i stanu ogólnego chorego, zmianę dotychczasowego trybu życia, eliminację czynników ryzyka złamań oraz suplementację wapnia i witaminy D do zalecanej dziennej dawki.

### 3.2.1. Witamina D

Witamina D występuje w organizmach zwierzęcych w postaci cholekalcyferolu, a jej analogami są między innymi alfakalcydol i kalcyfediol.

## Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Witamina D i jej analogi (A11CC):

- alfakalcydol (A11CC03), [51]
- cholekalciferol (A11CC05), [52]
- kalcyfediol (A11CC06). [53]

## Mechanizm działania

Witamina D (cholekalciferol) ulega w ustroju przekształceniu do aktywnego metabolitu – kalcytriolu. Alfakalcydol i kalcyfediol są pochodnymi witaminy D i również stanowią prekursory kalcytriolu. Kalcytriol jest obok parathormonu i kalcytoniny podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia, prowadzi on do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Receptor dla aktywnej metabolicznie witaminy D występuje w komórkach wielu tkanek, natomiast podstawowymi narządami, w których ujawnia się jej działanie są: jelita, kości i nerki. Kalcytriol uruchamia procesy, prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych. [51–53]

## Postać farmaceutyczna

Z zależności od preparatu witamina D jest dostępna w różnych postaciach farmaceutycznych, np. w postaci miękkich kapsułek czy też kropeł lub płynu doustnego. [51–53]

## Wskazania do stosowania

- Osteoporoza pomenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów (brak tego wskazania w przypadku kalcyfediolu),
- hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach,
- krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D, towarzyszące przewlekłym chorobom wątroby lub występujące jako powikłania długotrwałego leczenia przeciwpadaczkowego i korytkoterapii,
- niedoczynność przytarczyc,
- zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami,
- wybrane przypadki rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej,
- osteodystrofia nerkowa. [51, 53]



## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Dawki preparatu należy ustalić indywidualnie, biorąc pod uwagę ilość jednocześnie przyjmowanego wapnia (zarówno w diecie, jak i w postaci produktów leczniczych). [52]

Przeciętne dawkowanie alfakalcydolu w osteoporozie starczej i postmenopauzalnej wynosi:

- dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1  $\mu\text{g}$  1 raz na dobę. [51]

Dopasowanie dawki kalcyfediolu wymaga oznaczania stężenia wapnia w surowicy (i ewentualnie wydalania wapnia w moczu) co 1-2 tyg. przez okres 3 miesięcy. Potem stężenie wapnia należy kontrolować nie rzadziej niż co 3 miesiące. Dawkowanie u dorosłych wynosi, zależnie od schorzenia, 50 do 75  $\mu\text{g}$  dziennie. [53]

Dawka cholekalcyferolu zależy od celu przyjmowania preparatu. Przy zapobieganiu niedoborom, dorośli powinni przyjmować 1 kroplę na dobę (500 j.m.), natomiast w przypadku niedoborów dawkę jest ustalana indywidualnie przez lekarza. [52]

## Zdarzenia niepożądane

Praktycznie nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach. W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D. Objawy hiperwitaminozy obejmują:

- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca,
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg,
- zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt,
- zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki,
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz,
- zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychotyczne. [52]

Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek. [52]

## Status rejestracyjny

- 29 czerwca 1990 roku firma GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Alfadiol® (alfakalcydol) do obrotu. [51] W Polsce

dostępny jest także preparat One-Alpha® w postaci roztworu do wstrzykiwań, jednakże zarejestrowany jest on we wskazaniach nie dotyczących osteoporozy. [54]

- 7 września 1986 roku firma Medana Pharma SA uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devikap® (cholekalcyferol) do obrotu. [52] W Polsce zarejestrowane są także preparaty Juvit D3, Vigantoł®, Vigantoletten® 500 i 1000. [54]
- 6 grudnia 1985 roku firma CHEMA-ELEKTROMET uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devisol-25 (kalcyfediol) do obrotu. Preparat ten nie jest jednak zarejestrowany do leczenia osteoporozy. [53]

### Status refundacyjny w Polsce

Preparaty Alfadiol® (kapsułki 0,25 µg i 1 µg), Devikap® (płyn doustny, 15000 j.m./ml) oraz Vigantoł® (krople doustne 20000 j.m./ml) są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). Preparaty Devisol-25 i Juvit D3 są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej, jednakże osteoporoza nie pojawia się w ich wskazaniach rejestracyjnych. [49, 53, 55]

### 3.2.2. Wapń

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Związki wapnia (A12AA) oraz mieszaniny wapnia z innymi lekami (A12AX). [56]

#### Mechanizm działania

Wapń jest podstawowym składnikiem mineralnym organizmu, który współtworzy tkankę kostną; odgrywa ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności wielu mechanizmów regulacyjnych, wpływa na działanie licznych enzymów, jest przekaźnikiem informacji wewnątrzkomórkowej, a także niezbędnym elementem procesu krzepnięcia krwi. Wpływa też na przewodnictwo nerwowe i kurczliwość mięśni poprzecznie prążkowanych, jak również zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, dzięki czemu wykazuje działanie przeciwwysiękowe, przeciwobrzękowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Homeostaza wapnia podlega ścisłej kontroli hormonalnej (zwiększanie stężenia się pod wpływem parathormonu i czynnej postaci witaminy D, zmniejszanie pod wpływem kalcytoniny). Po podaniu p.o. ok. 30% wapnia wchłania się w jelicie cienkim; w dwunastnicy dominuje transport aktywny, zależny od 1,25-dihydroksylocholekalcyferolu, który pobudza syntezę białka wiążącego wapń. W bardziej dystalnych odcinkach jelita cienkiego większość wapnia ulega wchłanianiu na skutek dyfuzji ułatwionej lub biernej. Następnie wapń przenika do płynu zewnątrz-

i wewnątrzkomórkowego, jednak zdecydowana jego większość zostaje wbudowana do tkanki kostnej. 50% wapnia we krwi znajduje się w postaci zjonizowanej (odsetek ten zależy od pH krwi), 45% związane jest z białkami osocza, głównie albuminami, a 5% występuje w postaci cytrynianów, fosforanów, mleczanów i innych soli. Między stężeniem wapnia a fosforanów we krwi zachodzi zależność odwrotnie proporcjonalna. Wapń wydalany jest z moczem, kałem i potem. Ponad 99% przesączonego w kłębuszkach nerkowych wapnia zjonizowanego i znajdującego się w kompleksach jonowych ulega wchłanianiu zwrotnemu. [56]

### **Postać farmaceutyczna**

Preparaty wapnia są dostępne pod różnymi postaciami, np. kapsułki twarde, tabletki musujące, tabletki powlekane, syrop. Preparaty te często łączą w swoim składzie związki wapnia (np. węglan wapnia) z innymi substancjami, takimi jak związki magnezu lub witamina D. [54]

### **Wskazania do stosowania**

- Niedobory wapnia będące wynikiem zaburzeń wchłaniania, długotrwałego odżywiania pozajelitowego, nieprawidłowej diety, nadmiernego odkładania się soli wapnia w tkance kostnej, przetaczania krwi,
- okresy zwiększonego zapotrzebowania na wapń – okres intensywnego wzrostu dzieci i młodzieży, ciąża, okres karmienia piersią, rekonwalescencja,
- leczenie tężyczki, krzywicy, złamań kości, demineralizacji kości,
- profilaktyka i leczenie osteoporozy,
- leczenie hiperfosfatemii w celu zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi,
- w leczeniu wspomagającym chorób alergicznych i stanów zapalnych, w zatruciach solami metali ciężkich, czterochlorkiem węgla, solami magnezu i fluoru,
- związki wapnia (najczęściej węglan wapnia) wchodzi w skład preparatów zobojętniających sok żołądkowy. [56]

Preparaty wapnia łączące w swoim składzie związki wapnia i witaminę D są wskazane do: zapobiegania i leczenia niedoborów tych związków u osób w podeszłym wieku oraz ich suplementacji jako uzupełnienia swoistego leczenia osteoporozy u tych pacjentów, u których występuje ryzyko niedoboru tych związków. [57]

### **Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy**

- W leczeniu osteoporozy u dorosłych p.o. 500–2000 mg/d. [56]

### **Zdarzenia niepożądane**

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wzdęcia, odbijania, nudności, ból w nadbrzuszu). Stosowanie dawek znacznie przekraczających dawki terapeutyczne może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia

jonów wapnia we krwi. Lek stosowany zgodnie z zaleceniami nie wpływa na sprawność psychofizyczną i zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę maszyn. [58]

### **Status rejestracyjny**

W Polsce dopuszczonych jest do obrotu bardzo wiele preparatów wapnia, różniących się składem i postacią farmaceutyczną, między innymi tabletek musujących (np. Calcium-Sandoz® Forte), twardych kapsułek (np. Calperos 500) lub syropu (np. Calcium Aflofarm). [54]

Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, np. Calcilac® (tabletki do rozgryzania i żucia). [57]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [49]

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego według poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (o ile to możliwe i uzasadnione),
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań klinicznych

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych.

#### Populacja

Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami, lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami, lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

Dostęp pacjentów po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami doustnymi jest obecnie ograniczony tylko do wskazania obejmującego określoną populację kobiet: „osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”

Obecna analiza kliniczna obejmuje zatem populację chorych na osteoporozę, o którą poszerza się wniosek o refundację denosumabu o następujące grupy chorych:

- kobiety po menopauzie w wieku od 55 do 60 lat, po niepowodzeniu / z nietolerancją / z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów,
- kobiety po menopauzie w wieku powyżej 60 lat, bez złamania osteoporotycznego, ale ze stwierdzonym niepowodzeniem / z nietolerancją / z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów,
- mężczyzn w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu / z nietolerancją / z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz dla mężczyzn z osteoporozą, bez względu na wiek, wcześniejsze leczenie oraz wcześniejsze złamania. Poszukiwano także wyników dla subpopulacji zgodnych z populacją docelową lub możliwie jak najbardziej do niej zbliżonych.

### **Interwencja**

- denosumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, wynoszącej 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy (Q6M).

Oprócz interwencji pacjenci powinni także stosować terapię standardową (witamina D + wapń).

### **Komparator**

- placebo.

Oprócz komparatora pacjenci powinni także stosować terapię standardową (witamina D + wapń).

### **Punkty końcowe**

- zgony,
- złamania kości,
- gęstość mineralna kości (BMD),
- działania niepożądane,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem,
- wycofanie z badania ogółem,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- przerwanie terapii powodu wystąpienia działań niepożądanych.

### **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- przedłużenia badań RCT.

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badania z okresem obserwacji co najmniej 12 miesięcy.

### Kryteria wykluczenia

- badania obejmujące populację pacjentów zakażonych HIV,
- badania obejmujące populację pacjentów z osteoporozą wywołaną glikokortykosteroidami,
- badania obejmujące populację pacjentów z nowotworami.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). [59]

## 4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując czułą strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również ewentualnego występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W jej projektowaniu uczestniczył jeden analityk [REDACTED]. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED].

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono [REDACTED]. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.1).

### 4.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających na pytanie badawcze przeszukano źródła informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [59] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej (w których zastosowano strategię wyszukiwania),
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

W celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych przeszukano następujące elektroniczne bazy informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
  - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- Rejestry badań klinicznych (clinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką leczenia osteoporozy:
  - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada,
  - The North American Menopause Society,
  - National Osteoporosis Society,
  - International Osteoporosis Foundation,
  - American Association of Clinical Endocrinologists,
  - American Society for Bone and Mineral Research,
  - American College of Rheumatology,
  - Osteoporosis Canada,
  - National Osteoporosis Foundation,
  - Polskie Towarzystwo Osteoartrologii,
  - European Union Geriatric Medicine Society,
  - European Calcified Tissue Society,
  - Research and Information Group on Osteoporosis,
  - The International Society for Clinical Densitometry.



### 4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez trzech analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło dwóch analityków ██████████. W niniejszej analizie wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych (randomizowane badania kliniczne), a także publikacje o niższej wiarygodności, prezentujące dane z przedłużeń randomizowanych badań klinicznych.

## 4.4. Ocena wiarygodności badań

W ramach oceny wiarygodności badaniom klinicznym przypisane zostały odpowiednie współczynniki wiarygodności, zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*).

Ocena wiarygodności badań eksperymentalnych przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania, na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra i szyjki kości udowej, wcześniejsze złamania osteoporotyczne lub kręgosłupa),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,

- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analiza wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp zgodnie z wytycznymi AOTMiT). [59]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [60]

#### 4.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków ██████████. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez jednego analityka, niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą ██████████.

#### 4.6. Analiza statystyczna

Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD). Wyniki metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean ratio*).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano zamiast parametru RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji i zgodny z programem STATA v. 10.0),
- CurveSnap 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

#### 4.7. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

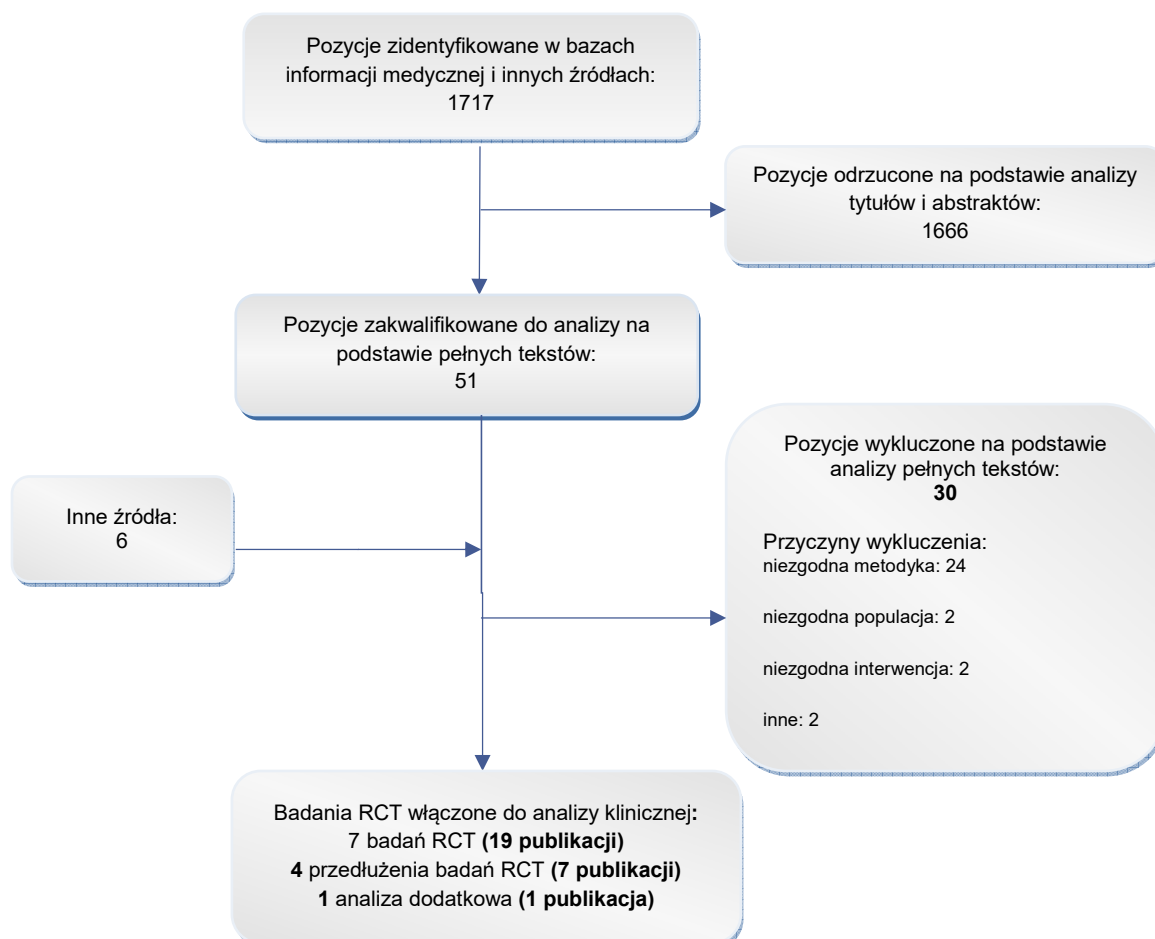
W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ( $p \geq 0,1$ ) przeprowadzano kumulację metodą *fixed effect model*.

## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1717 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, a do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 51 publikacji (oraz dodatkowo 6 pozycji z przeszukania rejestru badań clinicaltrials.gov). Spośród nich kryteria włączenia spełniało 7 badań RCT (19 publikacji) porównujących DENO z PLC oraz przedłużenia dla 4 badań (7 publikacji, Rysunek 4, Tabela 5, Tabela 6). Spośród odnalezionych badań 5 z nich obejmowało populację kobiet, 1 populację mężczyzn (ADAMO), natomiast 1 badanie (DIRECT) obejmowało populację mieszaną odnośnie do płci, jednakże z uwagi na fakt, że odsetek kobiet włączonych do badania DIRECT był bardzo wysoki ( $\geq 95\%$ ), całe badanie zostało zakwalifikowane i przypisane jako obejmujące populację kobiet.

**Rysunek 4.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [61]



**Tabela 5.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Typ	Referencja
<b>Populacja kobiet</b>			
<b>DEFEND</b>	<b>Bone 2008</b>	RCT	[62]
<b>DIRECT<sup>b</sup></b>	<b>Nakamura 2014</b>	RCT	[63]
	<b>Sugimoto 2015</b>	Przedłużenie RCT	[64]
	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00680953)		[65]
<b>FREEDOM</b>	<b>Cummings 2009</b>	RCT	[66]
	<b>Boonen 2011</b>	RCT	[67]
	<b>McClung 2012</b>	RCT	[68]
	<b>Palacios 2015</b>	RCT	[69]
	<b>Bone 2013</b>	Przedłużenie RCT	[70]
	<b>Papapoulos 2012</b>	Przedłużenie RCT	[71]
	<b>Papapoulos 2015</b>	Przedłużenie RCT	[72]
	<b>Simon 2013</b>	Analiza dodatkowa <sup>a</sup>	[73]
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00089791)		[74]	
<b>McClung 2006</b>	<b>McClung 2006</b>	RCT	[75]
	<b>Lewiecki 2007</b>	RCT	[76]
	<b>Beck 2008</b>	RCT	[77]
	<b>Miller 2008</b>	RCT	[78]
	<b>Miller 2011</b>	Przedłużenie RCT	[79]
	<b>McClung 2013a</b>	Przedłużenie RCT	[80]
	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00043186)		[81]
<b>Nakamura 2012</b>	<b>Nakamura 2012</b>	RCT	[82]
	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00306189)		[83]
<b>Seeman 2010</b>	<b>Seeman 2010</b>	RCT	[84]
	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00293813)		[85]
<b>Populacja mężczyzn</b>			
<b>ADAMO</b>	<b>Orwoll 2012</b>	RCT	[86]
	<b>Langdahl 2015</b>	Przedłużenie RCT	[87]
	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00980174)		[88]

a) Analiza dodatkowa zawierająca dane dla ocenianego punktu końcowego (złamanie nadgaraska).

b) Do badania włączono ≥95% kobiet, z tego powodu całe badanie przypisano do populacji kobiet.

Odnaleziono także 25 dodatkowych prac opublikowanych w postaci pełnych tekstów, w których zaprezentowano wyniki retrospektywnych analiz (*post hoc*) przeprowadzonych w oparciu o włączone do analizy badania RCT – FREEDOM (21 publikacji), DEFEND (2 publikacje) oraz Seeman 2010 (2 publikacje). Zestawienie dodatkowych prac przedstawia Tabela 6. Szczegółowy opis oraz podsumowanie ich wyników przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.7).

**Tabela 6.**  
**Zestawienie analiz dodatkowych do badań**

Badanie	Publikacja	Referencja	Publikacja	Referencja
<b>DEFEND</b>	Genant 2010	[90]	Bone 2011	[91]
	Adami 2012	[92]	McCloskey 2012	[93]
	Austin 2012	[30]	McClung 2013b	[94]
	Bolognese 2013	[74]	Poole 2015	[95]
	Brown 2013	[96]	Reid 2010	[97]
	Brown 2014	[98]	Samelson 2014	[99]
<b>FREEDOM</b>	Eastell 2011	[100]	Schwartz 2013	[101]
	Ferrari 2015	[102]	Silverman 2012	[103]
	Gatti 2012	[104]	Simon 2013	[73]
	Genant 2013	[105]	Watts 2012	[106]
	Jamal 2011	[107]	Zysset 2015	[108]
	Keaveny 2014	[109]	x	x
<b>Seeman 2010</b>	Zebaze 2014	[110]	Brown 2011	[111]

## 5.2. Charakterystyka badań i analiza homogeniczności

### Populacja kobiet

Badania DEFEND oraz FREEDOM zaprojektowano jako dwuramienne randomizowane próby kliniczne porównujące DENO w dawkach zarejestrowanych względem PLC. W badaniu McClung 2006 oceniano 7 różnych schematów dawkowania DENO względem PLC, natomiast w badaniu Nakamura 2012 analizowano 3 różne dawki DENO względem PLC. W dwóch badaniach (Seeman 2010), DIRECT) porównywano DENO z PLC oraz z alendronianem. We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjentki stosowały suplementację wapnia i witaminy D (BSC, ang. *best standard of care*).

Badania FREEDOM oraz Seeman 2010 cechują się wysoką wiarygodnością (5/5 punktów w skali Jadad), pracę McClung 2006 oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad, natomiast prace Nakamura 2012, DIRECT i DEFEND oceniono nieco niżej w skali Jadad (3/5 punktów). Wszystkie prace zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, z wyjątkiem ramienia ALN w badaniach McClung 2006 i DIRECT. W 3 badaniach (McClung 2006, FREEDOM, Seeman 2010) opisano zastosowaną metodę randomizacji, natomiast metodę zaślepienia próby opisano tylko w badaniach FREEDOM oraz Seeman 2010. We wszystkich pracach podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji. Wszystkie badania włączone do analizy to badania typu *superiority*.

## Populacja mężczyzn

Badanie ADAMO zaprojektowano jako dwuramienne randomizowane badanie kliniczne porównujące DENO w dawce 60 mg Q6M względem PLC. Pacjenci w obu grupach stosowali codzienną suplementację wapnia oraz witaminy D.

Badanie zostało opisane jako wielośrodkowa, randomizowana próba kliniczna z podwójnym zaślepieniem. W publikacji przedstawiono zastosowaną metodę randomizacji oraz podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania wraz z przyczynami, nie opisano natomiast metody zaślepienia próby. Badanie cechuje się wiarygodnością określoną na 4/5 punktów w skali Jadad. Badanie ADAMO zaprojektowano do wykazania przewagi DENO nad PLC (*superiority*).

## Podsumowanie

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania DENO z PLC (Tabela 7). Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.2).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki każdego badania osobno. Nie stwierdzono istotnych rozbieżności pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami. Odnotowano wprawdzie drobne różnice pomiędzy badaniami w zakresie populacji, interwencji i długości okresu obserwacji, które nie powinny mieć wpływu na wyniki, dlatego zasadnym wydaje się przeprowadzenie kumulacji ilościowej wszystkich włączonych badań dotyczących oceny DENO w populacji kobiet, a także w populacji kobiet i mężczyzn.

**Tabela 7.**  
Analiza homogeniczności badań włączonych do analizy DENO vs PLC w populacji kobiet oraz mężczyzn

Badanie	Kobiety						Mężczyźni
	FREEDOM	Nakamura 2012	DEFEND	McClung 2006	Seeman 2010	DIRECT <sup>a</sup>	ADAMO
Uprzednia złamania	Populacja mieszana			NIE		TAK	Populacja mieszana
Faza badania	III	II	III	II	II	III	III
Hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
I-rzędowy PK	Złamania kręgowce	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w k. promieniowej i piszczelowej	Nowe lub pogarszające się złamania kręgowce	BMD w odcinku lędźwiowym
Liczebność populacji	7808	109	332	92	165	952	142
Wiek [lata]	72,3 vs 72,3	65,1 vs 64,6	59,8 vs 58,9	63,1 vs 63,7	60,3 vs 60,8	69,9 vs 69,0	64,5 vs 65,0
Wcześniejsze złamania	23,6% <sup>b</sup>	12,8% <sup>b</sup>	Nie	Nie	Nie	≥95%	19% / 25% vs 31% / 21% <sup>c</sup>

Badanie	Kobiety						Mężczyźni
	FREEDOM	Nakamura 2012	DEFEND	McClung 2006	Seeman 2010	DIRECT <sup>a</sup>	ADAMO
Wcześniejsze leczenie BIS	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Wskaźnik T (odc. łądźwiowy)	-2,82 vs -2,84	-3,10 vs -3,02	-1,6 vs -1,7	-2,2 vs -2,2	-2,4 vs -2,4	-2,78 vs -2,73	-2,0 vs -2,0
Wskaźnik T (biodro)	-1,9 vs -1,9	-2,06 vs -1,72	bd	-1,4 vs -1,4	-1,4 vs -1,1	-2,01 vs -1,95	-1,5 vs -1,4
Rasa	Mieszana	Azjatycka	Mieszana	Mieszana	Mieszana	Azjatycka	Mieszana
Grupa badana	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M	DENO 60 mg Q6M
Grupa kontrolna	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC
Stosowanie wapnia + wit. D (BSC)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Okres interwencji [mies.]	36	12	24	48	12	24	12

Q6M – co 6 miesięcy

a) DIRECT: W badaniu włączono ≥95% kobiet; z tego powodu całe badanie przypisano i analizowano jako badanie na populacji kobiet.

b) Kręgowy.

c) Osteoporotyczne / kręgowy.

Wyniki włączonych badań przedstawiono w podziale ze względu na obecność złamań u pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Dostępne są prace oceniające lek w następujących podgrupach chorych:

- bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych (McClung 2006, DEFEND, Seeman 2010),
- z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi lub innymi osteoporotycznymi (DIRECT)
- w populacji mieszanej (FREEDOM, Nakamura 2012, ADAMO).

Populacja pacjentów włączonych do wszystkich odnalezionych badań dotyczących danego punktu końcowego stanowi populację ogólną niniejszej analizy (Tabela 8).



Tabela 8.  
Populacja pacjentek i pacjentów włączonych do analizy wraz z analizą w podgrupach

Typ populacji	Definicja populacji	Badania włączone do analizy
<b>Populacja kobiet</b>		
<b>Populacja ogólna kobiet</b>	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną. Obejmuje wszystkie prace spełniające kryteria włączenia do analizy i niespełniające kryteriów wykluczenia z analizy, bez względu na charakterystyki pacjentów włączonych do badań	DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010, FREEDOM, Nakamura 2012, DIRECT
<b>Populacja mieszana</b>	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, bez względu na obecność złamań kręgowymi lub innych osteoporotycznych. Obejmuje badania, w których nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, a tym samym kwalifikowano zarówno pacjentów ze złamaniami, jak również bez złamań (odsetek pacjentek z wcześniejszymi złamaniami (<95% populacji) albo w ogóle nie podano informacji odnośnie częstości złamań).	FREEDOM, Nakamura 2012
<b>Populacja bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych</b>	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną i bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych. Obejmuje badania, do których kwalifikowano wyłącznie pacjentki bez złamań, także, gdy wynika to z charakterystyki badania i kryteriów włączenia/wykluczenia.	DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010
<b>Populacja z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi lub innymi osteoporotycznymi</b>	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną oraz obecnością złamań kręgowych lub innymi osteoporotycznymi. Obejmuje badania, w których kwalifikowano wyłącznie pacjentki z osteoporozą oraz obecnością złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych, a także badania, w których nie sprecyzowano tej kwestii w kryteriach włączenia, natomiast zdecydowana większość (<95%) stanowiły pacjentki z potwierdzonym złamaniem przed rozpoczęciem leczenia.	DIRECT
<b>Populacja mężczyzn</b>		
<b>Populacja ogólna mężczyzn</b>	Mężczyźni ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną. Wszystkie prace spełniające kryteria włączenia do analizy i niespełniające kryteriów wykluczenia z analizy, bez względu na charakterystyki pacjentów włączonych do badań	ADAMO
<b>Populacja mieszana</b>	Mężczyźni ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, bez względu na obecność złamań kręgowymi lub innych osteoporotycznych (badania, w których nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, przedstawiono odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami (<95% populacji) albo w ogóle nie podano informacji odnośnie częstości złamań).	ADAMO

## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 6.1. Analiza skuteczności

#### 6.1.1. Śmiertelność

Występowanie zgonów raportowano w 5 badaniach porównujących DENO z PLC o okresie obserwacji od 12 mies. do 48 mies. W pracach ADAMO, FREEDOM oraz DIRECT nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów w grupie pacjentów leczonych DENO w porównaniu z PLC, a odsetek zgonów był bardzo niski (<1% dla ADAMO, 2% dla FREEDOM oraz 1% dla DIRECT). W 2 badaniach (DEFEND, McClung 2006) nie odnotowano natomiast żadnego zgonu w żadnej z grup (Tabela 9, Aneks Tabela 43, Tabela 74).

Tabela 9.  
Występowanie zgonów dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Populacja kobiet</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	62/3886 (2%)	78/3876 (2%)	bd	0,79 [0,57; 1,10]	-0,004 [-0,01; 0,002]	S
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>McClung 2006</b>	48 mies.	bez złamań	0/47 (0%)	0/46 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>DIRECT<sup>a</sup></b>	24 mies.	ze złamaniami	5/475 (1%)	5/481 (1%)	NS	1,01 [0,30; 3,48]	0,0001 [-0,01; 0,01]	S
<b>Populacja mężczyzn</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	1/120 (<1%) <sup>b</sup>	1/120 (<1%) <sup>c</sup>	bd	1,00 [0,06; 15,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	S

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

a) Dostępne są dane dla punktu końcowego „AE śmiertelne” (*adverse event – fatal*).

b) Zgon spowodowany AE (zawał mięśnia sercowego), uznany za niezwiązany z leczeniem.

c) Zgon spowodowany AE (zakrzepica tętnicy podstawnej), uznany za niezwiązany z leczeniem.

Jak wykazano powyżej, stosowanie DENO w porównaniu z PLC nie wpływa znamienne statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonu, co potwierdzają także skumulowane wyniki wszystkich badań włączonych do analizy (Aneks Rozdz. 15.6.1.1).

### 6.1.2. Złamania kości

Występowanie złamań kości raportowano w 5 badaniach porównujących DENO z PLC, w których okres obserwacji mieścił się w przedziale od 12 mies. do 36 mies. (Tabela 10). Wykazano, że w populacji kobiet stosowanie DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- **złamań osteoporotycznych:** RR = 0,60 [0,53; 0,69], NNT = 19 [16, 26] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 44),
- **osteoporotycznych złamań klinicznych:** RR = 0,71 [0,61; 0,83], NNT = 37 [26; 65] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 45, Tabela 75),
- **nowych złamań kręgowych:** RR = 0,32 [0,26; 0,41], NNT = 21 [18; 26] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 46, Tabela 75),
- **nowych lub pogarszających się złamań kręgowych:** RR = 0,33 [0,26; 0,42], NNT = 21 [8; 26] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 47),
- **klinicznych złamań kręgowych:** RR = 0,32 [0,21; 0,48], NNT = 63 [47; 94] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 48),
- **wielokrotnych (≥2) złamań kręgowych:** RR = 0,39 [0,24; 0,63], NNT = 103 [69; 201] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 49),
- **złamań pozakręgowych:** RR = 0,81 [0,69; 0,96], NNT = 72 [40; 351] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 50),
- **złamań biodra:** RR = 0,61 [0,37; 0,98], NNT = 231 [118; 512] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 10, Aneks Tabela 48).

Z kolei w populacji mężczyzn nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych, jednakże może być to wynikiem małej liczebności pacjentów oraz krótkiego okresu obserwacji.

Jak wykazano powyżej, stosowanie DENO w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań kości, co potwierdzają także skumulowane wyniki badań włączonych do analizy (Aneks: Rozdz. 15.6.1.2, 15.6.1.3, 15.6.1.4, 15.6.1.5, 15.6.1.6, 15.6.1.7).

Tabela 10.  
Występowanie złamań w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Populacja kobiet</b>								
<b>Złamania osteoporotyczne</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	312/3902 (8%)	518/3906 (13%)	<0,0001	<b>0,60 [0,53; 0,69]</b>	<b>NNT = 19 [16; 26]</b>	W
<b>Osteoporotyczne złamania kliniczne</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	265/3902 (7%)	373/3906 (10%)	<0,0001	<b>0,71 [0,61; 0,83]</b>	<b>NNT = 37 [26; 65]</b>	W

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	2/164 (1%)	7/165 (4%)	bd	0,29 [0,06; 1,36]	RD = -0,03 [-0,07; 0,005]	S
<b>Nowe złamanie kręgosłupa</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	86/3702 (2%)	264/3691 (7%)	<0,0001	<b>0,32 [0,26; 0,41]</b>	<b>NNT = 21 [18; 26]</b>	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	0/54 (0%)	0/55 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	0/164 (0%)	1/165 (<1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	RD = 0,00 [-0,02; 0,01]	S
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	10/472 (2%)	41/480 (9%)	<0,0001	<b>0,25 [0,13; 0,49]</b>	<b>NNT = 16 [11; 28]</b>	W
<b>Nowe lub pogarszające się złamanie kręgosłupa</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	94/3902 (2%)	285/3906 (7%)	bd	<b>0,33 [0,26; 0,42]</b>	<b>NNT = 21 [8; 26]</b>	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	0/54 (0%)	0/55 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	17/472 (4%)	49/480 (10%)	0,0001	<b>0,35 [0,21; 0,60]</b>	<b>NNT = 16 [11; 30]</b>	W
<b>Kliniczne złamanie kręgosłupa</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	29/3902 (<1%)	92/3906 (3%)	<0,0001	<b>0,32 [0,21; 0,48]</b>	<b>NNT = 63 [47; 94]</b>	W
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>Wielokrotne (≥2) złamanie kręgosłupa</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	23/3702 (<1%)	59/3691 (1%)	<0,001	<b>0,39 [0,24; 0,63]</b>	<b>NNT = 103 [69; 201]</b>	W
<b>Złamanie pozakręgosłupa</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	238/3902 (6%)	293/3906 (8%)	0,0106	<b>0,81 [0,69; 0,96]</b>	<b>NNT = 72 [40; 351]</b>	W
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	2/164 (1%)	7/165 (4%)	bd	0,29 [0,06; 1,36]	RD = -0,03 [-0,07; 0,005]	S
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	19/472 (4%)	20/480 (4%)	0,9951	0,97 [0,52; 1,79]	RD = -0,001 [-0,03; 0,02]	S
<b>Złamanie biodra</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	26/3902 (<1%)	43/3906 (1%)	0,0362	<b>0,61 [0,37; 0,98]</b>	<b>NNT = 231 [118; 512]</b>	W
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	0/472 (0%)	2/480 (<1%)	0,1568	0,20 [0,01; 4,23]	RD = -0,004 [-0,01; 0,003]	S
<b>Populacja mężczyzn</b>								
<b>Złamanie kliniczne</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	1/120 (<1%)	2/120 (2%)	bd	0,50 [0,05; 5,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	S
<b>Nowe złamanie kręgosłupa</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	0/120 (0%)	1/120 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	S

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

### 6.1.3. Gęstość mineralna kości

Zmianę gęstości mineralnej kości (BMD) analizowano w 7 badaniach porównujących DENO z PLC o okresie obserwacji od 12 do 48 mies. (Tabela 11). We wszystkich analizowanych badaniach stwierdzono, że w populacji kobiet jak i mężczyzn DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa BMD:

- w populacji kobiet:
  - w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (MD = 8,78 [8,49; 9,07] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 52),
  - w obrębie biodra (MD = 6,07 [5,91; 6,23] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 53),
  - w obrębie szyjki kości udowej (MD = 5,20 [5,01; 5,39] dla 36-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 54),
  - w obrębie kości promieniowej (MD = 6,39 [4,49; 8,28] dla 48-miesięcznego okresu obserwacji w populacji bez wcześniejszych złamań oraz MD = 2,30 [1,80; 2,80] dla 24-miesięcznego okresu obserwacji w populacji ze złamaniami; Tabela 11, Aneks Tabela 55).
- w populacji mężczyzn:
  - w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (MD = 4,80 [4,02; 5,58] dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 76),
  - w obrębie biodra (MD = 2,10 [1,57; 2,63] dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 76),
  - w obrębie szyjki kości udowej (MD = 2,10 [1,22; 2,98] dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 76),
  - w obrębie kości promieniowej (MD = 0,90 [0,19; 1,61] dla 12-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mieszanej; Tabela 11, Aneks Tabela 76).

Jak wykazano powyżej, stosowanie DENO w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększa BMD w analizowanych obszarach kości, co potwierdzają także skumulowane wyniki dla badań włączonych do analizy (Aneks: Rozdz. 15.6.1.8, 15.6.1.9, 15.6.1.10, 15.6.1.11).

Tabela 11.  
Gęstość mineralna kości w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO		PLC		Wartość P	MD [95%CI]	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>Populacja kobiet</b>									
<b>Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</b>									
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	3902	9,34 [9,12; 9,52] <sup>a</sup>	3906	0,56 [0,37; 0,78] <sup>a</sup>	<0,0001	<b>8,78 [8,49; 9,07]</b>	<b>W</b>
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	54	6,73 [5,71; 7,75] <sup>a</sup>	55	0,46 [0,23; 1,15]	<0,0001	<b>6,27 [5,06; 7,49]</b>	<b>W</b>
<b>McClung 2006</b>	48 mies.	bez złamań	39	10,34 (0,96) <sup>b</sup>	29	-2,39 (1,11) <sup>b</sup>	<0,001	<b>12,73 [9,94; 15,52]</b>	<b>W</b>

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	G
			N	M (SD)	N	M (SD)			
DEFEND	24 mies.	bez złamań	163	6,5 (4,6)	163	-0,6 (4,2)	<0,0001	7,10 [6,14; 8,06]	W
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	472	9,1 [8,7; 9,5] <sup>a</sup>	480	0,1 [-0,3; 0,5] <sup>a</sup>	<0,0001	9,00 [8,43; 9,57]	W
<b>Zmiana BMD w obrębie biodra</b>									
FREEDOM	36 mies.	mieszana	3902	4,72 [4,64; 4,81] <sup>a</sup>	3906	-1,37 [-1,50; -1,24] <sup>a</sup>	<0,0001	6,07 [5,91; 6,23]	W
Nakamura 2012	12 mies.	mieszana	54	3,09 (2,7)	55	-0,61 (2,5)	<0,0001	3,70 [2,72; 4,68]	W
McClung 2006	48 mies.	bez złamań	39	6,06 (0,56) <sup>b</sup>	29	-3,52 (0,65) <sup>b</sup>	<0,001	9,58 [7,95; 11,21]	W
DEFEND	24 mies.	bez złamań	163	3,4 (2,3)	163	-1,1 (2,3)	<0,0001	4,50 [4,00; 5,00]	W
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	472	4,6 [4,3; 4,9] <sup>a</sup>	480	-1,1 [-1,4; -0,8] <sup>a</sup>	<0,0001	5,70 [5,28; 6,12]	W
<b>Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej</b>									
FREEDOM	36 mies.	mieszana	3902	4,15 [4,03; 4,31] <sup>a</sup>	3906	-1,05 [-1,17; -0,92] <sup>a</sup>	<0,0001	5,20 [5,01; 5,39]	W
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	42	2,1 (3,2)	40	-0,3 (3,2)	<0,001	2,40 [1,01; 3,79]	W
DEFEND	24 mies.	bez złamań	163	2,8 (3,26)	163	-0,9 (3,58)	<0,0001	3,70 [2,96; 4,44]	W
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	472	4,0 [3,6; 4,4] <sup>a</sup>	480	-1,1 [-1,5; -0,7] <sup>a</sup>	<0,0001	5,10 [4,53; 5,67]	W
<b>Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej</b>									
FREEDOM	36 mies.	mieszana	232	2,2 [1,5; 2,9] <sup>a</sup>	209	-1,2 [-2,0; -0,5] <sup>a</sup>	bd	3,40 [2,37; 4,43]	W
Nakamura 2012	12 mies.	mieszana	54	0,81 (3,0)	55	-0,54 (3,0)	<0,05	1,35 [0,22; 2,48]	W
McClung 2006	48 mies.	bez złamań	38	1,71 (0,65) <sup>d</sup>	28	-4,67 (0,75) <sup>d</sup>	<0,001	6,39 [4,49; 8,28]	W
DEFEND	24 mies.	bez złamań	156	1,4 (3,19)	156	-2,1 (3,19)	<0,0001	3,50 [2,79; 4,21]	W
Seeman 2010 <sup>c</sup>	12 mies.	bez złamań	78	1,12 (2,93) <sup>d</sup>	79	-2,10 (2,88) <sup>d</sup>	<0,001	3,22 [2,31; 4,13]	W
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	472	0,5 [0,2; 0,8] <sup>c</sup>	480	-1,8 [-2,2; -1,4] <sup>c</sup>	<0,0001	2,30 [1,80; 2,80]	W
<b>Populacja mężczyzn</b>									
<b>Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</b>									
ADAMO	12 mies.	mieszana	117	5,7 [5,1; 6,2]	118	0,9 [0,3; 1,4]	<0,0001	4,80 [4,02; 5,58] <sup>e</sup>	W
<b>Zmiana BMD w obrębie biodra</b>									
ADAMO	12 mies.	mieszana	117	2,4 [2,0; 2,7]	119	0,3 [-0,1; 0,7]	<0,0001	2,10 [1,57; 2,63] <sup>f</sup>	W
<b>Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej</b>									
ADAMO	12 mies.	mieszana	117	2,1 [1,5; 2,8]	119	0,0 [-0,6; 0,6]	<0,0001	2,10 [1,22; 2,98] <sup>g</sup>	W
<b>Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej</b>									
ADAMO	12 mies.	mieszana	116	0,6 [0,1; 1,1]	118	-0,3 [-0,8; 0,2]	≤0,0144	0,90 [0,19; 1,61] <sup>h</sup>	W

GRADE – wysoki

a) 95%CI.

b) Błąd standardowy (SE)

c) Analiza wolumetrycznej BMD przy użyciu HR-pQCT (*high resolution peripheral quantitative computed tomography*).

d) Średnia oraz 95%CI odczytano z wykresu, następnie policzono SD na podstawie odczytanych danych.

e) Wartość podana w publikacji: 4,8 [4,0; 5,6].

f) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 2,0 [1,5; 2,6].

g) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 2,2 [1,3; 3,0].

h) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 0,9 [0,2; 1,6].

### 6.1.4. Analiza w podgrupach

W ramach badania FREEDOM analizowano także podgrupy pacjentek wydzielone m.in. ze względu na wcześniejsze stosowanie leków przeciwosteoporotycznych. Istotną statystycznie przewagę DENO nad PLC pod względem zmniejszenia liczby nowych złamań kręgowych wykazano zarówno w populacji leczonej uprzednio lekami przeciwosteoporotycznymi (w tym prawdopodobnie bisfosfonianami), jak również w subpopulacji dotychczas nie leczonej farmakologicznie z powodu osteoporozy (Tabela 12).

Tabela 12.

**Występowanie nowych złamań kręgowych – analiza warstwowa wyników badania FREEDOM ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwosteoporotyczne (porównanie DENO vs PLC)**

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)				
Wcześniejsze stosowanie leków przeciwosteoporotycznych	27/1119 (2%)	93/1208 (8%)	bd	0,8209	0,31 [0,21; 0,48]	19 [15; 29]
Brak wcześniejszego stosowania leków przeciwosteoporotycznych	59/2583 (2%)	171/2483 (7%)	bd			

## 6.2. Analiza bezpieczeństwa

### 6.2.1. Działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane

Działania niepożądane oceniano we wszystkich 7 badaniach porównujących DENO z PLC o okresie obserwacji od 12 mies. do 48 mies. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w grupie pacjentów leczonych DENO w porównaniu z PLC odnośnie do wystąpienia ryzyka działań niepożądanych, w tym ciężkich oraz tych uznanych za związane leczeniem (Tabela 13, Aneks: Tabela 57, Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60, Tabela 77). Powyższe wnioski zostały również potwierdzone zarówno w populacji kobiet, jak również w grupie mężczyzn, a także w metaanalizie obejmującej wyniki wszystkich badań włączonych do analizy (Aneks: Rozdz. 15.6.2.1, 15.6.2.2, 15.6.2.3).

Tabela 13.

**Występowanie działań niepożądanych w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC**

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Populacja kobiet</b>								
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	3605/3886 (93%)	3607/3876 (93%)	0,91	1,0 [0,98; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	47/54 (87%)	49/54 (91%)	bd	0,96 [0,84; 1,10]	-0,04 [-0,16; 0,08]	S

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
DEFEND	24 mies.	bez złamań	156/164 (95%)	157/165 (95%)	1,00	1,00 [0,95; 1,05]	0,00 [-0,05; 0,05]	W
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	39/47 (82%)	41/46 (89%)	NS	0,93 [0,79; 1,10]	-0,06 [-0,20; 0,08]	W
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	76/83 (92%)	78/83 (94%)	bd	0,97 [0,89; 1,06]	-0,02 [-0,10; 0,05]	W
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	448/475 (94%)	446/481 (93%)	NS	1,02 [0,98; 1,05]	0,02 [-0,02; 0,05]	W
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem</b>								
DEFEND	24 mies.	bez złamań	24/164 (15%)	20/165 (12%)	0,52	1,21 [0,69; 2,10]	0,03 [-0,05; 0,10]	S
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	26/83 (31%)	32/83 (39%)	bd	0,81 [0,53; 1,23]	-0,07 [-0,22; 0,07]	S
<b>Ciężkie działania niepożądane ogółem</b>								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	1004/3886 (26%)	972/3876 (25%)	0,61	1,03 [0,95; 1,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	W
Nakamura 2012	12 mies.	mieszana	4/54 (7%)	4/54 (7%)	bd	1,00 [0,26; 3,79]	0,00 [-0,10; 0,10]	S
McClung 2006	48 mies.	bez złamań	5/47 (11%)	5/46 (11%)	bd	0,98 [0,30; 3,16]	-0,002 [-0,13; 0,12]	S
DEFEND	24 mies.	bez złamań	18/164 (11%)	9/165 (5%)	0,074	2,01 [0,93; 4,35]	0,06 [-0,004; 0,11]	S
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	2/83 (2%)	5/83 (6%)	bd	0,40 [0,08; 2,00]	-0,04 [-0,10; 0,02]	S
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	66/475 (14%)	68/481 (14%)	NS	0,98 [0,72; 1,35]	-0,002 [-0,05; 0,04]	S
<b>Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem</b>								
DEFEND	24 mies.	bez złamań	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	nd	nd	nd
<b>Populacja mężczyzn</b>								
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
ADAMO	12 mies.	mieszana	86/120 (72%)	84/120 (70%)	bd	1,02 [0,87; 1,20]	0,02 [-0,10; 0,13]	W
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>								
ADAMO	12 mies.	mieszana	11/120 (9%)	10/120 (8%)	bd	1,10 [0,49; 2,49]	0,01 [-0,06; 0,08]	S

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że DENO w porównaniu z PLC w populacji kobiet istotnie statystycznie:

- rzadziej powoduje wystąpienie:
  - działań niepożądanych: biegunki, upadku oraz zapalenia okołostawowego,
  - ciężkich działań niepożądanych: wstrząsu mózgu oraz zapalenia tkanki łącznej,
- częściej powoduje wystąpienie:
  - działań niepożądanych: ból gardła i krtani, wysypki, wzdęcia (Aneks, Rozdz. 15.3.2, 0).



W populacji mężczyzn nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Aneks: Rozdz. 15.4.2, 0).

## 6.2.2. Wycofanie z badania i przerwanie terapii

Wycofanie z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych raportowano we wszystkich 7 badaniach porównujących DENO z PLC o okresie obserwacji od 12 mies. do 48 mies. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść DENO w porównaniu z PLC odnośnie do częstości wycofania pacjentów z badania po okresie 36 mies. lub dłuższym (Tabela 14, Aneks: Tabela 62, Tabela 77), jak również w metaanalizie obejmującej wszystkie dostępne prace (Aneks: Rozdz. 15.6.2.4). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie do częstości wycofania pacjentów z powodu działań niepożądanych zarówno w poszczególnych pracach (Tabela 14, Aneks: Tabela 63, Tabela 77), jak również w metaanalizie wszystkich dostępnych doniesień naukowych (Aneks: Rozdz. 15.6.2.5).

Ponadto nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka przerywania terapii z powodu działań niepożądanych w żadnym z dostępnych badań (Tabela 14, Aneks Tabela 61, Tabela 77), jak również w przeprowadzonej metaanalizie (Aneks Rozdz. 15.6.2.6).

Tabela 14.  
Wycofanie z badania i przerwanie terapii w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>Populacja kobiet</b>								
<b>Wycofanie z badania ogółem</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	630/3902 (16%)	700/3906 (18%)	bd	<b>0,90 [0,82; 0,99]</b>	<b>NNT = 57 [30; 923]</b>	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	6/56 (11%)	5/57 (9%)	bd	1,22 [0,40; 3,77]	0,02 [-0,09; 0,13]	S
<b>McClung 2006</b>	48 mies.	bez złamań	8/47 (17%)	17/46 (37%)	bd	<b>0,46 [0,22; 0,96]</b>	<b>NNT = 6 [3; 43]</b>	S
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	26/166 (16%)	23/166 (14%)	bd	1,13 [0,67; 1,90]	0,02 [-0,06; 0,09]	S
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	9/83 (11%)	8/82 (10%)	bd	1,11 [0,45; 2,74]	0,01 [-0,08; 0,10]	S
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	86/500 (17%)	95/511 (19%)	bd	0,93 [0,71; 1,21]	-0,01 [-0,06; 0,03]	W
<b>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	93/3886 (2%)	81/3876 (2%)	0,39	1,15 [0,85; 1,54]	0,00 [-0,004; 0,01]	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	3/56 (5%)	2/57 (4%)	bd	1,53 [0,27; 8,79]	0,02 [-0,06; 0,09]	S

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)				
<b>McClung 2006</b>	48 mies.	bez złamań	1/47 (2%)	2/46 (4%)	bd	0,49 [0,05; 5,21]	-0,02 [-0,09; 0,05]	S
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	1/164 (<1%)	2/165 (1%)	1,00	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	S
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	1/83 (1%)	1/83 (1%)	bd	1,00 [0,06; 15,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	S
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	5/475 (1%)	2/481 (<1%)	NS	2,53 [0,49; 12,98]	0,01 [-0,006; 0,02]	S
<b>Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych</b>								
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	192/3886 (5%)	202/3876 (5%)	0,55	0,95 [0,78; 1,15]	0,00 [-0,01; 0,01]	W
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	23/475 (5%)	31/481 (6%)	NS	0,75 [0,44; 1,27]	-0,02 [-0,05; 0,01]	S
<b>Populacja mężczyzn</b>								
<b>Wycofanie z badania ogółem</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	10/121 (8%)	4/121 (3%)	bd	2,50 [0,81; 7,75]	0,05 [-0,01; 0,11]	S
<b>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	3/121 (2%)	0/121 (0%)	bd	7,00 [0,37; 134,08]	0,02 [-0,01; 0,06]	S
<b>Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych</b>								
<b>ADAMO</b>	12 mies.	mieszana	4/120 (3%)	0/120 (0%)	bd	9,00 [0,49; 165,35]	0,03 [-0,002; 0,07]	S

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

### 6.3. Przedłużenia badań RCT

#### 6.3.1. Przedłużenie badania FREEDOM

Zidentyfikowano 3 publikacje dotyczące przedłużenia badania FREEDOM. W publikacji Papapoulos 2012 przedstawiono wyniki dotyczące 5-letniego okresie obserwacji. W pracy Bone 2013 raportowano wyniki po 6 latach, natomiast w publikacji Papapoulos 2015 po 8 latach od rozpoczęcia terapii. W każdym przypadku faza randomizowana trwała 3 lata. W poniższej analizie przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji tj. wynoszącego 8 lat.

W badaniu wyodrębniono grupę pacjentek kontynuujących leczenie DENO (DENO 8 lat) oraz grupę pacjentek, które w pierwotnym badaniu (FREEDOM) przyjmowały PLC, a następnie po 3 latach rozpoczęły leczenie DENO (grupa PLC/DENO, Tabela 27). Analizie poddano występowanie złamań, zmiany w BMD, występowanie zdarzeń niepożądanych oraz utratę z badania.

**Tabela 15.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentek w momencie włączenia do przedłużenia badania FREEDOM**

Charakterystyka wyjściowa		DENO 8 lat	PLC/DENO
Liczba pacjentek włączonych do fazy przedłużenia badania RCT		2343	2207
Wiek (średnia)		74,9 lat	74,8 lat
Czas trwania okresu pomenopauzalnego (średnia)		26,7 lat	26,7 lat
Wcześniejsze przypadki złamań kręgowych n/N (%)		573/2343 (24,5%)	551/2207 (25,0%)
BMD	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,14	-2,81
	Biodro	-1,50	-1,93

### Analiza występowania złamań

W przedłużeniu badania FREEDOM obejmującym łącznie 8 lat obserwacji przedstawiono dane dotyczące odsetków pacjentek z nowymi złamaniami kręgowymi oraz złamaniami pozakręgowymi. Wyniki uzyskane w 5. roku przedłużenia (łączny okres leczenia 8 lat) wykazały, że stosowanie DENO u pacjentek wcześniej stosujących PLC przyczyniło się do redukcji ryzyka występowania nowych złamań kręgowych z 7,2% podczas 3-letniego okresu stosowania PLC, do 5,5% podczas 5-letniego okresu leczenia DENO (Tabela 28). Oznacza to, że ryzyko nowych złamań kręgowych w grupie PLC/DENO w fazie przedłużonej badania FREEDOM było identyczne, jak ryzyko tych zdarzeń w analogicznym okresie czasu w grupie DENO. Z kolei 5-letnie ryzyko złamań pozakręgowych w fazie kontynuacji wynosiło 6,6% w grupie DENO oraz ponad 9,2% w ramieniu PLC/DENO.

**Tabela 16.**  
**Ryzyko występowania przypadków nowych i pogarszających się złamań (faza randomizowana oraz przedłużenie badania FREEDOM)**

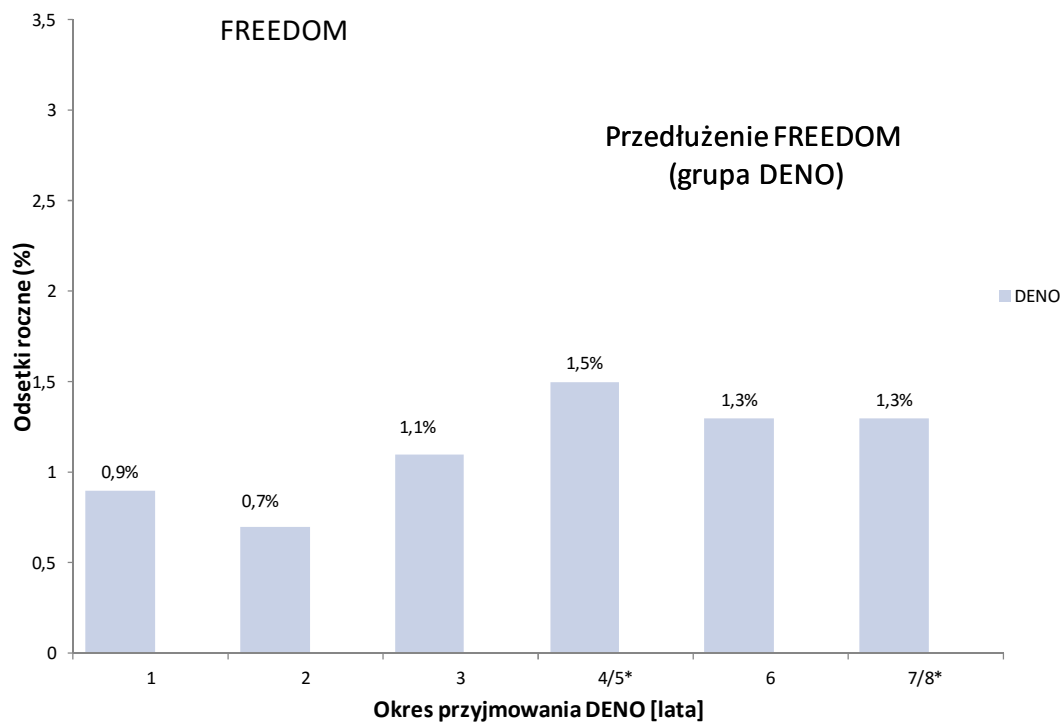
Typ złamania	DENO n/N (%)		PLC/DENO	
	Faza RCT, 3 lata <sup>a</sup>	Faza przedłużenia (5 lat) <sup>b</sup>	Faza RCT (3 lata)	Faza przedłużenia (5 lat) <sup>b</sup>
<b>Nowe złamania kręgowe</b>	86/3702 (2,3%)	116/2109 (5,5%)	264/3691 (7,2%)	110/2000 (5,5%)
<b>Złamania pozakręgowe</b>	241/3702 (6,5%)	133/2015(6,6%)	295/3691 (8,0%)	175/1902 (9,2%)

a) Dane dla fazy RCT pochodzą z publikacji Bone 2013.

b) Liczbę pacjentów (N), dla której oceniono punkt końcowy obliczono na podstawie wartości (n) i odsetek (%), podanych w publikacji.

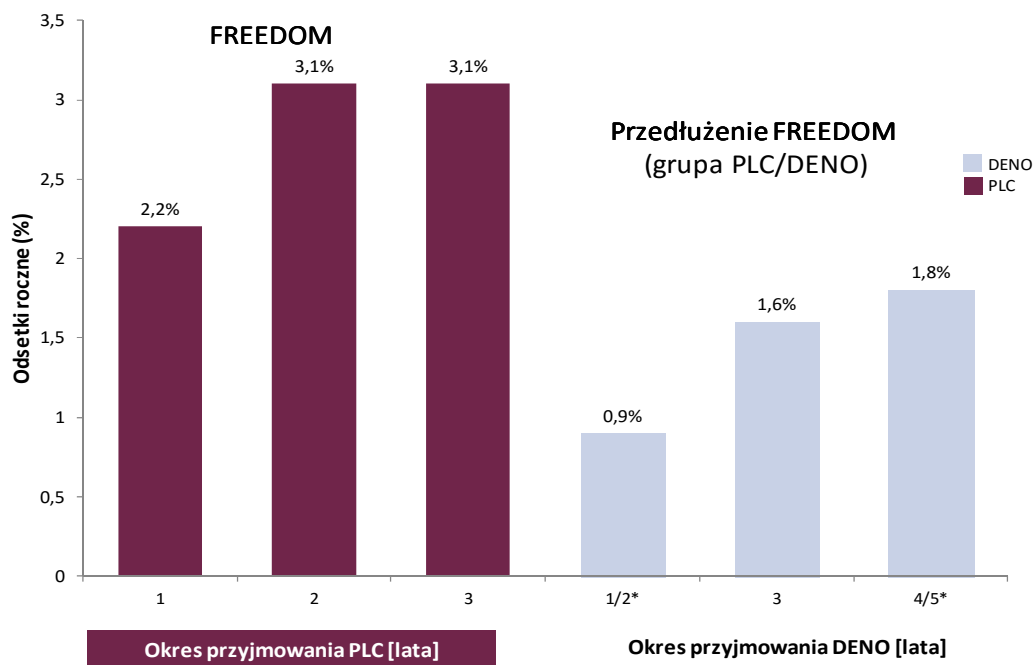
Roczne ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych, jak również złamań pozakręgowych podczas terapii denosumabem było niższe niż podczas stosowania (Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8).

**Rysunek 5.**  
Roczne ryzyko występowania nowych złamań kręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 8 lat



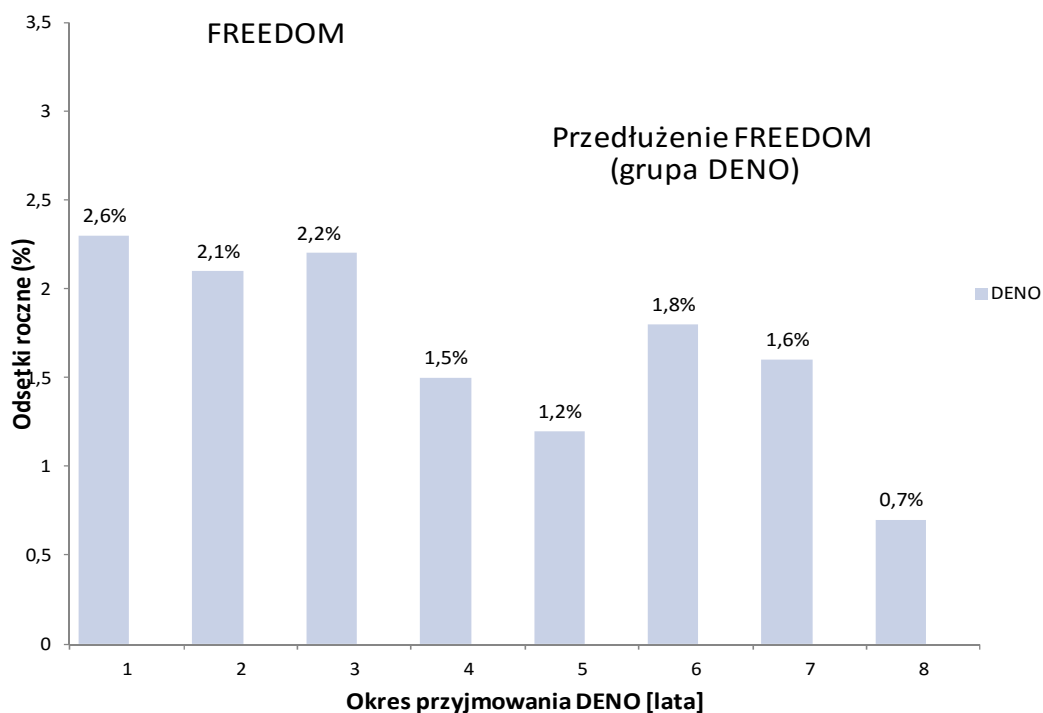
\*Dwuletnie odsetki podzielone przez 2.

**Rysunek 6.**  
Roczne ryzyko występowania złamań kręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 5 lat

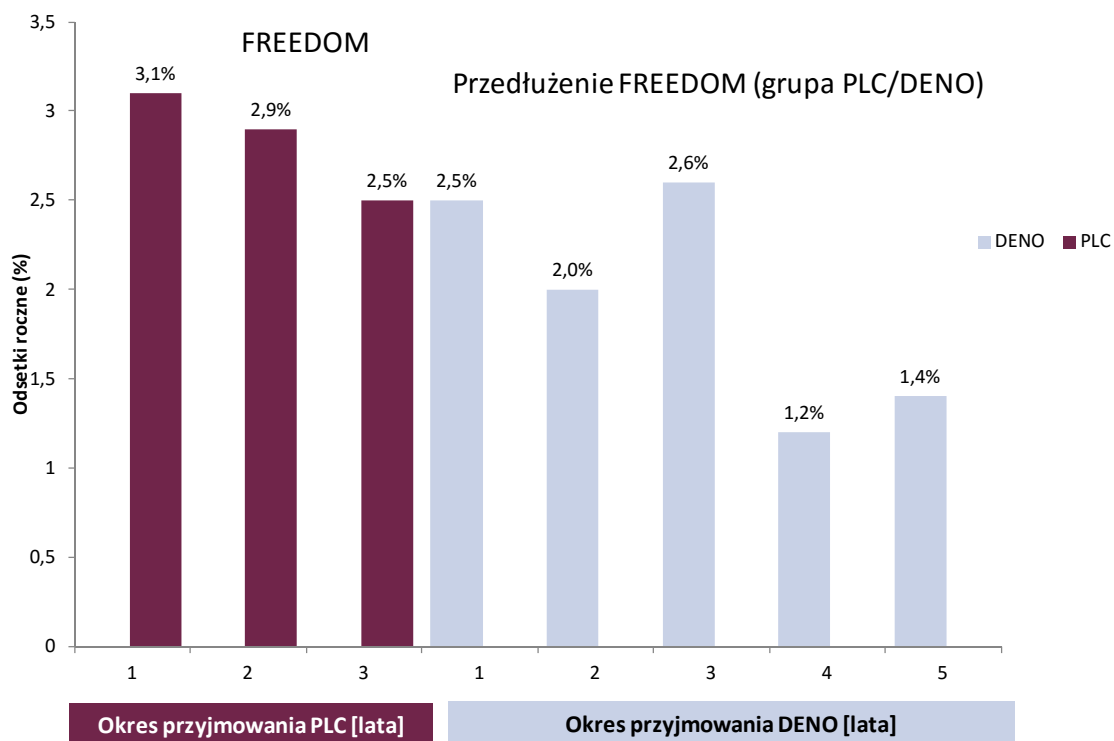


\*Dwuletnie odsetki podzielone przez 2.

**Rysunek 7.**  
Roczne ryzyko występowania złamań pozakręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 8 lat



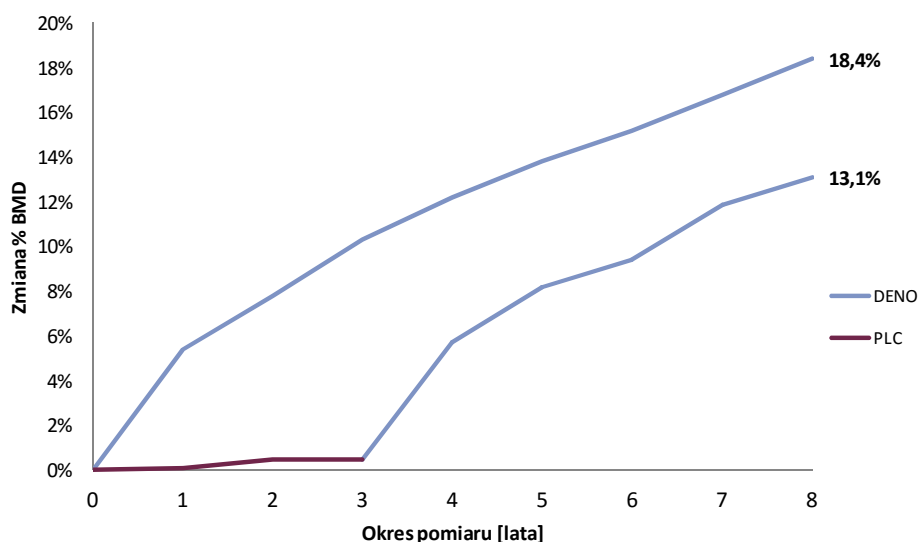
**Rysunek 8.**  
Roczne ryzyko występowania złamań pozakręgowymi w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 5 lat



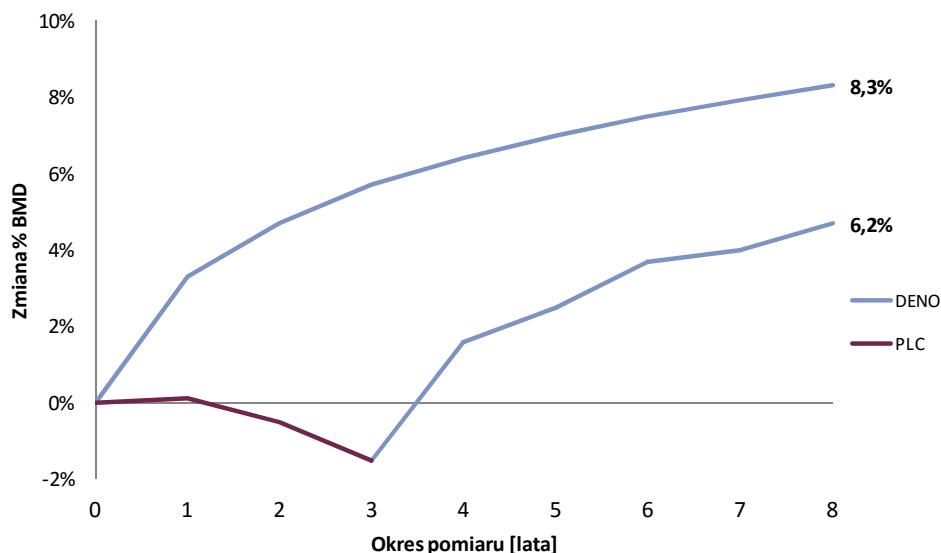
## Wpływ na gęstość mineralną kości

Analiza zmienności w czasie wskaźnika BMD mierzonego w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej wskazuje, że u pacjentek z grupy DENO obserwowano systematyczny wzrost gęstości mineralnej kości zarówno w fazie randomizowanej, jak również w fazie kontynuacji badania. W grupie kontrolnej podczas przyjmowania PLC (faza randomizowana) wskaźnik BMD utrzymywał się na niezmiennym poziomie (odcinek lędźwiowy) lub ulegał zmniejszeniu (pozostałe lokalizacje), natomiast w okresie stosowania DENO (faza przedłużona) odnotowywano systematyczną poprawę gęstości mineralnej kości, przy czym po 8 latach obserwacji względna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym w grupie DENO była o 5 punktów procentowych wyższa niż w ramieniu PLC/DENO, natomiast w pozostałych lokalizacjach różnica pomiędzy grupami wynosiła około 2 punkty procentowe (Rysunek 22, Rysunek 23, Rysunek 24, Rysunek 25, Aneks 15.5).

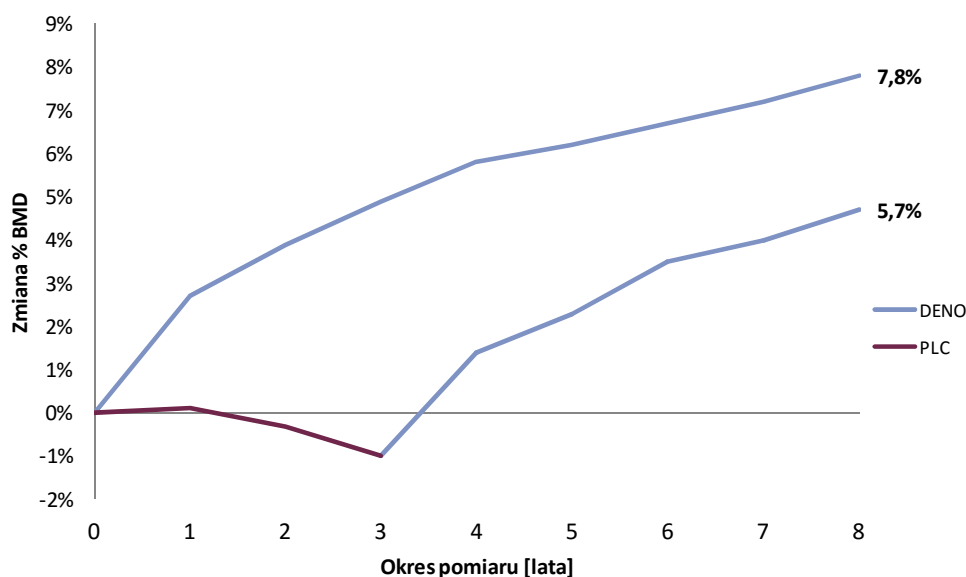
**Rysunek 9.**  
Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia)



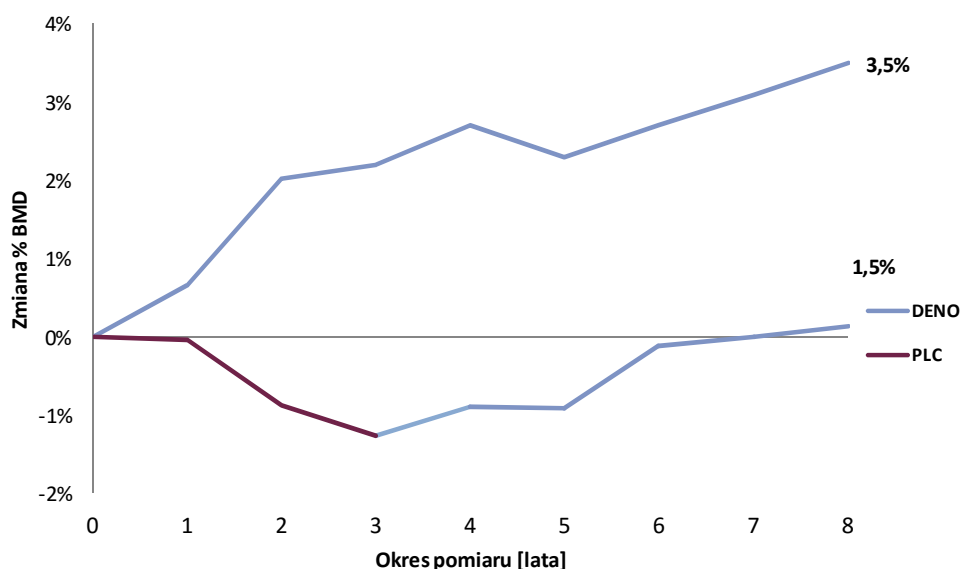
**Rysunek 10.**  
Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia)



**Rysunek 11.**  
Zmiana BMD szyjki kości udowej na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia)



**Rysunek 12.**  
Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia)



## Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w publikacji Papapoulos 2015 uwzględniającej 8-letni okres obserwacji raportowano w postaci zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat wskazując, że roczna częstość AE ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz ciężkich zdarzeń powodujących zgon, które raportowano podczas 5 lat przedłużenia badania w grupie pacjentek kontynuujących stosowanie DENO była zbliżona lub niższa niż liczba zdarzeń niepożądanych odnotowanych w fazie randomizowanej. Zbliżone było także występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak ryzyko nowotworów, zmian skórnych, hipokalcemii, zapalenia trzustki oraz ciężkich infekcji (Tabela 17).

W grupie pacjentek, które w fazie randomizowanej otrzymywały PLC roczna częstość zdarzeń niepożądanych podczas 5-letniego okresu stosowania DENO była zbliżona lub niższa niż przed rozpoczęciem terapii DENO tj. podczas stosowania PLC w ramach fazy randomizowanej (Tabela 18).

**Tabela 17.**  
Częstość zdarzeń niepożądanych w kolejnych latach w przeliczeniu na 100 pacjento-lat – na podstawie badania FREEDOM (grupa DENO)

Punkt końcowy	Faza randomizowana [lata]				Przedłużenie badania [lata]			
	1. N = 3879	2. N = 3682	3. N = 3487	4. N = 2343	5. N = 2244	6. N = 2067	7. N = 1867	8. N = 1742
AE ogółem	188,5	154,9	131,6	134,8	116,9	114,2	120,8	106,3
AE powodujące zgon	0,6	0,6	0,7	0,4	0,8	0,9	1,3	0,7
Infekcje	37,7	31,9	31,0	30,3	26,8	27,5	28,9	26,9
Nowotwory	1,8	1,5	2,2	2,0	2,4	2,0	2,7	1,7
Egzema	1,6	1,1	0,9	1,0	1,3	1,0	0,7	0,7
Hipokalcemia	0	0	0	0	<0,1	0	<0,1	0
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1	<0,1	0	<0,1	0,2	<0,1	0,1
SAE ogółem	11,8	11,2	12,0	10,8	13,0	12,3	15,4	11,3
SAE: infekcje	1,5	1,6	1,6	1,3	1,2	1,7	2,4	1,2
SAE: zapalenie tkanki podskórnej	0,1	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	0,1	0	0,2
Martwica kości szczęki	0	0	0	0	0	0,2	<0,1	0
Atypowe złamanie kości udowej	0	0	0	0	0	0	<0,1	0

a) Wskaźnik odpowiada przypadkom zdarzeń występujących na 100 pacjentek rocznie (pacjento-lata).

**Tabela 18.**  
Częstość zdarzeń niepożądanych w kolejnych latach w przeliczeniu na 100 pacjento-lat – na podstawie badania FREEDOM (grupa PLC->DENO)

Punkt końcowy	Faza randomizowana [lata]				Przedłużenie badania [lata]			
	1. N = 3883	2. N = 3687	3. N = 3454	4. N = 2206	5. N = 2105	6. N = 1965	7. N = 1756	8. N = 1646
AE ogółem	189,5	156,3	132,8	132,1	112,3	109,8	122,5	100,1
AE powodujące zgon	0,8	0,8	1,0	0,9	0,6	0,5	0,7	0,8
Infekcje	38,6	33,9	31,7	30,8	27,5	26,0	27,6	24,7
Nowotwory	1,8	1,6	1,5	1,9	1,6	2,1	2,6	2,1
Egzema	0,8	0,5	0,6	1,0	0,9	1,1	1,2	1,0
Hipokalcemia	<0,1	0	<0,1	0,2	<0,1	0	<0,1	0,2
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1	0	<0,1	0	<0,1	0	0
SAE ogółem	11,7	11,9	10,8	12,4	12,2	12,3	12,3	12,3
SAE: infekcje	1,1	1,4	1,4	1,6	1,5	1,1	1,6	1,3
SAE: zapalenie tkanki podskórnej	0	0	<0,1	0	<0,1	0	<0,1	0,1
Martwica kości szczęki	0	0	0	0	0,1	0	<0,1	0
Atypowe złamanie kości udowej	0	0	0	0	0	<0,1	0	0

a) Wskaźnik odpowiada przypadkom zdarzeń występujących na 100 pacjentek rocznie (pacjento-lata).



## Utrata z badania

W badaniu FREEDOM randomizacji 7808 chorych, w tym 3902 pacjentki przydzielono do grupy DENO, natomiast 3906 pacjentek do grupy PLC. Fazę randomizowaną ukończyło 3272 oraz 3206 pacjentek odpowiednio w grupie DENO i PLC. Dalszej obserwacji w ramach przedłużenia badania FREEDOM poddano 2343 pacjentki stosujące wcześniej DENO oraz 2207 pacjentek stosujących PLC w fazie randomizowanej. Trwające 5 lat przedłużenie badania FREEDOM ukończyło po 66% pacjentek w każdej z grup. Poszczególne przyczyny utraty pacjentek z badania w obu grupach występowały z podobną częstością (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Odsetek pacjentek utraconych z fazy przedłużonej badania FREEDOM

Przyczyna utraty	DENO 8 lat	PLC 3 lata, DENO 5 lat
<b>Utrata ogółem</b>	801/2343 (34%)	745/2207 (34%)
<b>Wycofanie zgody na udział w badaniu</b>	337/2343 (14%)	325/2207 (15%)
<b>AE</b>	115/2343 (5%)	93/2207 (4%)
<b>Zgon</b>	80/2343 (3%)	64/2207 (3%)
<b>Utrata w trakcie obserwacji</b>	46/2343 (2%)	60/2207 (3%)
<b>Inne</b>	223/2343 (10%)	203/2207 (9%)

### 6.3.2. Przedłużenie badania McClung 2006

Odnaleziono 2 publikacje dotyczące kontynuacji badania McClung 2006. W pierwszej zaprezentowano wyniki po 6 latach obserwacji (w tym 2 lata fazy RCT). [80] W drugim raportowano dane po 8 latach od randomizacji (w tym 2 lata faza RCT). [81] W poniższej analizie przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, opublikowane w pracy McClung 2013a. [81]

W fazie randomizowanej uczestniczyło 319 pacjentek stosujących DENO w różnych dawkach (Tabela 21) oraz PLC. Następnie pacjentki zostały zakwalifikowane do pierwszego etapu przedłużenia, trwającego również 2 lata, którą ukończyły 262 chore. W okresie tym większość pacjentek stosowała DENO w dawce zarejestrowanej (Tabela 20). W kolejnym, drugim etapie przedłużenia badania trwającym 4 lata (lata 5–8), wszystkie włączone pacjentki stosowały DENO w dawce zarejestrowanej. Charakterystykę populacji uczestniczącej w fazie przedłużenia badania McClung 2006 przedstawia Tabela 21.

**Tabela 20.**  
**Schemat leczenia w badaniu McClung 2006 - fazie randomizowana oraz przedłużenia**

Faza RCT, lata 1–2		Przedłużenie, lata 3–4		Przedłużenie, lata 5–8		
N	Leczenie	Leczenie	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Leczenie	N <sup>c</sup>
231	DENO 6 lub 14 mg/3 mies. lub DENO 14, 60 lub 100 mg/6 mies.	DENO 60 mg/6 mies.	153	124 (62%)		90
41	DENO 30 mg/3 mies.	3. rok – zaprzestanie DENO, 4. rok – DENO 60 mg/6 mies.	19	14 (7%)	DENO 60 mg/6 mies.	10
47	DENO 210 mg/6 mies.	Zaprzestanie DENO	31	17 (8,5%)		12
47	ALN	Zaprzestanie ALN	30	22 (11%)		14
46	PLC	PLC	29	23 (11,5%)		12
<b>Razem: 412</b>	x	x	<b>Razem: 262</b>	<b>Razem: 200</b>	x	<b>Razem: 138</b>

a) Liczba pacjentek, które ukończyły 2-letnie RCT i 2-letnie przedłużenie

b) Łączna liczba pacjentek włączonych do przedłużenia N = 200; podano odsetek pacjentek stosujących poprzednie rodzaje leczenia w stosunku do wszystkich pacjentek włączonych do przedłużenia (lata 5–8).

c) Liczba pacjentek, które ukończyły przedłużenie badania (łączony okres obserwacji – 8 lat).

**Tabela 21.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentek biorących udział w 4-letnim przedłużeniu badania McClung 2006**

Charakterystyka wyjściowa		Pacjentki przyjmujące DENO
Liczba pacjentek włączonych do fazy przedłużenia badania RCT		200
Wiek (średnia)		66,1 lat
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa		-1,55%
<b>BMD</b>	<b>Biodro</b>	-1,21%
	<b>Kość promieniowa</b>	-1,35%

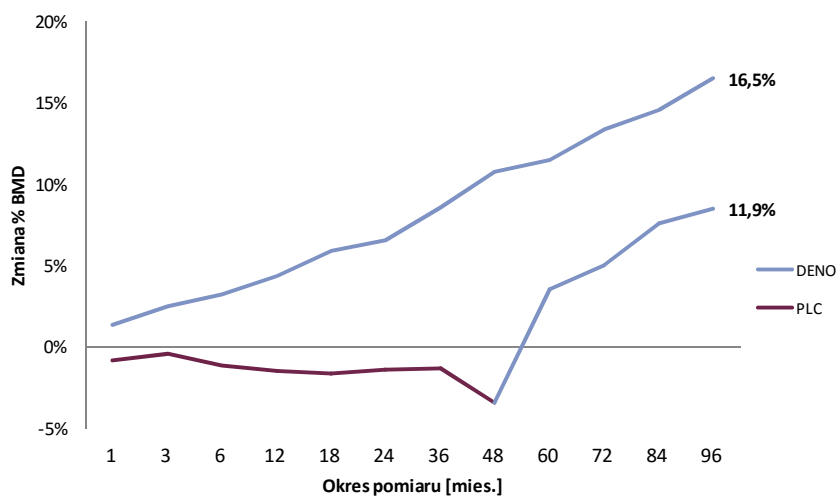
### Analiza występowania złamań

Złamania raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa. Złamania osteoporotyczne w trakcie fazy przedłużonej (4 lata) odnotowano u 9 (4,5%) uczestniczek badania.

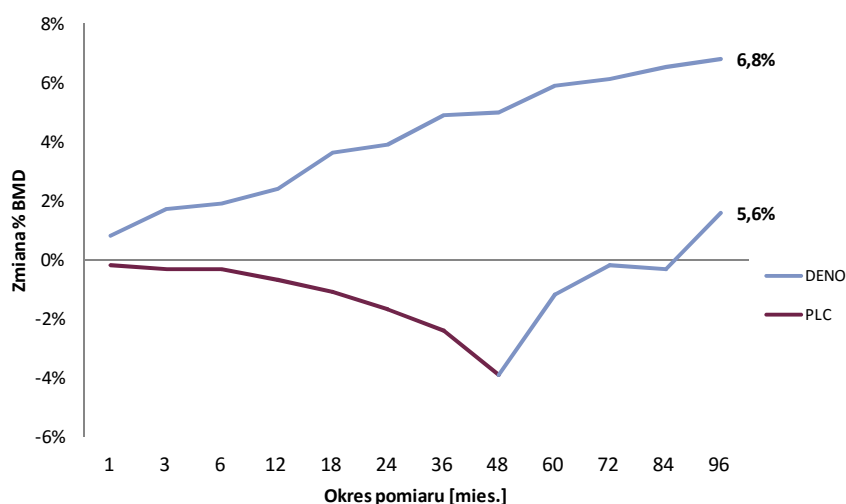
### Wpływ na gęstość mineralną kości

Analiza zmiany wartości BMD w trakcie obserwacji wskazuje, że w grupie DENO w miarę trwania leczenia odnotowywano poprawę gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodra oraz kości promieniowej. W grupie kontrolnej podczas stosowania PLC obserwowano zmniejszenie BMD, natomiast wdrożenie terapii DENO pozwoliło na poprawę gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz biodra, natomiast nie odnotowano wyraźnej poprawy w zakresie kości promieniowej (Rysunek 13, Rysunek 14, Rysunek 15, Aneks: Tabela 81).

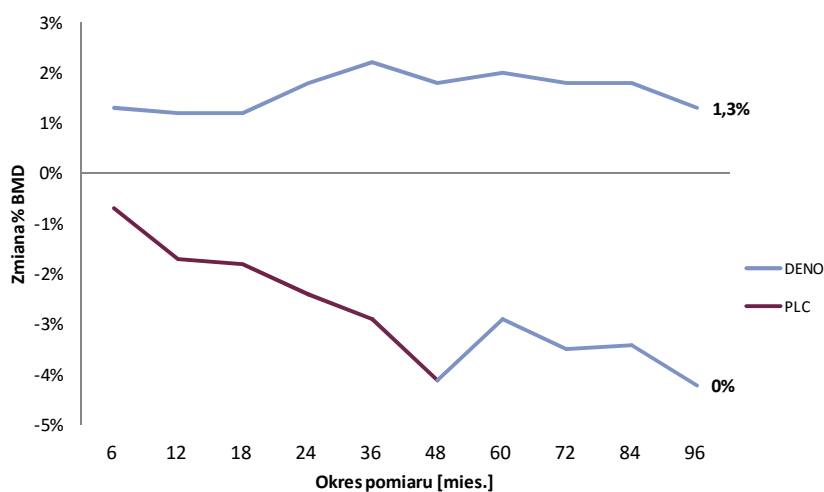
**Rysunek 13.**  
Zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia)



**Rysunek 14.**  
Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia)



**Rysunek 15.**  
Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia)



## Analiza bezpieczeństwa

Spośród wszystkich kobiet biorących udział w przedłużeniu badania McClung 2006, 92% raportowało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, natomiast SAE wystąpiły u ponad 20% badanych kobiet. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały infekcje, w tym infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle stawów (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Działania niepożądane odnotowywane w przedłużeniu badania McClung 2006 (5–8 rok badania)

Punkt końcowy	Pacjentki przyjmujące DENO n/N (%)
AE ogółem	184/200 (92,0%)
SAE ogółem	45/200 (22,5%)
Infekcje	121/200 (60,5%)
Nowotwory <sup>a</sup>	24/200 (12,0%)
Infekcje wymagające hospitalizacji	7/200 (3,5%)
<b>AE występujące u ≥10% pacjentek</b>	
Infekcje górnych dróg oddechowych	45/200 (22,5%)
Bóle stawów	37/200 (18,5%)
Ból pleców	25/200 (12,5%)
Nadciśnienie	25/200 (12,5%)
Bóle kończyn	23/200 (11,5%)
Zapalenie zatok	23/200 (11,5%)
Zaćma	22/200 (11,0%)
Infekcje dróg moczowych	20/200 (10,0%)

a) Między 5. a 8. rokiem trwania przedłużenia badania, u 3 spośród 23 pacjentek, które wcześniej przyjmowały PLC rozwinął się nowotwór (u 2 pacjentek rozwinął się rak podstawnkomórkowy, u 1 pacjentki rozwinął się niedrobnokomórkowy rak płuc). Wśród pacjentek kontynuujących leczenie DENO, nowotwór rozwinął się w przypadku 19 kobiet (u 7 pacjentek rozwinął się rak podstawnkomórkowy, u 1 pacjentki rozwinął się rak podstawnkomórkowy oraz rak płaskonabłonkowy skóry, u 1 pacjentki rozwinął się rak kości, rak wątroby oraz rak płuc, u 2 pacjentek rak płuc. Rak piersi zdiagnozowano u 2 pacjentek. Natomiast u 1 pacjentki zdiagnozowano chorobę Bowena.

## Utrata z badania

Spośród 200 pacjentek biorących udział w 8-letnim przedłużeniu badania McClung 2006, ukończyło go 138 kobiet (69%). Spośród 124 kobiet leczonych DENO w sposób ciągły przez 8 lat, badanie ukończyło 90 chorych (73%). Szczegółowe dane dotyczące przyczyn utraty z badania przedstawia Tabela 23.

**Tabela 23.**  
Utrata pacjentek z przedłużenia badania McClung 2006

Przyczyna utraty	Pacjentki przyjmujące DENO (lata 5–8)
Utrata ogółem	62/200 (31%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	22/200 (11%)
AE	8/200 (4%)

Przyczyna utraty	Pacjentki przyjmujące DENO (lata 5–8)
Zgon	8/200 (4%)
Utrata z obserwacji	5/200 (2,5%)
Decyzja administracyjna	3/200 (1,5%)
Inne	16/200 (8%)

### 6.3.3. Przedłużenie badania DIRECT

Odnaleziono jedną publikację (Sugimoto 2015) będącą przedłużeniem badania DIRECT. W publikacji tej raportowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DENO w 3-letnim okresie obserwacji (w tym 2-letnią fazę randomizowaną).

Przedłużenie badania DIRECT miało charakter otwarty. Wszyscy biorący w nim udział pacjenci z grupy przyjmującej DENO lub PLC, którzy ukończyli 2-letni okres badania pierwotnego mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej i otrzymywać DENO. Do przedłużenia nie byli włączani pacjenci, którzy w badaniu pierwotnym przyjmowali alendronian. Charakterystykę wyjściową populacji biorącej udział w przedłużeniu badania DIRECT przedstawiono poniżej (Tabela 24).

**Tabela 24**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w momencie włączenia do przedłużenia badania DIRECT

Charakterystyka wyjściowa	DENO 3 lata	PLC/DENO
Liczba pacjentów włączonych do fazy przedłużenia badania RCT	404	406
Wiek (średnia)	71,5 lat	70,8 lat
Odsetek kobiet n/N (%)	383/404 (95%)	384/406 (95%)
Wcześniejsze przypadki złamań kręgowych n/N (%)	399/404 (99%)	397/406 (98%)
Wcześniejsze przypadki złamań pozakręgowych n/N (%)	bd	bd
<b>BMD (T-score)</b>		
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,2	-2,7
Biodro	-1,7	-2,0
Szyjka kości udowej	-2,2	-2,4

### Analiza występowania złamań

W ramach przedłużenia badania DIRECT raportowano skumulowane ryzyko nowych złamań kręgowych dla okresu 2 lat (faza RCT) oraz 3 lat (faza RCT oraz faza przedłużenia). Dodatkowo przedstawiono skumulowane ryzyko nowych i pogarszających się złamań pozakręgowych, złamań pozakręgowych, poważnych złamań pozakręgowych dla okresu całego badania (3 lata). Raportowano także roczne odsetki występowania nowych, a także nowych i pogarszających się złamań kręgowych.

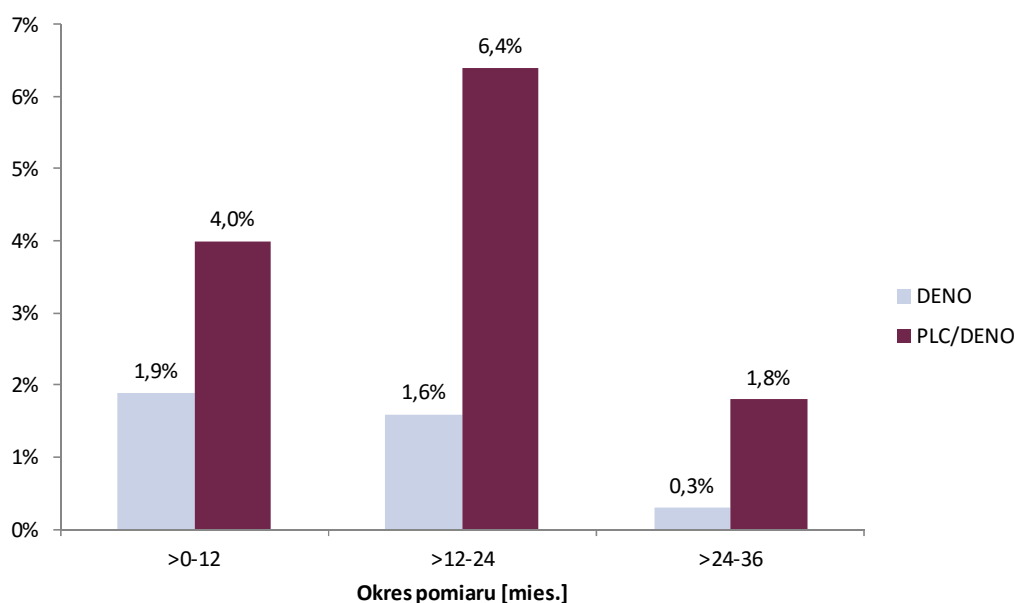
W grupie leczonej DENO od początku badania ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych było niższe niż w ramieniu przyjmującym początkowo PLC (2 lata), a następnie DENO (w 3. roku). Zaobserwowana różnica w dużej mierze może być związana z faktem, że pacjenci z grupy kontrolnej (PLC/DENO) terapię aktywną stosowali 3 razy krócej niż chorzy przypisani w wyniku randomizacji do grupy DENO. Rozpoczęcie leczenia DENO w grupie pierwotnie stosującej PLC przyczyniło się do zmniejszenia odsetka pacjentów doświadczających nowych złamań kręgowych, a różnica pomiędzy 2. i 3. rokiem w tym zakresie była znamienna statystycznie (współczynnik częstości *rate ratio* = 0,23;  $p = 0,0003$ ). Tym niemniej analiza rocznych częstości zdarzeń wskazuje, że również w 3. roku obserwacji, w trakcie którego wszyscy chorzy otrzymywali DENO, ryzyko złamań było wyższe w grupie PLC/DENO (Tabela 25, Rysunek 16, Rysunek 17).

**Tabela 25.**  
Ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia)

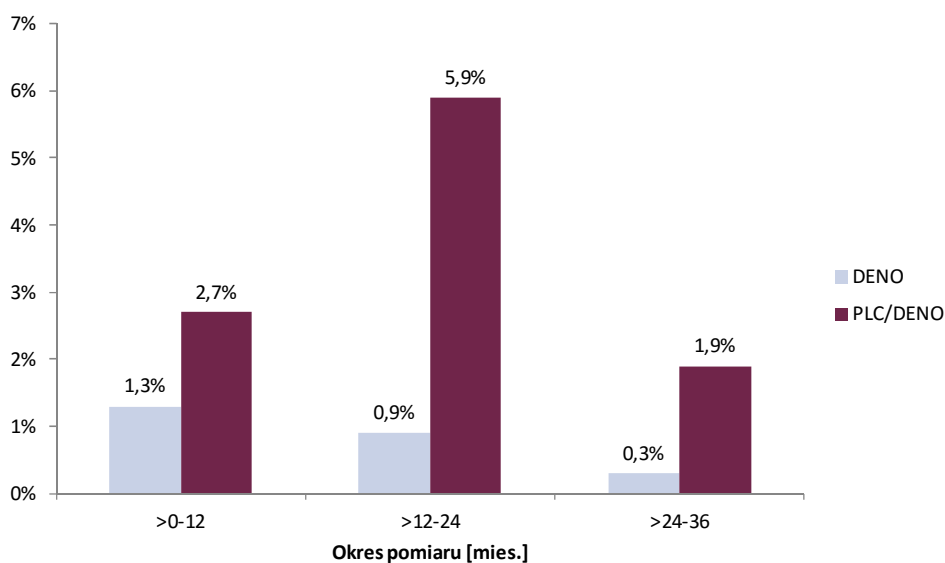
Typ złamania	Faza RCT (1–2 lata)		Faza RCT + przedłużenie (1–3 lata)	
	DENO	PLC	DENO	PLC/DENO
Nowe złamania kręgowie <sup>a</sup>	2,2%	8,6%	2,5%	10,3%
Nowe lub pogarszające się złamania kręgowie	bd	bd	3,8%	11,8%
Złamania pozakręgowie	bd	bd	5,1%	6,6%
Poważne badania pozakręgowie	bd	bd	2,1%	5,5%

a) Wartości współczynnika częstości (*rate ratio*) porównujące liczbę nowych złamań kręgowych w 1 roku ze złamaniami w 2. i 3. roku dla grupy DENO wynosiło odpowiednio 0,89 ( $p = 0,8327$ ) i 0,19 ( $p = 0,1261$ ). Dla grupy pacjentek przyjmujących na początku PLC (grupa PLC/DENO) RR dla porównania 2. i 1. roku wynosił 2,87 ( $p = 0,0027$ ), a dla porównania występowania nowych złamań kręgowych między 3., a 2. rokiem wynosił 0,23 ( $p = 0,0003$ ).

**Rysunek 16.**  
Roczne ryzyko nowych i pogarszających się złamań kręgowymi raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana i przedłużenia)



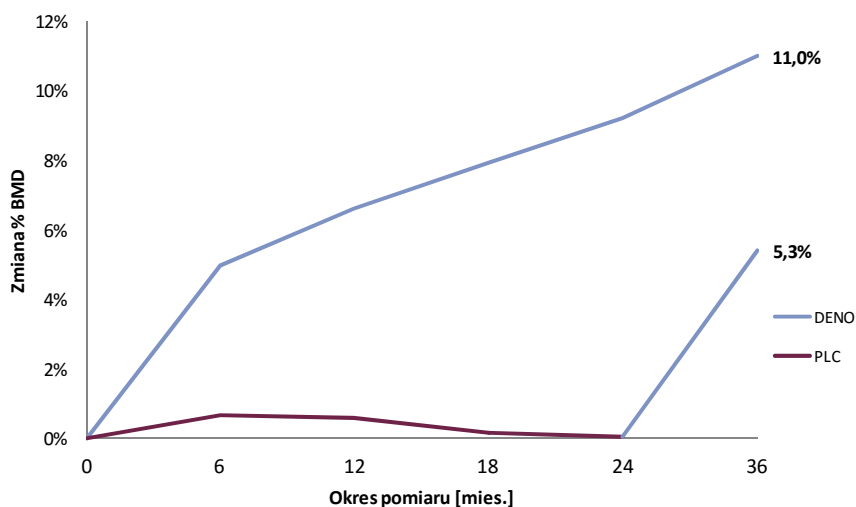
**Rysunek 17.**  
Roczne odsetki pacjentów z nowymi złamaniami kręgowymi (faza randomizowana i przedłużenia)



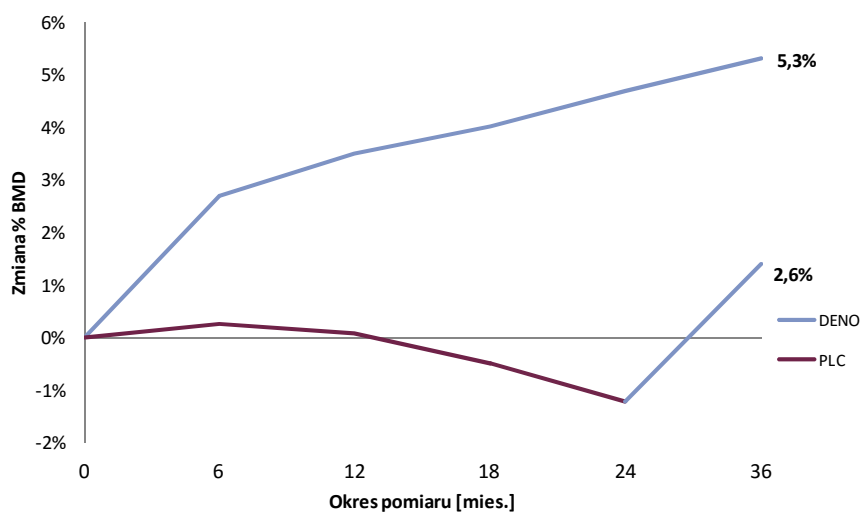
### Wpływ na gęstość mineralną kości

Wyniki uzyskane w fazie przedłużonej badania DIRECT wykazują, że w kolejnych latach leczenia DENO obserwowano systematyczny wzrost BMD w obrębie odcinka lędźwiowego, kości biodrowej, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej. Z kolei w grupie kontrolnej przez pierwsze 2 lata fazy randomizowanej, w trakcie której stosowano PLC, wskaźnik BMD utrzymywał się na niezmiennym poziomie lub ulegał obniżeniu (w zależności od lokalizacji), natomiast w 3. roku wraz z rozpoczęciem terapii DENO zaobserwowano wzrost BMD (Rysunek 18, Rysunek 19, Rysunek 20, Rysunek 21, Aneks: Tabela 82).

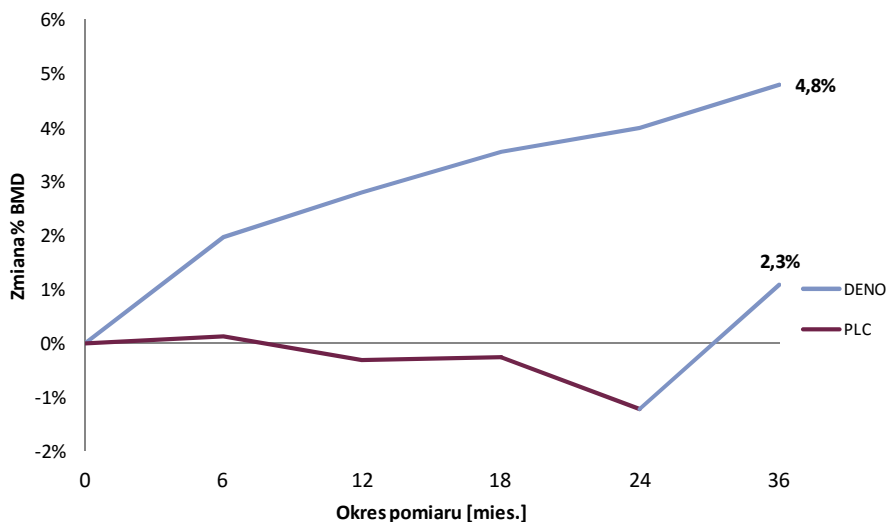
**Rysunek 18**  
Zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia)



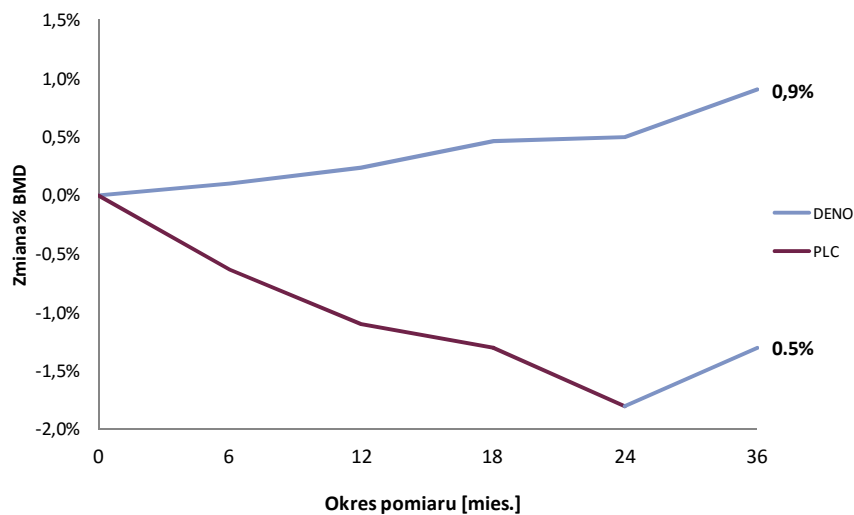
**Rysunek 19.**  
Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia)



**Rysunek 20.**  
Zmiana BMD szyjki kości udowej na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia)



**Rysunek 21.**  
Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana i przedłużenia)





## Analiza bezpieczeństwa

Ryzyko działań niepożądanych podczas fazy przedłużonej było numerycznie niższe niż podczas fazy randomizowanej zarówno w grupie stosującej DENO od momentu randomizacji, jak również w ramieniu kontrolnym, w którym początkowo pacjenci przyjmowali PLC. Tym niemniej uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w okresie obserwacji (tj. 2 lata faza randomizowana vs 1 rok faza przedłużona (Tabela 26).

Tabela 26.  
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia)

Punkt końcowy	DENO			PLC	PLC/DENO
	Faza RCT, lata 1–2	Przedłużenie (3 rok)	Faza RCT + przedłużenie (3 lata)	Faza RCT, lata 1–2	Przedłużenie (3 rok)
<b>AE ogółem</b>	448/475 (94,3%)	343/404 (84,9%)	459/475 (96,6%)	445/481 (92,5%)	339/406 (83,5%)
<b>AE powodujące zgon</b>	5/475 (1,1%)	4/404 (1,0%)	9/475 (1,9%)	5/481 (1,0%)	2/406 (0,5%)
<b>AE powodujące przerwanie udziału w badaniu</b>	5/475 (1,1%)	1/404 (0,2%)	6/475 (1,3%)	2/481 (0,4%)	1/406 (0,2%)
<b>AE powodujące przerwanie leczenia ocenianą interwencją</b>	23/475 (4,8%)	2/404 (0,5%)	26/475 (5,5%)	31/481 (6,4%)	9/406 (2,2%)
<b>AE ciężkie lub wyższego stopnia</b>	22/475 (4,6%)	9/404 (2,2%)	31/475 (6,5%)	18/481 (3,7%)	8/406 (2,0%)
<b>SAE ogółem</b>	66/475 (13,9%)	30/404 (7,4%)	91/475 (19,2%)	68/481 (14,1%)	27/406 (6,7%)
<b>Infekcje</b>	286/475 (60,2%)	171/404 (42,3%)	324/475 (68,2%)	269/481 (55,9%)	168/406 (41,4%)
<b>Wyprysk</b>	70/475 (14,7%)	40/404 (9,9%)	94/475 (19,8%)	81/481 (16,8%)	31/406 (7,6%)
<b>Nadwrażliwość</b>	90/475 (18,9%)	55/404 (13,6%)	126/475 (26,5%)	105/481 (21,8%)	55/406 (13,5%)
<b>Nowotwory</b>	9/475 (1,9%)	6/404 (1,5%)	15/475 (3,2%)	11/481 (2,3%)	5/406 (1,2%)
<b>Hipokalcemia</b>	2/475 (0,4%)	2/404 (0,5%)	3/475 (0,6%)	0	5/406 (1,2%)
<b>Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej</b>	6/475 (1,3%)	0	6/475 (1,3%)	3/481 (0,6%)	0
<b>Zaburzenia układu krążenia</b>	68/475 (14,3%)	27/404 (6,7%)	89/475 (18,7%)	63/481 (13,1%)	19/406 (4,7%)
<b>Martwica kości szczęki</b>	0	0	0	0	1/406 (0,2%)

### 6.3.4. Przedłużenie badania ADAMO

W pracy Langdahl 2015 przedstawiono wyniki uzyskane w ramach badania ADAMO, które obejmują 24-miesięczny okres obserwacji, w tym 12 mies. fazy randomizowanej oraz 12 mies. fazy przedłużonej. [88]

W publikacji źródłowej wyodrębniono grupę pacjentów kontynuujących leczenie DENO (DENO 24 mies.) oraz grupę pacjentów, którzy w pierwotnym badaniu (faza RCT) przyjmowali PLC, a następnie po 12 mies. rozpoczęli leczenie DENO (grupa PLC/DENO, Tabela 27). Analizie poddano występowanie złamań, zmiany w BMD oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 27.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w momencie włączenia do przedłużenia badania ADAMO

Charakterystyka wyjściowa	DENO 24 mies.	PLC 12 mies. / DENO 12 mies.
Liczba pacjentów włączonych do fazy przedłużenia badania RCT	111	117
Wiek (średnia)	66,0 lat	66,1 lat
Wcześniejsze przypadki złamań kręgowych n/N (%)	26/111 (23%)	24/117 (21%)
<b>Odcinek lędźwiowy kręgosłupa</b>		
Biodro	-1,5 (1,1)	-2,0 (1,0)
<b>BMD (wartość wskaźnika T, średnia (SD))</b>		
Szyjka kości udowej	-1,3 (0,6)	-1,4 (0,7)
Krętarz	-1,8 (0,6)	-1,9 (0,6)
Kość promieniowa	-1,1 (0,7)	-1,2 (0,7)
	-1,3 (1,3)	-1,7 (1,1)

### Analiza występowania złamań

Wyniki uzyskane w ramach przedłużenia badania ADAMO wskazują, że rozpoczęcie terapii DENO przez pacjentów z grupy PLC przyczyniło się do całkowitej redukcji częstości występowania złamań klinicznych. W grupie kontynuującej terapię DENO ryzyko występowania złamań było numerycznie nieco wyższe w porównaniu z 1 rokiem leczenia tj. w trakcie fazy randomizowanej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Ryzyko nowych złamań w populacji w badaniu ADAMO (faza randomizowana i faza przedłużenia)

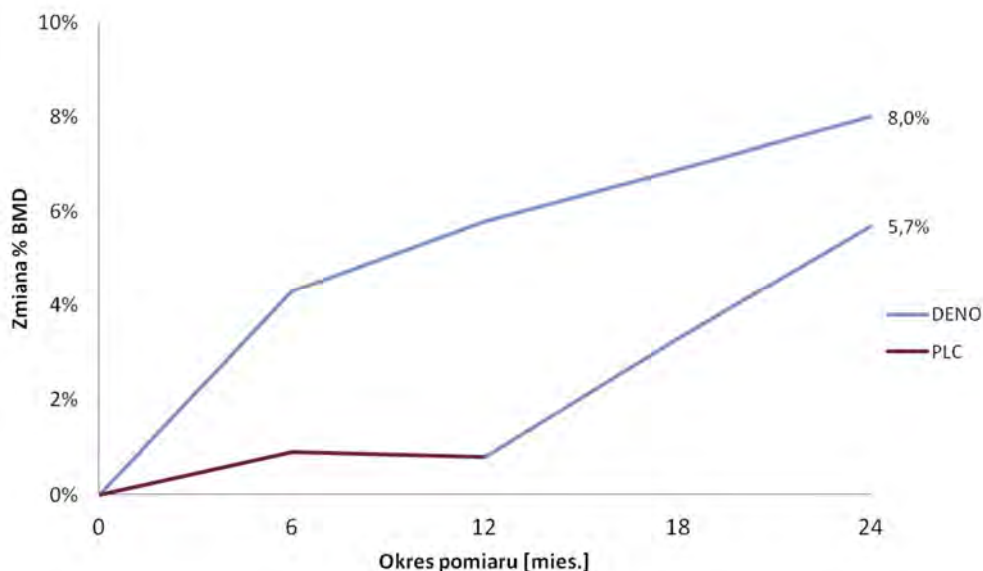
Typ złamania	DENO, n/N (%)		PLC/DENO, n/N (%)	
	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.
Złamania kliniczne	1/120 (<1%)	4/111 (4%)	2/120 (2%)	0/116 (0%)
Osteoporotyczne złamania kliniczne	bd	2/111 (2%)	bd	0/116 (0%)
Nowe złamania kręgowe	0/120 (0%)	0/111 (0%)	1/120 (<1%)	0/116 (0%)
Nietypowe złamania kości udowej	0/120 (0%)	0/111 (0%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)

### Wpływ na gęstość mineralną kości

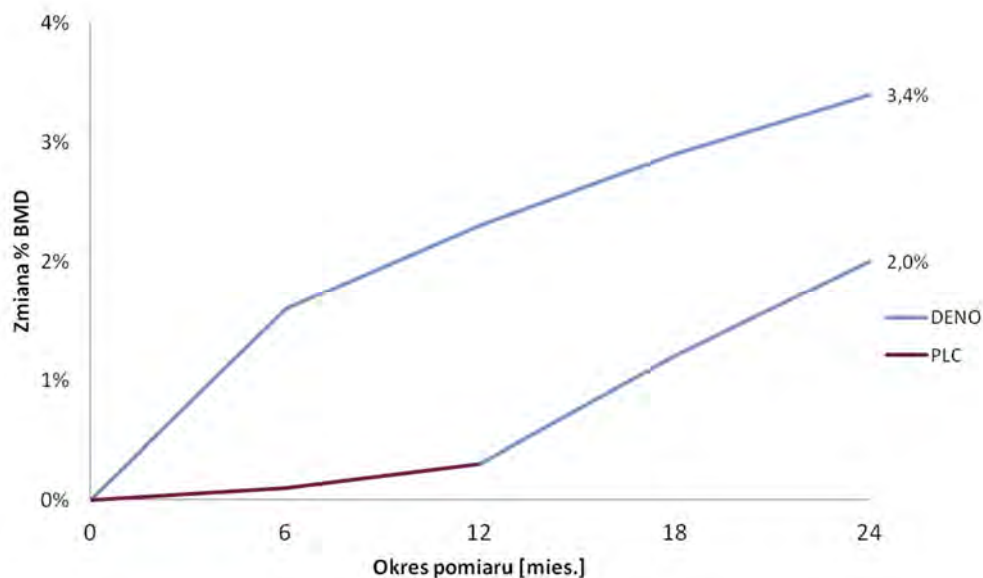
Analiza zmienności w czasie wskaźnika BMD mierzonego w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej, krętarza oraz kości promieniowej wskazuje, że u pacjentów z grupy DENO

obserwowano systematyczny wzrost gęstości mineralnej zarówno w fazie RCT, jak również w fazie przedłużenia badania. W przypadku pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do grupy PLC, rozpoczęcie leczenia DENO (po wcześniejszym stosowaniu PLC) związane było ze znacznym wzrostem wartości wskaźnika BMD (Rysunek 22, Rysunek 23, Rysunek 24, Rysunek 25, Rysunek 26, Aneks: Tabela 83).

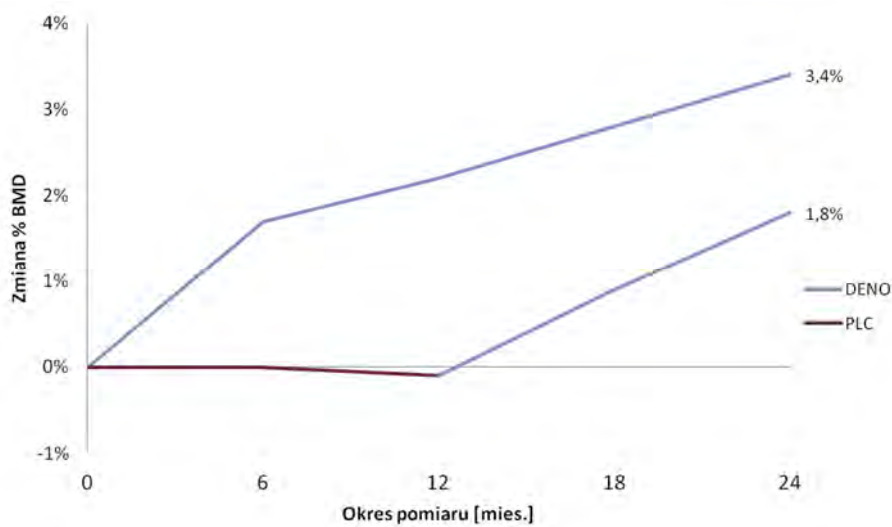
**Rysunek 22.**  
Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia)



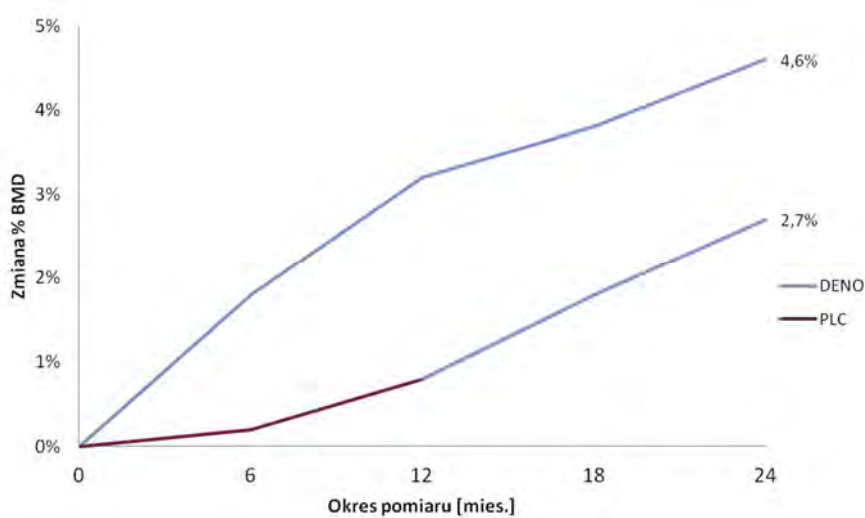
**Rysunek 23.**  
Zmiana BMD w obrębie biodra w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia)



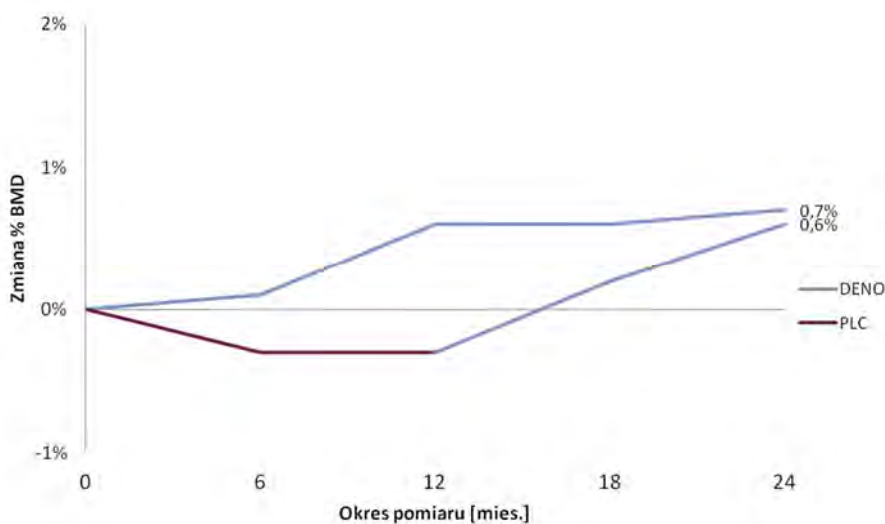
**Rysunek 24.**  
Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia)



**Rysunek 25.**  
Zmiana BMD w obrębie krętarza w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia)



**Rysunek 26.**  
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia)



## Analiza bezpieczeństwa

Zarówno w grupie pacjentów kontynuujących terapię DENO, jak i u pacjentów leczonych DENO po uprzednim stosowaniu PLC, ryzyko AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii oraz AE powodujących zgon, które wystąpiły podczas 12-miesięcznego okresu przedłużenia badania było zbliżone lub niższe niż ryzyko tych zdarzeń raportowanych w fazie randomizowanej. Zbliżone było również ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 29 oraz Tabela 30).

**Tabela 29.**  
Ryzyko działań niepożądanych raportowanych w badaniu ADAMO (faza randomizowana oraz przedłużenia)

Punkt końcowy	DENO, n/N (%)		PLC/DENO, n/N (%)	
	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.
<b>AE ogółem</b>	87/120 (73%)	70/111 (63%)	87/120 (73%)	60/116 (52%)
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	4/120 (3%)	1/111 (<1%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)
<b>SAE ogółem</b>	13/120 (11%)	9/111 (8%) <sup>b</sup>	11/120 (9%)	5/116 (4%) <sup>c</sup>
<b>Zgony z powodu AE</b>	1/120 (<1%)	1/111 (<1%) <sup>d</sup>	1/120 (<1%)	0/116 (0%)
<b>Egzema</b>	2/120 (2%)	0/111 (0%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)
<b>Hipokalcemia</b>	0/120 (0%)	0/111 (0%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)
<b>Infekcje</b>	25/120 (21%)	21/111 (19%)	27/120 (23%)	23/116 (20%)
<b>Infekcje i zarażenia pasożytnicze (SAE)</b>	bd	5/111 (5%)	bd	1/116 (<1%)
<b>Martwica kości szczęki</b>	0/120 (0%)	0/111 (0%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)
<b>Nadwrażliwość<sup>a</sup></b>	3/120 (3%)	2/111 (2%)	3/120 (3%)	2/116 (2%)
<b>Nowotwory złośliwe</b>	4/120 (3%)	1/111 (<1%) <sup>e</sup>	0/120 (0%)	2/116 (2%) <sup>f</sup>
<b>Ostre zapalenie trzustki</b>	1/120 (<1%)	0/111 (0%)	1/120 (<1%)	0/116 (0%)
<b>Powikłania związane ze złamaniami</b>	0/120 (0%)	0/111 (0%)	0/120 (0%)	0/116 (0%)
<b>Zaburzenia naczyń</b>	6/120 (5%)	7/111 (6%)	9/120 (8%)	2/116 (2%)
<b>Zaburzenia serca</b>	7/120 (6%)	2/111 (2%)	4/120 (3%)	2/116 (2%)

Dane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

a) AE prawdopodobnie związane z nadwrażliwością.

b) SAE obejmujące: ból stawów i infekcyjne zapalenie stawów (1 pacjent), migotanie przedsionków i zapalenie płuc (1 pacjent), zwężenie tętnicy szyjnej (1 pacjent), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 pacjent), zapalenie wsierdzia (1 pacjent), rak żołądka z przerzutami do płuc (1 pacjent), zapalenie kostno-stawowe (1 pacjent), odmiedniczkowe zapalenie nerek (1 pacjent), posocznica moczowa (1 pacjent).

c) SAE obejmujące: rak pęcherza moczowego (1 pacjent), bakteryjne zapalenie płuc (1 pacjent), nowotwór złośliwy płuc z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (1 pacjent), rytm węzłowy (1 pacjent), przemijający atak niedokrwienny (1 pacjent).

d) Zgon spowodowany bakteryjnym zapaleniem wsierdzia.

e) Rak żołądka z przerzutami do płuc.

f) Rak pęcherza moczowego oraz nowotwór złośliwy płuc z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Tabela 30.  
Wskaźnik zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat<sup>a</sup>

Punkt końcowy	DENO		PLC/DENO	
	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.	Faza RCT, 12 mies.	Faza przedłużenia, kolejne 12 mies.
AE ogółem	127,8	99,3	128,7	75,8
AE prowadzące do przerwania terapii	3,4	0,9	0	0
SAE ogółem	11,4	8,5	9,6	4,4
Zgony z powodu AE	0,8	0,9	0,8	0
Złamania kliniczne	0,8	3,7	1,7	0
Nietypowe złamania kości udowej	0	0	0	0
Egzema	1,7	0	0	0
Hipokalcemia	0	0	0	0
Infekcje	23,7	20,7	25,0	21,7
Martwica kości szczęki	0	0	0	0
Nadwrażliwość <sup>b</sup>	2,6	1,8	2,6	1,7
Nowotwory złośliwe	3,4	0,9	0	1,7
Ostre zapalenie trzustki	0,8	0	0,8	0
Zaburzenia naczyń	5,1	6,6	7,9	1,7
Zaburzenia serca	5,9	1,8	3,4	1,7

a) Wskaźnik = 100 x liczba pacjentów z ≥1 przypadkiem wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego / całkowity czas ekspozycji

b) AE prawdopodobnie związane z nadwrażliwością.

## Utrata z badania

W fazie randomizowanej badania ADAMO 121 pacjentów przydzielono do grupy DENO, natomiast 121 pacjentów – do grupy PLC. Fazę randomizowaną ukończyło odpowiednio 111 oraz 117 pacjentów, których włączono następnie do fazy przedłużenia badania, w trakcie której u wszystkich chorych stosowano DENO. Przedłużenie badania ukończyło 105 oraz 114 pacjentów, odpowiednio w grupie DENO i PLC/DENO. Przyczyny utraty pacjentów z przedłużenia badania przedstawia Tabela 31.

Tabela 31.  
Utrata pacjentów z fazy przedłużenia badania ADAMO

Przyczyna utraty	DENO 24 mies.	PLC 12 mies. / DENO 12 mies.
Utrata ogółem	6/111 (5%)	3/117 (3%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3/111 (3%)	2/117 (2%)
AE	2/111 (2%) <sup>a</sup>	0/117 (0%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	0/111 (0%)	1/117 (<1%)
Zgon	1/111 (<1%)	0/117 (0%)

a) U jednego z pacjentów AE występowało już w fazie RCT badania.

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania denosumabu (preparaty Prolia® oraz Xgeva®) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronie MHRA poza standardowymi komunikatami bezpieczeństwa zostały udostępnione zestawienia (tzw. *Drug Analysis Prints*) zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia w ramach programu „*Yellow Card Scheme*”. Informacje z zestawień zostały zawarte również w tym dokumencie. Istotnym jest fakt, że agencja MHRA informuje, aby ostrożnie interpretować zaprezentowane dane „*Yellow Card Scheme*” i w związku z tym, aby nie wyciągać z nich wniosków na temat ryzyka wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego. Jest to uwarunkowane tym, że zgromadzone informacje stanowią jedynie wskaźnik potencjalnie mogących wystąpić zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak danych na temat całkowitej liczby pacjentów przyjmujących dany lek oraz z uwagi na sposób zgłaszania zdarzeń niepożądanych (np. jakkolwiek podejrzana dolegliwość zaistniała w okresie przyjmowania leku; nie we wszystkich okolicznościach te dwa zdarzenia są zależne) zaleca się ostrożność przy interpretacji wyników. [112]

Na stronie EMA została natomiast udostępniona europejska baza danych zawierająca informacje na temat zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane we wspomnianej bazie zbierane są przy pomocy systemu *EudraVigilance*, stworzonego do gromadzenia zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych, które służą do oceny korzyści i ryzyka leków w czasie ich opracowywania oraz do monitorowania ich bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. EMA podkreśla, że zgromadzone w bazie informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, dlatego też dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie powinny być interpretowane jako potwierdzenie wywołania obserwowanych działań przez daną substancję czynną lub też potwierdzenie niebezpieczeństwa w przypadku stosowania danego leku. Zatem informacje zgromadzone we wspomnianej bazie, które zaprezentowano w niniejszym dokumencie, w analogiczny sposób jak dane MHRA powinny być interpretowane ze szczególną ostrożnością. [113]

## Prolia®

Na stronie URPL odnaleziono komunikat dla pracowników ochrony zdrowia z 31 stycznia 2013 roku, wydany przez firmę Amgen, dotyczący rzadkich przypadków występowania atypowego złamania kości udowej podczas leczenia produktem Prolia® (DENO). Komunikat ten został opublikowany również przez MHRA w lutym 2013 roku. Wskazano w nim na konieczność zgłaszania przez pacjentów wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. Pacjenci, u których występują tego typu bóle, powinni być diagnozowani pod kątem wystąpienia niecałkowitego złamania kości. U pacjentów stosujących DENO, którzy doświadczyli złamania trzonu kości udowej, powinna zostać zbadana również druga kość udowa. U osób leczonych DENO, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, zaleca się rozważenie przerwania leczenia DENO podczas diagnozowania. [114, 115]

Na stronie MHRA odnaleziono również komunikaty dla pracowników ochrony zdrowia firmy Amgen z dnia 26 sierpnia 2014 roku dotyczące minimalizacji ryzyka związanego z wystąpieniem martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ) oraz hiperkalcemii w związku ze stosowaniem DENO w postaci produktów leczniczych Prolia® i Xgeva®. [116] Agencja MHRA powołując się na komunikaty dla produktów leczniczych Prolia® i Xgeva®, zaleca lekarzom ocenę pacjenta pod względem czynników ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki przed rozpoczęciem leczenia DENO. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka zalecana jest ocena stomatologiczna jak również działania prewencyjne z zakresu stomatologii. Pacjenci powinni być zachęceni przez lekarzy do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej oraz do natychmiastowego zgłaszania takich objawów jak: rozchwianie zębów, ból czy obrzęki. Pacjenci powinni mieć również zapewnione rutynowe przeglądy stomatologiczne. Dodatkowo w przypadku produktu Xgeva® nie powinno się rozpoczynać leczenia u pacjentów z aktywnym stanem dentystycznym lub w obrębie szczęki, które wymagają leczenia chirurgicznego. [117, 118] W celu zapobiegania wystąpieniu hiperkalcemii w związku ze stosowaniem produktów Prolia® i Xgeva® zalecane są następujące działania:

1. Wcześniej występująca hiperkalcemia musi zostać skorygowana przed rozpoczęciem leczenia DENO.
2. Pacjenci powinni przyjmować odpowiednie dawki wapnia oraz witaminy D, w szczególności zalecenie to jest istotne wśród pacjentów z zaburzeniem funkcji nerek.
3. Zalecane jest monitorowanie poziomu stężenia wapnia:
  - przed każdym podaniem DENO,
  - 2 tyg. po podaniu dawki inicjującej pacjentom predysponowanym do hiperkalcemii (np. pacjentom z ciężką niewydolnością nerek, z klirensiem kreatyniny <30ml/min). [117, 118]

Agencja MHRA powołuje się również na komunikat dla pracowników ochrony zdrowia firmy Amgen z dnia 29 czerwca 2015 roku, w którym zawarto informacje na temat nowych przeciwwskazań do stosowania produktu Xgeva® w celu dalszego minimalizowania ryzyka wystąpienia ONJ. Przeciwwskazaniem do stosowania DENO są niezagojone rany po przebytej interwencji chirurgicznej w obrębie jamy ustnej lub po zabiegach chirurgii stomatologicznej. Dodatkowo agencja MHRA



informuje, że w przypadku produktów zawierających DENO (Prolia<sup>®</sup>, Xgeva<sup>®</sup>) w celu minimalizacji ryzyka ONJ zostały wprowadzone karty dla pacjentów przypominające o bezpieczeństwie stosowania DENO i czynnościach, które powinny być podejmowane przez pacjentów oraz lekarzy, aby zapobiegać wystąpieniu ONJ. [119, 120]

Odnaleziono komunikaty, w których Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use, CHMP, EMA*) zaakceptował wprowadzenie zmian do charakterystyki produktu leczniczego Prolia<sup>®</sup>:

- z lipca 2014 roku, dotyczący wprowadzenia informacji o pojawiających się rzadkich przypadkach ONJ (a w przypadku produktu Xgeva<sup>®</sup> częstych przypadkach ONJ), uwarunkowaniach prowadzących do wystąpienia tego zdarzenia oraz minimalizacji ryzyka jego wystąpienia, jak również dotyczące wprowadzenia informacji o uwarunkowaniach prowadzących do wystąpienia hipokaliemii oraz minimalizacji ryzyka jej wystąpienia,
- z kwietnia 2013 roku, dotyczący wprowadzenia informacji o pojawiających się reakcjach anafilaktycznych,
- ze stycznia 2013 roku, dotyczący wprowadzenia ostrzeżenia o rzadkich przypadkach nietypowego złamania kości udowej,
- z października 2012 roku, dotyczący wprowadzenia informacji o przypadkach ciężkiej, objawowej hipokalcemii oraz informacji na temat przeciwwskazań stosowania DENO w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego,
- z marca 2012 roku, dotyczący wprowadzenia informacji o wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, wśród których najczęściej odnotowywano wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy, rumień,
- z marca 2012 roku dotyczący wpływu DENO na rozwój pre- i postnatalny (na podstawie badania przeprowadzonego na małpach). [121, 122]

Na stronie EMA odnaleziono decyzję wydaną w 2013 roku o konieczności zbadania przypadków pojawiania się zapalenia naczyń u pacjentów stosujących produkt Prolia<sup>®</sup>. Doniesienia mają zostać sprawdzone przez współpracujący z EMA komitet PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). [123]

Odnaleziono także informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej zaakceptowane przez FDA:

- z 2014 roku, które zawierały ostrzeżenia o znaczącym ryzyku wystąpienia hiperkalcemii wśród pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) lub u pacjentów dializowanych oraz informacje o przypadkach wystąpienia wśród tych pacjentów znaczącego wzrostu poziomu parathormonu (PTH) w surowicy. Dodatkowo zawierały one ostrzeżenia o możliwości wystąpienia ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i/lub bólu mięśni,
- z 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej,
- z 2012 roku, które zawierały informacje o możliwym wystąpieniu działań niepożądanych u potomstwa kobiet stosujących w ciąży produkt leczniczy Prolia<sup>®</sup>. [124]

Na stronie internetowej producenta leku (Amgen) odnaleziono informacje o zmianach treści ostrzeżeń i środków ostrożności przy stosowaniu produktu leczniczego Prolia®:

- z lipca 2013 roku, dotyczących występowania klinicznie istotnej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej; objawy nadwrażliwości obejmują hipotensję, duszność, ucisk w gardle, obrzęk twarzy i górnych dróg oddechowych; w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej zaleca się rozpoczęcie odpowiedniego leczenia i przerwanie stosowania produktu Prolia®,
- z września 2012 roku, w którym firma Amgen w związku ze stosowaniem preparatu Prolia®, przypomina świadczeniodawcom o ryzyku wystąpienia:
  - pogarszającej się hipokalcemii,
  - ciężkich infekcji, w tym ciężkich infekcji skóry, układu moczowego, ucha oraz zakażeń w obrębie jamy brzusznej,
  - supresji obrotu kostnego, prowadzącej do martwicy kości szczęki (ONJ), powikłań w gojeniu złamań i atypowego złamania kości udowej,
  - działań niepożądanych o charakterze dermatologicznym, w tym zapalenia skóry, wyprysków i wysypki. [125]

### **Xgeva®**

Na stronie URPL znaleziono komunikat z dnia 2 czerwca 2015 roku dla preparatu Xgeva® wydany w celu poinformowania o nowym przeciwwskazaniu dla pacjentów z niezagojonymi ranami po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej, a także w celu poinformowania o zaktualizowanych specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania oraz o wdrożeniu przypominającej karty dla pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (ONJ) podczas leczenia produktem Xgeva®. [126]

Na stronach URPL i MHRA odnaleziono komunikat firmy Amgen, przypominający o ryzyku wystąpienia ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym także zakończonej zgonem) związanej ze stosowaniem DENO w postaci produktu leczniczego Xgeva®. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia DENO i objawiać się podmiotowo i przedmiotowo poprzez zaburzenia świadomości, tężyczkę, drgawki i wydłużenie odstępu QTc. [127, 128]

Firma Amgen w swoim komunikacie z 31 stycznia 2013 roku dotyczącym rzadkich przypadków wystąpienia atypowego złamania kości udowej w trakcie leczenia produktem Prolia® (DENO). wspomina, że leczenie DENO odnosi się również do pacjentów stosujących go w celu zapobiegania złamaniom kostnym u pacjentów dorosłych mających przerzuty guzów litych do kości (preparat Xgeva®). Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego jest zatem takie samo w przypadku pacjentów przyjmujących preparat leczniczy Xgeva®, dlatego też postępowanie z tymi pacjentami jest również takie samo jak w przypadku pacjentów przyjmujących preparat Prolia®. [115]

Odnaleziono informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej dotyczącej produktu Xgeva<sup>®</sup>, zaakceptowane przez FDA:

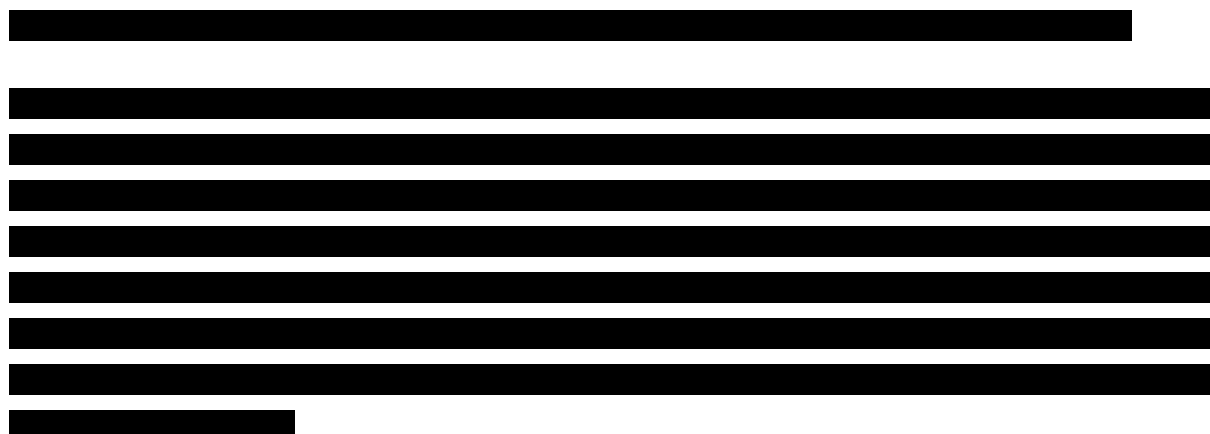
- z 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej,
- w tym samym roku opublikowano ostrzeżenia o doniesieniach dotyczących przypadków atypowego złamania szyjki kości udowej oraz ciężkiej objawowej hipokalcemii, mogącej prowadzić do śmierci; FDA podkreśla także, że Xgeva<sup>®</sup> i Prolia<sup>®</sup> zawierają ten sam składnik aktywny i nie powinny być przyjmowane jednocześnie,
- z 2012 roku, w których zawarto ostrzeżenia przed możliwym wystąpieniem martwicy kości szczęki (ONJ) u pacjentów z przerzutowym rakiem kości,
- dodatkowo odnaleziono informacje o zmianach dotyczących wprowadzenia ostrzeżenia przed uszkodzeniami płodu u kobiet przyjmujących produkt Xgeva<sup>®</sup> w ciąży. [129, 130]

Denosumab (produkt leczniczy Xgeva<sup>®</sup>) znajduje się na liście leków będących pod szczególnym nadzorem, gdyż jest lekiem o nowych właściwościach biologicznych. [131]

Na stronie MHRA znaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 5 września 2015 roku. Do czasu opublikowania zestawienia otrzymano 852 raporty dotyczące łącznie 2 436 zdarzeń niepożądanych oraz 135 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem denosumabu w postaci preparatów leczniczych Prolia<sup>®</sup> i Xgeva<sup>®</sup>. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Aneks, Tabela 86). [132]

Ponadto, na stronie EMA odnaleziono zestawienie 32 710 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących denosumabu, zgłaszanych w 14 955 raportach w systemie EudraVigilance do września 2015 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Aneks, Tabela 87). [133]

Należy jednak pamiętać, że część ww komunikatów obejmuje tylko preparat Xgeva<sup>®</sup>, a powyższe zestawienia dotyczą obu preparatów denosumabu (Prolia<sup>®</sup> oraz Xgeva<sup>®</sup>). Produkt Xgeva<sup>®</sup> jest stosowany w bardziej obciążonej populacji, w większej dawce jednorazowej, w związku z czym nie jest zalecane wnioskowanie o bezpieczeństwie produktu Prolia<sup>®</sup> na podstawie danych obejmujących oba preparaty.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 15 opracowań wtórnych dotyczących oceny DENO vs PLC (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Opracowania wtórne dotyczące DENO w leczeniu osteoporozy**

Przeгляд	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Sutton 2012 [135]</b>	DENO, ALN, PLC	Przeгляд dowodów na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.	12 mies., 24. mies., 36. mies.	5 RCT (1 RCT fazy II i 4 RCT fazy III)	10 245	BMD, nowe złamania kręgosłupa, nowe złamania biodra i pozakręgosłupowe, bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgosłupowych, markery obrotu kostnego	DENO jest skutecznym środkiem terapeutycznym w leczeniu osteoporozy i osteopenii u kobiet po menopauzie. DENO wykazuje nieznamienne statystycznie przewagę nad PLC, ALN pod względem zwiększenia BMD, zmniejszenia poziomu markerów obrotu kostnego i zapobiegania występowania nowych złamań wśród kobiet po menopauzie.
<b>Josse 2013 [136]</b>	DENO, ALN	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO wśród kobiet z pomenopauzalną osteoporozą.	12 mies., 24. mies., 36. mies.	5 RCT	9 884	BMD, markery obrotu kostnego	DENO wykazuje statystycznie istotną przewagę nad ALN pod względem zmniejszenia obrotu kostnego, zwiększenia BMD we wszystkich badanych miejscach przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa stosowanych terapii.
<b>Zhou 2014 [137]<sup>a</sup></b>	DENO, PLC, bisfosfoniary (IBAND, RS)	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO wśród kobiet z pomenopauzalną osteoporozą lub niską BMD.	12 mies., 24. mies., 36. mies.	11 RCT <sup>d</sup>	12 318	Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem, nowotwory, zgony, złamania pozakręgosłupowe	Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pod względem profilu bezpieczeństwa (AE i SAE), występowania nowotworów oraz zgonów w przypadku stosowania DENO w porównaniu z kontrolą (PLC lub bisfosfoniary). Pacjenci przyjmujący DENO w porównaniu do kontroli byli narażeni na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia SAE związanych z zakażeniem. DENO natomiast wykazuje istotną statystycznie przewagę pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań pozakręgosłupowych.
<b>Crandall 2014 [138]<sup>a</sup></b>	DENO, PLC	Ocena skuteczności w prewencji złamań osteoporetycznych	36. mies.	2 RCT <sup>e</sup>	7 853	Nowe złamania (biodra, kręgosłupowe, pozakręgosłupowe)	Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania złamań we wszystkich miejscach, w których dokonywano pomiaru (złamania biodra, kręgosłupowe, pozakręgosłupowe, nowe złamania kręgosłupowe) w przypadku stosowania DENO w porównaniu do PLC.
<b>Anastasilakis 2009 [139]<sup>a</sup></b>	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO	24 mies.	9 (3 w meta-analizie)	10 329 (360 w meta-analizie)	BMD, markery obrotu kostnego, złamania, SAE, ciężkie infekcje, nowotwory, wycofanie z badania z powodu SAE, zgony	DENO wykazuje istotną przewagę nad PLC pod względem zmniejszenia obrotu kostnego oraz zwiększenia BMD. Pod względem redukcji ryzyka złamań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC i ALN. Istnieje konieczność prowadzenia obszerniejszych badań oceniających DENO.

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Bolland 2010 [140]<sup>a</sup></b>	DENO, RYZ, RS ZLN, PLC	Ocena wpływu skutecznej terapii osteoporozy na śmiertelność	≥1 rok	8 (10) <sup>c</sup>	33 090 (analiza I <sup>o</sup> ) 39 549 (analiza II <sup>o</sup> ) <sup>c</sup>	Zgony	Poszczególne leki wykazują zbliżony korzystny wpływ na redukcję ryzyka zgonu (bisfosfoniany, SR, DENO). U starszych i słabych pacjentów z osteoporozą, u których występuje duże ryzyko złamań, redukcja ta wynosi około 10%.
<b>Bridgeman 2011 [141]</b>	DENO, PLC i ALN	Ocena farmakologii klinicznej, właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i tolerancji DENO w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	bd	7 RCT (3 RCT fazy II i 4 RCT fazy III)	bd	Złamania kręgowo-kostnego, BMD, profil bezpieczeństwa	DENO wykazuje znaczącą przewagę nad ALN pod względem zwiększania BMD w biodrze i kości promieniowej. Wykazuje też znaczącą przewagę nad PLC pod względem redukcji liczby złamań kręgowych i zwiększania BMD. DENO jest dobrze tolerowany przez chorych.
<b>Freemantle 2013 [142]<sup>a,b</sup></b>	DENO, ALN, TRD, RS, RLX, ZLN, IBAND (p.o.), RYZ, ETD, bisfosfoniany, PLC	Porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	≥1 rok	33	bd	Nowe złamania kręgowo-pozakręgowo, złamania kliniczne, złamania biodra i nadgarstka	Wszystkie leki oprócz ETD znacząco obniżają ryzyko nowych złamań kręgowych w porównaniu z PLC. ALN, RS i TRD znacząco zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych, a DENO, RYZ i ZLN znacząco obniżają ryzyko złamań pozakręgowych oraz złamań biodra. Analiza MTC wskazała na istotną statystycznie przewagę DENO nad RS, RLX, ALN i RYZ odnośnie zapobiegania nowym złamaniom kręgowym.
<b>Gallacher 2010 [143]</b>	DENO, PTH (TRD), bisfosfoniany, RS, PLC	Ocena wpływu różnych terapii osteoporozy pomenopauzalnej na jakość kości	bd	79	bd	Jakość kości, BMD, mikroarchitektura kości, histomorfometria kości, markery obrotu kości	DENO wykazuje wyraźny, szybki i utrzymujący się wpływ na zahamowanie resorpcji kości, znacząco wyższy niż ALN. Ponadto, w porównaniu z ALN, DENO zmniejsza obrót kostny oraz pozwala uzyskać większy przyrost BMD.
<b>Gauthier 2012 [144]</b>	DENO, ZLN, RLX, PLC	Ocena korzyści i szkód spowodowanych leczeniem pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną	bd	6	bd	Skuteczność: złamania (biodra, kręgowo, pozakręgowo i inne), jakość życia (włączając ból, status funkcjonalny, niezależność), hospitalizacja i opieka długoterminowa, BMD Bezpieczeństwo: zgony, AE, poważne działania niepożądane, wycofanie z badania z powodu AE.	DENO oraz ZLN w porównaniu z PLC zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań (kręgowych, pozakręgowych oraz biodra). RLX zmniejsza częstość występowania złamań kręgowych, ale może być nieskuteczny w zapobieganiu złamaniom biodra i pozakręgowym. Wszystkie leki powodują względny przyrost BMD. Brak różnic w śmiertelności oraz ogólnej częstości działań niepożądanych w stosunku do PLC.
<b>Hopkins 2011 [145]<sup>a</sup></b>	DENO, ALN, ETD, IBAND, RLX, RYZ, RS, TRD, ZLN, PLC	Ocena względnej skuteczności poszczególnych terapii w redukcji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie	bd	30	59 209	Złamania (kręgowo, pozakręgowo, biodra, nadgarstka)	TRD, ZLN i DENO z największym prawdopodobieństwem cechują się najwyższą skutecznością w obniżaniu ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych.

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
<b>Lin 2012 [146]<sup>a</sup></b>	DENO, ALN, PLC	Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii DENO i ALN u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości	1 rok	4	1942	Częstość złamań, BMD, profil bezpieczeństwa	Wykazano przewagę DENO nad ALN pod względem zwiększania BMD. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w redukcji ryzyka złamań oraz w profilu bezpieczeństwa.
<b>Migliore 2013 [147]<sup>b</sup></b>	DENO, ZLN, ALN, RYZ, IBAND, PLC	Ocena skuteczności w prewencji kręgowych złamań osteoporetycznych	≥3 lata	9	31 393	Nowe kliniczne złamania: złamania kręgowe, złamania pozakręgowe, złamania biodra	Pod względem zmniejszania ilości nowych złamań, ZLN z największym prawdopodobieństwem stanowi najlepszą interwencję (52% prawdopodobieństwa), klasyfikując się tuż przed DENO (46% prawdopodobieństwa).
<b>Silva-Fernandez 2013 [148]<sup>a</sup></b>	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa	bd	25	bd	Markery obrotu kostnego, AE, BMD, nowe lub pogarszające się złamania, stosowanie się do zasad terapii, preferencje pacjenta i satysfakcja z leczenia, wytrzymałość k. udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa, jakość życia, histomorfometria i zmiany morfologiczne kości	Terapia DENO powoduje zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych oraz złamań biodra u kobiet z osteoporozą. DENO wykazuje przewagę odnośnie do większego i utrzymującego się wzrostu BMD i redukcji markerów obrotu kostnego w porównaniu do PLC i/lub ALN. Metaanaliza wskazała na podwyższone ryzyko infekcji układu moczowego oraz pojawienia się wyprysków w związku ze stosowaniem DENO.
<b>von Keyserlingk 2011 [39]<sup>a</sup></b>	DENO, PLC	Oszacowanie klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa DENO u kobiet po menopauzie z niską masą kości	bd	4	8864	Ryzyko złamania, poważne działanie niepożądane, poważne ryzyko infekcji, ryzyko wystąpienia nowotworu, wycofanie z badania w związku z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, współczynnik śmiertelności	Stwierdzono przewagę DENO nad PLC pod względem znaczącej redukcji względnego ryzyka wystąpienia złamań. Brak istotnych statystycznie różnic w innych punktach końcowych. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu ryzyka poważnych działań niepożądanych.

ALN – alendronian; ETD – etydronian; IBAND – kwas ibandronowy; RLX – raloksifen; RS – ranelinian strontu; RYZ – ryzedronian; TRD – teryparatyd; ZLN – kwas zoledronowy;

a) Przegląd zawiera metaanalizę.

b) Przegląd zawiera porównanie pośrednie interwencji z wykorzystaniem MTC (ang. *Mixed treatment comparison*).

c) Analiza pierwszorzędowa obejmowała 8 badań, a analiza drugorzędowa 10 badań. Do analizy pierwszorzędowej nie włączono 2 badań ze względu na fakt, że stosowana w nich dawka ALN nie była zgodna z ChPL.



## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

Denosumab w dawce 60 mg podawany raz na 6 miesięcy jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii osteoporozy u mężczyzn oraz u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

W badaniach randomizowanych wykazano, że w populacji kobiet denosumab istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko złamań kręgowych, złamań klinicznych i osteoporotycznych, a także złamań pozakręgowych i biodra. DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa poziom BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a także w obrębie biodra i szyjki kości udowej oraz w obrębie kości promieniowej.

Jedynе dostępne badanie przeprowadzone w całości na populacji mężczyzn wykazało, że DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa poziom BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a także w obrębie biodra i szyjki kości udowej oraz w obrębie kości promieniowej. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i PLC odnośnie do wpływu na ryzyko złamań. Przy czym należy zwrócić uwagę, że badanie to nie było nastawione na analizę odległych efektów terapeutycznych ocenianych poprzez wpływ na redukcję liczby złamań.

Stosowanie denosumabu u kobiet i u mężczyzn wiązało się ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę, przy braku istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie odnotowano również istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, odczynu miejscowego po iniekcji, jak również infekcji.

W badaniach stanowiących kontynuację prób randomizowanych wykazano, że długoterminowe stosowanie denosumabu, wykraczające poza 3-letni horyzont czasowy badań eksperymentalnych, przyczyniało się do dalszej poprawy gęstości mineralnej kości oraz utrzymania niskiej częstości występowania złamań osteoporotycznych, bez wzrostu ryzyka występowania działań niepożądanych niezależnie od płci.

## 10. OGRANICZENIA

1. Nie odnaleziono badań dla populacji, której charakterystyka dokładnie odpowiadałaby populacji docelowej. Tym niemniej zidentyfikowane prace w dużym stopniu pokrywają się z proponowanym zakresem populacji docelowej niniejszej analizie, a ponadto analiza warstwowa wskazuje, że efekty terapeutyczne obserwowane w populacji ogólnej badań są spójne i nie zależą od obecności innych czynników ryzyka. Innymi słowy nie ma podstaw do wskazywania subpopulacji, które odnosiłyby większe (lub mniejsze) korzyści niż te obserwowane w populacji docelowej.
2. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i błędu standardowego lub przedziału ufności, na podstawie których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości  $p$  / przedziału ufności i średniej, związane jest z ryzykiem błędu oszacowania.
3. Dla niektórych punktów końcowych (głównie poziom BMD) w badaniach wyniki prezentowano jedynie w formie graficznej, bez podania wartości liczbowych w treści publikacji. W takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów. Aczkolwiek w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją, zrezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałoby się to ze zbyt dużym ryzykiem błędu odczytu.

## 11. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa denosumabu (Prolia®) stosowanego u pacjentów z osteoporozą – kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, w wieku >55 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania. Przedmiotem oceny było podanie DENO zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię w dawce 60 mg Q6M.

Obecnie w populacji po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami doustnymi (alendronianem lub ryzedronianem) lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania refundowany jest denosumab oraz witamina D wchodząca w skład terapii standardowej. Refundacja denosumabu jest obecnie ograniczona do zaawansowanej osteoporozy u kobiet po 60 roku życia, u których dotychczasowe leczenie bisfosfonianami okazało się nieskuteczne. W celu zwiększenia dostępności pacjentów do drugiej linii leczenia zaproponowano zmianę obecnych kryteriów refundacyjnych dla leku denosumab poprzez poszerzenie wskazania w populacji kobiet oraz dodanie populacji mężczyzn z osteoporozą (Rozdz. 1.1).

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego, kierując się zasadą, że nowy lek należy porównać z preparatem o udowodnionej skuteczności, który aktualnie jest dostępny w Polsce, i który – jako finansowany ze środków publicznych – może zostać zastąpiony przez DENO. Na podstawie przeglądu doniesień naukowych oraz oceny polskich i zagranicznych schematów postępowania stwierdzono, że dla pacjentów w wieku powyżej 55 lat z osteoporozą po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami doustnymi, w polskich warunkach refundacyjnych brak jest aktualnie innej alternatywy terapeutycznej, poza denosumabem (wg ściśle zdefiniowanych, zawężonych kryteriów) oraz leczeniem standardowym, polegającym na suplementacji wapnia oraz witaminy D.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT [59] analizę poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. W ramach przeglądu przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również specyficzne, dotyczące tematyki leczenia pierwotnej osteoporozy. Wyniki wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach APD [1] wykazały, że nie opublikowano dotychczas żadnych badań odpowiadających populacji docelowej. W związku z powyższym, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane (oraz ich przedłużenia) dla populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz mężczyzn z osteoporozą bez względu na wiek, wcześniejsze metody leczenia oraz występowanie wcześniejszych złamań. Poszukiwano natomiast wyników dla subpopulacji zgodnych z populacją docelową lub możliwie jak najbardziej do niej zbliżonych. Pozwoliło to na odnalezienie łącznie 6 badań RCT, w których oceniano denosumab względem placebo w populacji kobiet z osteoporozą oraz 1 badanie RCT w populacji mężczyzn z osteoporozą. We

wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjenci stosowali suplementację wapnia i witaminy D.

Na podstawie analizy wszystkich 7 badań RCT wykazano, że DENO w porównaniu z PLC jest interwencją o udowodnionej skuteczności klinicznej w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka złamań kości, w tym złamań kręgowych, pozakręgowych i złamań biodra. Zaobserwowane różnice pomiędzy DENO i PLC odnośnie do nowych złamań kręgowych oraz pozakręgowych należy uznać za istotne klinicznie ze względu na stosunkowo niską wartość NNT (odpowiednio NNT = 22 [19, 27] oraz NNT = 76 [43; 307]). Siła interwencji DENO odnośnie do redukcji ryzyka złamań biodra wydaje się być mniejsza (NNT = 231 [118; 5121]), co jednak należy tłumaczyć niskim ryzykiem wyjściowym tych zdarzeń. Przy niskim ryzyku wyjściowym wystąpienia danego punktu końcowego, nawet jeśli interwencja kilkakrotnie obniża ryzyko wystąpienia zdarzenia, wartość NNT jest wysoka.

Wyniki analiz w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z podziałem zaproponowanym przez NICE [150, 151] obejmujących pacjentów bez wcześniejszych złamań (DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010), pacjentów ujętych w podgrupie mieszanej, w której takie złamania mogły, ale nie musiały wystąpić (FREEDOM, Nakamura 2012, ADAMO), oraz pacjentów z wcześniejszym złamaniem (DIRECT) były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej.

Badanie ADAMO przeprowadzone na populacji mężczyzn wykazało, że stosowanie DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej. Badanie ADAMO nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do oceny wpływu DENO na ryzyko złamań osteoporotycznych. Tym niemniej uzyskane wyniki odnośnie BMD wskazują, że obserwowana poprawa w zakresie BMD po 12 mies. stosowania DENO u mężczyzn z osteoporozą są podobne do efektów uzyskanych po 12-miesięcznej terapii DENO w populacji kobiet (5,7% vs 6,7% w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 2,4% vs 3,2% w obrębie biodra oraz 2,1% vs 2,7% w obrębie szyjki kości udowej). Można zatem wnioskować, że podobny dla obu płci wpływ DENO na gęstość mineralną kości będzie odpowiadać także podobnym odległym efektom terapeutycznym wyrażonym redukcją ryzyka wystąpienia złamania, które w grupie kobiet leczonych DENO było znamienne niższe niż w grupie pacjentek stosującej PLC.

Na podstawie odnalezionych przedłużeń badań randomizowanych (FREEDOM, DIRECT, ADAMO, McClung 2006) wykazano, że terapia DENO także w długim przedziale czasu powoduje utrzymanie się pozytywnego efektu terapeutycznego. Na podstawie włączonych do analizy prac wykazano, że w 8-letnim okresie stosowania DENO zapewniał stały i systematyczny wzrost BMD, przekładający się na niskie ryzyko wystąpienia złamań w kolejnych latach leczenia. Najświeższe dane dotyczące długoterminowej skuteczności DENO, obejmujące 10-letni horyzont czasowy, opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego, potwierdzają ciągle pozytywny efekt terapeutyczny DENO, przejawiający się dalszym wzrost gęstości mineralnej kości oraz utrzymaniem niskiej częstości występowania złamań. Na podstawie 10-letniej obserwacji kohorty pacjentów z badania FREEDOM stwierdzono, że prowadzona przez ten okres czasu terapia DENO przyczyniła się do zwiększenia wartości BMD w obrębie kręgosłupa i biodra odpowiednio o 22% oraz o 9%, a średnie roczne ryzyko złamań

kręgowych i pozakręgowych wynosiło odpowiednio 1,3% oraz 1,9% w 10 roku stosowania DENO, przy średnim rocznym ryzyku złamań kręgowych i pozakręgowych z 1 roku leczenia w fazie randomizowanej wynoszącym 0,9% oraz 2,6%. [152]

Populacja docelowa jest węższa od populacji ujętej w ocenianych badaniach klinicznych. Niemniej jednak przeprowadzone analizy w podgrupach badania FREEDOM wskazują na korzystne efekty terapeutyczne we wszystkich analizowanych subpopulacjach, gdyż w analizie warstwowej nie wykazano interakcji (Aneks: Rozdz. 15.3.3 oraz Rozdz. 15.7 (publikacje Hadji 2013 oraz McCloskey 2012)). Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną odpowiadają efektom dla populacji docelowej niniejszej analizy.

Wyniki badań randomizowanych, a także ich przedłużenia wskazują, że denosumab jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. W metaanalizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i PLC odnośnie do ogólnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, a ponadto DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę, co prawdopodobnie związane było z mniejszym odsetkiem osób zaprzestających terapię z powodu powikłań osteoporotycznych (złamania). Stosowanie DENO nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia odczynu miejscowego po iniekcji oraz infekcji. Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa oparte o przedłużenia dwóch badań RCT wykazały, że 8-letnie stosowanie DENO nie wpływa na zwiększoną liczbę działań niepożądanych – w 1. roku stosowania DENO wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych ogółem wyniósł 189,5 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, podczas gdy w 8. roku terapii DENO wynosił 100,1 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat. Tendencja ta utrzymuje się także dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji obejmującego 10-letnie stosowanie DENO. [152]

W oparciu o analizy *post hoc* przeprowadzone na podstawie wyników badania FREEDOM wykazano, że DENO jest bezpieczny u pacjentek z zaburzonymi funkcjami nerek. [107] Stosowanie DENO nie zwiększa także ryzyka progresji zwapnienia zastawki aortalnej ani ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną oraz z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. [99]

Wyniki opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w niniejszej analizie. W dwóch najnowszych pracach obejmujących ocenę DENO względem PLC wykazano, że DENO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych [142, 153], a także przyczynia się do wzrostu BMD i redukcji markerów obrotu kostnego. [148] Ponadto, w opracowaniu wtórnym (Migliore 2013) zawierającym porównanie pośrednie z wykorzystaniem analizy MTC (ang. *Mixed treatment comparison*) wykazało, że DENO ma 46% szansę bycia najlepszym w grupie porównywanych substancji (kwas zoledronowy, kwas ibandronowy, alendronian, ryzedronian) pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia złamań kręgowych. [147]

Nie odnaleziono żadnego badania odpowiadającego kryteriom włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej, w którym pacjenci stosowaliby denosumab po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, co

stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Jednakże w trakcie prac nad wstępną analizą kliniczną, przeprowadzoną w ramach analizy problemu decyzyjnego, [1] zidentyfikowano dwa badania porównujące DENO z doustnym kwasem ibandronowym oraz ryzedronianem, przeprowadzone wśród kobiet, które przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania stosowały bisfosfoniany, lecz przerwały tę terapię (nie podano przyczyn przerwania leczenia) lub kontynuowały ją, ale z niskim wskaźnikiem zgodności (*adherence*). Badania te, ze względu na formę podania bisfosfonianu (doustnie), nie zostały zakwalifikowane do analizy klinicznej, gdyż zarówno doustny kwas ibandronowy, jak i doustny ryzedronian nie stanowią opcji terapeutycznej dla pacjentek w analizowanej populacji docelowej (po nieskuteczności doustnych bisfosfonianów). Wyniki obu badań wskazują jednak na przewagę DENO nad kwasem ibandronowym oraz ryzedronianem stosowanymi doustnie pod względem wzrostu BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra oraz szyjki kości udowej (dla porównania DENO z kwasem ibandronowym  $p < 0,001$ , dla porównania DENO z ryzedronianem  $p < 0,0001$ ). [154, 155]

Podsumowując, DENO w dawce 60 mg podawany raz na 6 miesięcy jest lekiem o udowodnionej skuteczności w terapii osteoporozy, a jego stosowanie przyczynia się do zmniejszenia obrotu kostnego oraz zwiększenia gęstości mineralnej kości. Dodatkowo w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną wykazano korzystny wpływ tej formy terapii na redukcję ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych. Profil bezpieczeństwa terapii DENO jest akceptowalny. Wygodna forma podawania leku oraz dawkowanie tylko dwa razy na rok mogą pozytywnie wpływać na poziom współpracy pacjenta z lekarzem w zakresie stosowania się do zasad terapii (*compliance*), co z kolei może zwiększać szansę uzyskania skutecznego działania denosumabu.

## 12. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R.

Tabela 33.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 4.3.1, 4.3.2, 5.1., 15.1	str. 39–40, 44–46, 109–112
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 13–28
opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3	str. 29–36
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 4.3.1, 4.3.2, 5.1., 15.1	str. 39–40, 44–46, 109–112
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	str. 37–39
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	str. 85–88
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 4.2	str. 37–39
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 4.2 Rozdz. 3.1.1	str. 37–39 str. 29–31
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 4.2	str. 37–39
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5	str. 44–49
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 15.1.	str. 109–112
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 44
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 5.2., 15.2.	str. 46–49, 113–120
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6, 15.3, 15.4, 15.5	str. 50–78, 121–163
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	str. 79–84
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Niemczyk-Szechowska P, Krawczuk D, Rup K, Czarnecka M, Szewczyk K, Władysiuk M, Ryś P. (2015) Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. HTA Consulting 2015.
2. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. Dostęp: [http://www.who.int/nutrition/topics/5\\_population\\_nutrient/en/print.html](http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html) (3.10.2013).
3. International Osteoporosis Foundation (IOF). Facts and Statistics. Dostęp: <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>.
4. (2014) International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporosis in men - why change needs to happen. Dostęp: <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report.pdf> (29.10.2015).
5. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E, Misiowski W, Książkiewicz-Orłowska K. (2013) Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *Reumatologia (Medycyna Praktyczna), Wydział specjalne* (1):1–44.
6. Kanis JA. (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* Dostęp: <http://www.cof.org.cn/pdf/2007/1/An%20estimate%20of%20the%20worldwide.pdf>.
7. Anna Sobczuk. (2000) Osteoporoza pomenopauzalna. *Sluzba Zdrowia* nr 18-19. 2000. Dostęp: [http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer\\_wydania=2911&art=5](http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=2911&art=5).
8. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. (2013) Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8(1-2.):
9. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B, Johansson H, Borowy P, Osieleń J. (2009) The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* 20(8):1363–1367.
10. Czerwiński E, Boczoń K, Kumorek A. (2012) Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Medycznych* 3:206–212.
11. Czerwiński E, Amarowicz J, Badurski J., Berwecka M. *Osteoporoza. Problem interdyscyplinarny*. Warszawa 2015.
12. Kazmirowicz M. Budowa i funkcje tkanki kostnej. Dostęp: [http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza\\_3.html](http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza_3.html).
13. Opracowania.pl: Ruch - Układ szkieletowy człowieka. *Biologia*. *Opracowania.pl* Dostęp: [http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad\\_szkieletowy\\_cz%C5%82owieka/](http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad_szkieletowy_cz%C5%82owieka/).
14. Opracowania.pl: Przekrój przez kość długą. Dostęp: [http://static.opracowania.pl/images/187031/przegr%C3%B3j\\_przez\\_ko%C5%9B%C4%87\\_d%C5%82ug%C4%85.jpg](http://static.opracowania.pl/images/187031/przegr%C3%B3j_przez_ko%C5%9B%C4%87_d%C5%82ug%C4%85.jpg).
15. Stetkiewicz T. (2004) Osteoporoza – diagnostyka i terapia. Dostęp: <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
16. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika-Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. VII I Osteoporoza s. 2014*. 2015.
17. Szczeklik A. (2011) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. VII H. Osteoporoza s.1828. *Medycyna Praktyczna*.
18. *Medycyna Praktyczna. Podręcznik Interna. Osteoporoza*. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.17>. (29.10.2015).
19. Czerwiński E. (2012) Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 1(6):95–101.
20. Buczkowski K, Chlabicz S, Horst-Sikorska W, Jaroszyński A, Siebert J, Tałała M, Ignaszak-Szczepaniak M, Kardas P. (2012) Wytyczne Polskiej Grupy Roboczej. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 6(4):153–160.
21. Marciniowska-Suchowierska E, Głuszko P, Badurski J, Czerwiński E, Książkiewicz-Orłowska K, Lorenc R, Marczyński W, Bołanowski M, Jabłoński M. (2015) Leczenie farmakologiczne osteoporozy w Polsce - dostępność, przyczyny braku jego wdrażania. *Postępy Nauk Medycznych* XXVIII(12.):
22. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, i in. (2014) The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 25(5):1439–1443.



23. Lewandowski B, Kita K, Kita J, Jafiszow U, Klimiuk PA, Sierakowski S, Zarzycki W, Domysławska I. Osteoporosis – part 3. Usefulness of biochemical markers of bone remodeling and the perspectives in diagnosis of the osteoporosis. *Nowa Medycyna*.
24. (2012) Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. Dostęp: [http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665\\_Zasady\\_OTR\\_1\\_2012.pdf](http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf).
25. Bogna Drozdowska. (2009) Złamania osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska* 60(6.):
26. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Dostęp: <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
27. Guła Z, Korkosz M. Medycyna Praktyczna: Lekarze pacjentom. Osteoporoza - Choroby reumatyczne. Dostęp: <http://reumatologia.mp.pl/choroby/64948,osteoporoza> (4.4.2016).
28. Lips P, van Schoor NM. (2005) Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16(5):447–455.
29. Madureira M, Ciconelli RM, Pereira RM. (2012) Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. 2012. *Clinics* 67(11):1315–1320.
30. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, McClung MR, i in. (2012) Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 27(3):687–693.
31. Przedklacki J. (2012) Współczesne zasady postępowania w osteoporozie. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* Dostęp: [http://www.wple.net/nefrologia/nef\\_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf](http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf).
32. Marcinowska-Suchowierska E. (2009) Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Postępy Nauk Medycznych* Dostęp: <http://www.pnmedycznych.pl/spnm.php?ktory=460>.
33. ChPL Ostolek (alendronian). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/OSTOLEK\\_70.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/OSTOLEK_70.pdf).
34. (2012) Komunikat dot. występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny - 14.08.2012 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny -nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. Dostęp: <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/kalcytonina.pdf>.
35. ChPL Miacalcic 100 (kalcytonina łososiowa). Dostęp: [http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015\\_01\\_Miacalcic\\_100amp\\_ChPL.pdf](http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015_01_Miacalcic_100amp_ChPL.pdf).
36. ChPL Evista (raloksyfen). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000184/WC500031011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf).
37. (2014) Wytyczne NOGG (Executive Summary). Osteoporosis - clinical guideline for prevention and treatment. Dostęp: [http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG\\_Executive\\_Summary.pdf](http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf).
38. ChPL Preotact (parathormon). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000659/WC500041343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000659/WC500041343.pdf).
39. EMA. Public statement on Preotact (PTH). Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. 2014. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2014/07/WC500169775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/07/WC500169775.pdf) (3.11.2015).
40. ChPL Protelos (ranelinian strontu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000560/WC500045525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf).
41. Vieira HP, Leite IA, Sampaio TMA, Paula J dos A de, Andrade A do N, Abreu LC de, Valenti VE, Goulart FC, Adami F. (2013) Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. *International Archives of Medicine* 6(1):24.
42. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. (2007) Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 82(12):1493–1501.
43. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. (2012) GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 23(1):223–231.
44. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL, DAPS Investigators. (2012) Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 23(1):317–326.
45. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Michalak M, Sewerynek E. (2012) Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications--a study on Polish postmenopausal women. *Ginekol. Pol.* 83(7):511–516.
46. Mikyas Y, Agodoa I, Yurgin N. (2014) A systematic review of osteoporosis medication adherence and osteoporosis-related fracture costs in men. *Appl Health Econ Health Policy* 12(3):267–277.

47. ChPL Prolia (denosumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
48. ChPL Xgeva (denosumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002173/WC500110381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf) (2.11.2015).
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. (Załącznik do obwieszczenia). Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
50. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji denosumabu. 2015. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/29314/Zaakceptowany-przez-Ministra-Zdrowia-Komunikat-w-sprawie-refundacji-denosumabu.-1.pdf](http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0019/29314/Zaakceptowany-przez-Ministra-Zdrowia-Komunikat-w-sprawie-refundacji-denosumabu.-1.pdf) (17.11.2015).
51. ChPL Alfadiol (alfakalcydol). Dostęp: <http://www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=270>.
52. ChPL Devikap (cholekalcyferol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Devikap.pdf>.
53. ChPL Devisol-25 (kalcyfediol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol25\\_krople\\_150mcgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol25_krople_150mcgml.pdf).
54. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf).
55. ChPL Juvit D3 (cholekalcyferol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/JUVIT\\_D\\_3\\_20000.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/JUVIT_D_3_20000.pdf) (2.11.2015).
56. Medycyna praktyczna. Wapń (opis profesjonalny). Medycyna Praktyczna Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=3632](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3632).
57. ChPL Calcilac (węglan wapnia plus cholekalcyferol). Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Calcilac\\_chpl.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Calcilac_chpl.pdf).
58. Ulotka leku. Calperos (Calcii carbonas) - zastosowanie i działanie lecznicze. Dostęp: <http://www.doz.pl/leki/p1822-Calperos>.
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecien 2009. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
60. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
61. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
62. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(6):2149–2157.
63. 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, i in. (2014) Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(7):2599–2607.
64. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Fukunaga M, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, i in. (2015) Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int* 26(2):765–774.
65. Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial in Japanese Patients With Osteoporosis (DIRECT). NCT00680953. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00680953?sect=X4301256> (29.10.2015).
66. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, i in. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361(8):756–765.
67. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. (2011) Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(6):1727–1736.
68. McClung MR, Boonen S, Torring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou C-L, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoek HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. (2012) Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 27(1):211–218.
69. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, Gallagher JC, Feldman RG, Kendler DL, Wang A, Wagman RB, Adami S. (2015) Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 1–8.

70. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, Brown JP, Czerwinski E, Krieg M-A, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster J-Y, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, i in. (2013) The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
71. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg M-A, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster J-Y, Resch H, Ivorra JAR, Roux C, Vittinghoff E, i in. (2012) Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research* 27(3):694–701.
72. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, i in. (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.*
73. Simon JA, Recknor C, Moffett AH, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, McClung MR, Mautalen CA, Ragi-Eis S, Nicholson GC, Muschitz C, Nuti R, Törring O, Wang A, Libanati C. (2012) Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 1.
74. Bolognese MA, Teglbjærg CS, Zanchetta JR, Lippuner K, McClung MR, Brandi ML, Høiseth A, Lakatos P, Moffett AH, Lorenc RS, Wang A, Libanati C. (2013) Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results From the FREEDOM Study. *Journal of Clinical Densitometry* 16(2):147–153.
75. A Study to Evaluate Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. NCT00089791. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089791?term=NCT00089791&rank=1> (28.10.2015).
76. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, i in. (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med.* 354(8):821–831.
77. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA, AMG 162 Bone Loss Study Group. (2007) Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J. Bone Miner. Res.* 22(12):1832–1841.
78. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C. (2008) Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 11(3):351–359.
79. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone Loss Study Group. (2008) Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43(2):222–229.
80. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, San Martin J, McClung MR. (2011) Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96(2):394–402.
81. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. (2013) Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 24(1):227–235.
82. Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Denosumab (AMG 162) in the Treatment of Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. NCT00043186. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00043186?term=NCT00043186&rank=1&sect=X301256#evnt> (28.10.2015).
83. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. (2012) Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International* 23(3):1131–1140.
84. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Response Study of AMG 162 (Denosumab) in Japanese Postmenopausal Osteoporotic Subjects. NCT00306189. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00306189?term=NCT00306189&rank=1> (28.10.2015).
85. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. (2010) Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J. Bone Miner. Res.* 25(8):1886–1894.
86. A Multicenter, Randomized Placebo Controlled Pilot MicroCT Study to Estimate the Effect of Treatment With Denosumab (AMG 162) and Alendronate Sodium in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. NCT00293813. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00293813?term=NCT00293813&rank=1> (29.10.2015).
87. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, i in. (2012) A

- randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(9):3161–3169.
88. Langdahl BL, Tegljbjærg CS, Ho P-R, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, i in. (2015) A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100(4):1335–1342.
  89. Study to Compare the Efficacy and Safety of DenosumAb Versus Placebo in Males With Osteoporosis. NCT00980174. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00980174> (28.10.2015).
  90. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, Kivitz AJ, Fuerst T, Wang H, Austin M, Libanati C. (2010) Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 47(1):131–139.
  91. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. (2011) Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96(4):972–980.
  92. Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho P-R, Wang A, Siris E, Lane J, FREEDOM Fracture-Healing Writing Group, Adachi JD, Bhandari M, de Gregorio L, Gilchrist N, Lyritis G, Möller G, i in. (2012) Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am* 94(23):2113–2119.
  93. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. (2012) Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *Journal of Bone and Mineral Research* 27(7):1480–1486.
  94. McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, Kendler DL, Yuen CK, Brown JP, Stonkus S, Goemaere S, Recknor C, Woodson GC, Bolognese MA, Franek E, Brandi ML, Wang A, Libanati C. (2013) Denosumab Densitometric Changes Assessed by Quantitative Computed Tomography at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry* 16(2):250–256.
  95. Poole KES, Treece GM, Gee AH, Brown JP, McClung MR, Wang A, Libanati C. (2015) Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 30(1):46–54.
  96. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho P-R, Beck Jensen J-E, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB. (2013) Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 28(4):746–752.
  97. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW, i in. (2010) Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J. Bone Miner. Res.* 25(10):2256–2265.
  98. Brown JP, Reid IR, Wagman RB, Kendler D, Miller PD, Jensen J-EB, Bolognese MA, Daizadeh N, Valter I, Zerbin C, Dempster DW. (2014) Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *J. Bone Miner. Res.* 29(9):2051–2056.
  99. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazette L, Anthony MS, Egbuna O, Wang A, Siddhanti SR, Cheung A, Franchimont N, Kiel DP. (2014) RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *Journal of Bone and Mineral Research* 29(2):450–7.
  100. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, Reid IR, Resch H, Siris E, Uebelhart D, Wang A, Weryha G, Cummings SR. (2011) Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 26(3):530–537.
  101. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, Vittinghoff E, Palermo L, Lui L-YL, Wallace RB, Cummings SR, Black DM, Bauer DC, Reid IR. (2013) Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: Results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials: EFFECTS OF ANTIRESORPTIVE THERAPIES ON GLUCOSE METABOLISM. *Journal of Bone and Mineral Research* 28(6):1348–1354.
  102. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, Zapalowski C, Miller PD, Reginster J-Y, Törring O, Kendler DL, Daizadeh NS, Wang A, O'Malley CD, Wagman RB, Libanati C, Lewiecki EM. (2015) Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.*
  103. Silverman S, Viswanathan HN, Yang Y-C, Wang A, Boonen S, Ragi-Eis S, Fardellone P, Gilchrist N, Lips P, Nevitt M, Palacios Gil-Antuñano S, Pavelka K, Revicki D, Simon J, Macarios D, i in. (2011) Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International* 23(4):1361–1369.

104. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Adami S, Rossini M. (2012) Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research* 27(11):2259–2263.
105. Genant HK, Libanati C, Engelke K, Zanchetta JR, Høiseth A, Yuen CK, Stonkus S, Bolognese MA, Franek E, Fuerst T, Radcliffe H-S, McClung MR. (2013) Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone* 56(2):482–488.
106. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, Smith S, Zack DJ, Zhou L, Grauer A, Ferrari S. (2012) Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 23(1):327–337.
107. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang Y, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. (2011) Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *Journal of Bone and Mineral Research* 26(8):1829–1835.
108. Zysset P, Pahr D, Engelke K, Genant HK, McClung MR, Kendler DL, Recknor C, Kinzl M, Schwiedrzik J, Museyko O, Wang A, Libanati C. (2015) Comparison of proximal femur and vertebral body strength improvements in the FREEDOM trial using an alternative finite element methodology. *Bone* 81:122–130.
109. Keaveny T, McClung M, Genant H, Zanchetta J, Kendler D, Brown J, Goemaere S, Recknor C, Brandi M, Eastell R, Kopperdahl D, Engelke K, Fuerst T, Radcliffe H, Libanati C. (2014) Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research* 29(1):158–65.
110. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, Thomas T, Boutroy S, Bogado CE, Bilezikian JP, Seeman E. (2014) Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 59:173–179.
111. Brown JP, Dempster DW, Ding B, Dent-Acosta R, San Martin J, Grauer A, Wagman RB, Zanchetta J. (2011) Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J. Bone Miner. Res.* 26(11):2737–2744.
112. MHRA. Healthcare Professional Information Card. Yellow Card Scheme. Dostęp: [https://yellowcard.mhra.gov.uk/\\_assets/files/Healthcare-Professional-Information-Card.pdf](https://yellowcard.mhra.gov.uk/_assets/files/Healthcare-Professional-Information-Card.pdf).
113. EMA. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Kluczowe informacje. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>.
114. (2013) MHRA. Denosumab 60 mg (Prolia). Rare cases of atypical femoral fracture with long-term use. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-60-mg-prolia>.
115. AMGEN. (2013) Ryzyko wystąpienia atypowego złamania kości udowej u pacjentów leczonych produktem Prolia (denosumab). Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4120/original/PROLIA-komunikat\\_bezpiecze\\_stwa.pdf?1361785021](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4120/original/PROLIA-komunikat_bezpiecze_stwa.pdf?1361785021).
116. MHRA. Denosumab updated recommendations 2014. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-updated-recommendations>.
117. AMGEN. Denosumab 60mg (Prolia): Updated information to minimise the risk of osteonecrosis of the jaw and hypocalcaemia 2014. Dostęp: <https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5473080ae5274a130100004a/con454359.pdf>.
118. AMGEN. Denosumab 120mg (XGEVA): Updated information to minimise the risk of osteonecrosis of the jaw and hypocalcaemia 2014. Dostęp: <https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5473080b40f0b6130e00003e/con454360.pdf>.
119. MHRA. Denosumab (Xgeva, Prolia). Intravenous bisphosphonates: osteonecrosis of the jaw—further measures to minimise risk 2015. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-xgeva-prolia-intravenous-bisphosphonates-osteonecrosis-of-the-jaw-further-measures-to-minimise-risk>.
120. AMGEN. Denosumab (XGEVA) and risk of osteonecrosis of the jaw, new contraindication and introduction of a patient reminder card to minimise the risk. Dostęp: [https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/55ce0c2d40f0b6137100001f/XGEVA\\_DHPC\\_sent\\_29\\_June\\_2015.pdf](https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/55ce0c2d40f0b6137100001f/XGEVA_DHPC_sent_29_June_2015.pdf).
121. EMA. (2015) EMA. Prolia. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 2015. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/001120/WC500107471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001120/WC500107471.pdf).
122. EMA. (2013) Opinions on safety variations EMA/28123/2013. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf).
123. PRAC. Minutes of the meeting on 2-5 September 2013. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/10/WC500152672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/10/WC500152672.pdf).
124. (2014) FDA. Prolia (denosumab). Safety information 2014. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm307218.htm>.

125. AMGEN. (2012) Important drug warning 2012. Dostęp: [http://www.proliahcp.com/pdf/dear\\_healthcare\\_professional\\_letter.pdf](http://www.proliahcp.com/pdf/dear_healthcare_professional_letter.pdf).
126. Komunikat URPL (02.06.015). XGEVA i ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki: nowe przeciwwskazanie i wdrożenie karty przypominającej dla pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/7256/original/komunikat\\_XGEVA.pdf?1434540119](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7256/original/komunikat_XGEVA.pdf?1434540119).
127. AMGEN. (2012) Przypadki objawowej hipokalcemii, w tym przypadki zakończone zgonem, u pacjentów leczonych produktem XGEVA (denosumab) 2012. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3506/original/XGEVA\\_DHCP\\_final.pdf?1345814833](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3506/original/XGEVA_DHCP_final.pdf?1345814833).
128. AMGEN. (2012) Direct Healthcare Communication. Reports of symptomatic hypocalcaemia, including fatal cases reported in patients treated with XGEVA (denosumab). Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesources/con185672.pdf>.
129. (2015) FDA. Xgeva (Denosumab). Safety information. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303740.htm>.
130. (2014) FDA. Xgeva Injection (Denosumab). Safety information. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm343116.htm>.
131. EMA. (2013) List of medicinal products under additional monitoring 2013. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf).
132. MHRA. Drug Analysis Print for Denosumab. 05.09.2015. Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_1587811430981341.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1587811430981341.pdf).
133. EMA. Denosumab. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Wrzesień 2015. Dostęp: [https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+57005](https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+57005) (27.10.2015).
134. Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR) dla preparatu Prolia (denosumab) [DANE POUFNE].
135. Sutton EE, Riche DM. (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 46(7-8):1000–1009.
136. Josse R, Khan A, Ngui D, Shapiro M. (2013) Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 29(3):205–216.
137. Zhou Z, Chen C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G, Cao X, Wang P. (2014) Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 7(5):2113–2122.
138. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, Motala A, Shekelle PG. (2014) Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann. Intern. Med.* 161(10):711–723.
139. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, Terpos E. (2009) Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research* 41(10):721–729.
140. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. (2010) Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *JCEM* 95(3):1174–1181.
141. Bridgeman MB, Pathak R. (2011) Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin Ther* 33(11):1547–1559.
142. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. (2013) Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 24(1):209–217.
143. Gallacher SJ, Dixon T. (2010) Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif. Tissue Int.* 87(6):469–484.
144. Gauthier K. (2012) Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms. CADTH Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0001\\_Osteoporosis\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0001_Osteoporosis_e.pdf).
145. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, Thabane L. (2011) The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12(1):209.
146. Lin T, Wang C, Cai X-Z, Zhao X, Shi M-M, Ying Z-M, Yuan F-Z, Guo C, Yan S-G. (2012) Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 66(4):399–408.

147. Migliore A. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. Dostęp: <http://www.europeanreview.org/article/3443> (15.10.2013).
148. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. (2013) Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 9(1):42–52.
149. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride J-E, Xie F. (2011) Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41(2):178–186.
150. (2011) Wytyczne NICE. Osteoporosis - alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (TA161). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta161/resources/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-strontium-ranelate-and-teriparatide-for-thesecondary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-82598370170821>.
151. (2011) Wytyczne NICE. Osteoporosis - alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (TA160). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta160/resources/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and-strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-82598368491205>.
152. HG Bone. Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. Presentation Number: LB-1157. *ASBMR 2015 Annual Meeting*; 12 października 2015; Seattle. .
153. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. (2013) Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 9(1):42–52.
154. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, Moffett A, Siddhanti S, Ferreira I, Ghelani P, Wagman RB, Hall JW, Bolognese MA, Benhamou C-L. (2013) Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 121(6):1291–1299.
155. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti S, Wagman RB, Brown JP. (2014) Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 58:48–54.
156. Hadji P, Bock O, Resch H, Kraenzlin M, Wang A, Steinle T, Eisen C. (2013) Reduction of fracture risk with denosumab among women with osteoporosis with or without need for treatment according to DVO 2009 guideline. *Osteologie* (22):39–45.
157. A Study in Korean Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab. NCT01457950. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457950?term=NCT01457950&rank=1> (17.11.2015).
158. A Study in Indian Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab. NCT01495000. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01495000?term=NCT01495000&rank=1> (17.11.2015).
159. A Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Assess the Immunogenicity and Safety of Denosumab in Pre-filled Syringe Compared to Vial in Subjects With Low Bone Mineral Density. NCT00515463. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515463?term=%28NCT00515463%29&rank=1> (17.11.2015).
160. A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Denosumab Produced by Two Different Processes in Postmenopausal Women With Osteoporosis. NCT02157948. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02157948?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=1> (6.11.2015).
161. The Treatment of Osteoporosis Using a Combination of Teriparatide (Forteo) and Denosumab. NCT02130973. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130973?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=3> (6.11.2015).
162. Denosumab vs Placebo in Patients With Thalassemia Major and Osteoporosis. NCT02559648. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559648?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=4> (6.11.2015).
163. Denosumab, Teriparatide or Both for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. NCT00926380. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00926380?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=6> (6.11.2015).
164. Safety and Efficacy Study to Evaluate Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis. NCT01732770. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732770?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=7> (6.11.2015).

165. Zoledronic Acid to Maintain Bone Mass After Denosumab Discontinuation. NCT02499237. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499237?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=10> (6.11.2015).
166. Denosumab and Teriparatide Study (DATA-2). NCT02176382. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02176382?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=13> (6.11.2015).
167. Denosumab China Phase III Study. NCT02014467. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014467?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=14> (6.11.2015).
168. Denosumab in Enhancement of Bone Bonding of Hip Prosthesis in Postmenopausal Women. NCT01926158. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926158?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=31> (6.11.2015).
169. China HVT Safety, PK, PD. NCT02135640. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135640?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=30> (6.11.2015).
170. Registrational Study With AMG 785 to Treat Postmenopausal Osteoporosis. NCT01575834. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575834?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=29> (6.11.2015).
171. Phase 2 Study of AMG 785 in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. NCT00896532. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00896532?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=21> (6.11.2015).
172. Effects of Teriparatide or Denosumab on Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis. NCT01753856. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01753856?term=denosumab%2C+teriparatide&type=Intr&rank=5> (13.11.2015).
173. Changes of Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density After Denosumab and/or Teriparatide Treatment in Japanese Osteoporotic Patients. NCT02156960. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02156960?rslt=Without&cond=osteoporosis&intr=denosumab&age=12&rank=22> (6.11.2015).
174. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab Compared With Risedronate in Individuals Taking Glucocorticoids. NCT01575873. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575873?term=denosumab%2C+risedronate&type=Intr&rank=1> (13.11.2015).
175. EMA. Denosumab. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wg grupy działania/płci. Wrzesień 2015. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (27.10.2015).
176. Törring O. (2015) Effects of denosumab on bone density, mass and strength in women with postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 7(3):88–102.
177. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. (2004) A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 19(7):1059–1066.
178. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TLJ, Ke C, Leder BZ, Goessl C. (2009) Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol.* 182(6):2670–2675.
179. Pitale S, Thomas M, Rathi G, Deshmukh V, Kumar P, Reddy S, Shetty N, Kakar A, Babhulkar S, Mody B, Chacko J, Acharya S, Joglekar S, Halbe V, Kravitz BG, i in. (2015) A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of denosumab in Indian postmenopausal women with osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 19(1):148–154.
180. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Editorial Comment. *64(12):805–807.*
181. (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density: Commentary. *Obstet Gynecol Surv* 61(6):384–386.



## 14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Tabele:

Tabela 1.	Populacja wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy.....	12
Tabela 2.	10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego w Polsce wg FRAX w zależności od wieku i wskaźnika T (bez innych czynników ryzyka; BMI 24 kg/m <sup>2</sup> ) [5].....	19
Tabela 3.	Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [5].....	24
Tabela 4.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [47].....	30
Tabela 5.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 6.	Zestawienie analiz dodatkowych do badań.....	46
Tabela 7.	Analiza homogeniczności badań włączonych do analizy DENO vs PLC w populacji kobiet oraz mężczyzn.....	47
Tabela 8.	Populacja pacjentek i pacjentów włączonych do analizy wraz z analizą w podgrupach.....	49
Tabela 9.	Występowanie zgonów dla porównania DENO vs PLC.....	50
Tabela 10.	Występowanie złamań w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC.....	51
Tabela 11.	Gęstość mineralna kości w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC.....	53
Tabela 12.	Występowanie nowych złamań kręgowych – analiza warstwowa wyników badania FREEDOM ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwosteoporotyczne (porównanie DENO vs PLC).....	55
Tabela 13.	Występowanie działań niepożądanych w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC.....	55
Tabela 14.	Wycofanie z badania i przerwanie terapii w populacji kobiet i mężczyzn dla porównania DENO vs PLC.....	57
Tabela 15.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek w momencie włączania do przedłużenia badania FREEDOM.....	59
Tabela 16.	Ryzyko występowania przypadków nowych i pogarszających się złamań (faza randomizowana oraz przedłużenie badania FREEDOM).....	59
Tabela 17.	Częstość zdarzeń niepożądanych w kolejnych latach w przeliczeniu na 100 pacjento-lat – na podstawie badania FREEDOM (grupa DENO).....	64
Tabela 18.	Częstość zdarzeń niepożądanych w kolejnych latach w przeliczeniu na 100 pacjento-lat – na podstawie badania FREEDOM (grupa PLC->DENO).....	64
Tabela 19.	Odsetek pacjentek utraconych z fazy przedłużonej badania FREEDOM.....	65
Tabela 20.	Schemat leczenia w badaniu McClung 2006 - fazie randomizowana oraz przedłużenia.....	66
Tabela 21.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek biorących udział w 4-letnim przedłużeniu badania McClung 2006.....	66
Tabela 22.	Działania niepożądane odnotowywane w przedłużeniu badania McClung 2006 (5–8 rok badania).....	68
Tabela 23.	Utrata pacjentek z przedłużenia badania McClung 2006.....	68
Tabela 24.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w momencie włączania do przedłużenia badania DIRECT.....	69
Tabela 25.	Ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	70
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	73
Tabela 27.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w momencie włączania do przedłużenia badania ADAMO.....	74
Tabela 28.	Ryzyko nowych złamań w populacji w badaniu ADAMO (faza randomizowana i faza przedłużenia).....	74
Tabela 29.	Ryzyko działań niepożądanych raportowanych w badaniu ADAMO (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	77
Tabela 30.	Wskaźnik zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat <sup>a</sup> .....	78

Tabela 31. Utrata pacjentów z fazy przedłużenia badania ADAMO .....	78
Tabela 32. Opracowania wtórne dotyczące DENO w leczeniu osteoporozy .....	86
Tabela 33. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	95
.....	109
.....	110
.....	111
.....	112
Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy .....	113
Tabela 39. Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy .....	115
Tabela 40. Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy.....	116
Tabela 41. Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy .....	117
Tabela 42. Metodyka, utrata z badania, parametry oceniane w badaniu oraz źródła finansowania badań RCT włączonych do analizy .....	119
Tabela 43. Występowanie zgonów – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	121
Tabela 44. Występowanie złamań osteoporotycznych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	122
Tabela 45. Występowanie osteoporotycznych złamań klinicznych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	122
Tabela 46. Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	122
Tabela 47. Występowanie nowych lub pogarszających się złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet) .....	123
Tabela 48. Występowanie klinicznych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	123
Tabela 49. Występowanie wielokrotnych ( $\geq 2$ ) złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	123
Tabela 50. Występowanie złamań pozakręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	124
Tabela 51. Występowanie złamań biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	124
Tabela 52. Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	124
Tabela 53. Zmiana BMD w obrębie biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	125
Tabela 54. Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	126
Tabela 55. Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	126
Tabela 56. Występowanie złamań nadgarstka – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	127
Tabela 57. Występowanie działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	127
Tabela 58. Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet) .....	128
Tabela 59. Występowanie ciężkich działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	128
Tabela 60. Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet) .....	129
Tabela 61. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	129
Tabela 62. Wycofanie z badania ogółem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	129
Tabela 63. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet).....	130
Tabela 64. Występowanie pozostałych działań niepożądanych – szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet) .....	131

Tabela 65.	Występowanie pozostałych ciężkich działań niepożądanych – szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet) .....	141
Tabela 66.	Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	149
Tabela 67.	Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	149
Tabela 68.	Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	150
Tabela 69.	Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	150
Tabela 70.	Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	151
Tabela 71.	Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach) .....	152
Tabela 72.	Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC .....	153
Tabela 73.	Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC .....	153
Tabela 74.	Występowanie zgonów – wyniki z badania ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	154
Tabela 75.	Występowanie złamań – wyniki z badania ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	154
Tabela 76.	Zmiany BMD (%) – wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	155
Tabela 77.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	156
Tabela 78.	Wyniki dotyczące AE w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	156
Tabela 79.	Wyniki dotyczące SAE w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn) .....	158
Tabela 80.	Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze, szyjce kości udowej oraz kości promieniowej względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO (fazy RCT + przedłużenie) .....	159
Tabela 81.	Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (McClung 2006) .....	160
Tabela 82.	Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (DIRECT) .....	162
Tabela 83.	Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO w badaniu ADAMO (faza RCT i faza przedłużenia) .....	163
Tabela 84.	Dodatkowe analizy oparte o badania porównujące DENO vs PLC (FREEDOM, DEFEND, Seeman 2010) .....	191
Tabela 85.	Zestawienie nieopublikowanych i zakończonych badań RCT dotyczących DENO w leczeniu osteoporozy .....	196
Tabela 86.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme” <sup>a</sup> .....	200
Tabela 87.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance .....	201
Tabela 88.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia .....	202

#### Rysunki:

Rysunek 1.	Budowa kości długiej [13, 14] .....	15
Rysunek 2.	Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [17] .....	17
Rysunek 3.	Profilaktyka osteoporozy [5] .....	22
Rysunek 4.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [61] .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

Rysunek 5. Roczne ryzyko występowania nowych złamań kręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 8 lat.....	60
Rysunek 6. Roczne ryzyko występowania złamań kręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 5 lat.....	60
Rysunek 7. Roczne ryzyko występowania złamań pozakręgowych w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 8 lat.....	61
Rysunek 8. Roczne ryzyko występowania złamań pozakręgowymi w fazie randomizowanej oraz przedłużonej badania FREEDOM dla grupy przyjmującej DENO przez 5 lat.....	61
Rysunek 9. Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia).....	62
Rysunek 10. Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia).....	62
Rysunek 11. Zmiana BMD szyjki kości udowej na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia).....	63
Rysunek 12. Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania FREEDOM (faza RCT oraz faza przedłużenia).....	63
Rysunek 13. Zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	67
Rysunek 14. Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	67
Rysunek 15. Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	67
Rysunek 16. Roczne ryzyko nowych i pogarszających się złamań kręgowymi raportowane w badaniu DIRECT (faza randomizowana i przedłużenia).....	70
Rysunek 17. Roczne odsetki pacjentów z nowymi złamaniami kręgowymi (faza randomizowana i przedłużenia).....	71
Rysunek 18. Zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	71
Rysunek 19. Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	72
Rysunek 20. Zmiana BMD szyjki kości udowej na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana oraz przedłużenia).....	72
Rysunek 21. Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania DIRECT (faza randomizowana i przedłużenia).....	72
Rysunek 22. Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia).....	75
Rysunek 23. Zmiana BMD w obrębie biodra w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia).....	75
Rysunek 24. Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia).....	76
Rysunek 25. Zmiana BMD w obrębie krętarza w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia).....	76
Rysunek 26. Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej w badaniu ADAMO (faza randomizowana i przedłużenia).....	76



■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
[REDACTED]		

[REDACTED]

■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	

[REDACTED]

■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■





## 15.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy

W niniejszej analizie przedstawiono tylko wyniki i dane dotyczące ramion będących przedmiotem analizy – PLC oraz DENO w dawce 60 mg. Pozostałe ramiona badań (inne dawki DENO, inne aktywne leczenie) nie zostały przedstawione.

**Tabela 38.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja kobiet</b>		
<b>McClung 2006</b>	1) wiek <80 lat; 2) przebyta menopauza; 3) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -1,8 do -4,0 lub od -1,8 do -3,5 w biodrze lub szyjce kości udowej.	1) wcześniejsza terapia bisfosfonianami w okresie 12 mies. przed badaniem; 2) wcześniejsza terapia fluorkiem w okresie 24 mies. przed badaniem; 3) wcześniejsza terapia tibolonem, parathormonem lub jego pochodnymi, glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi (powyżej dawki będącej ekwiwalentem 5 mg prednizonu dziennie przez >10 dni), glikokortykosteroidami wziewnymi (>2000 µg/dzień przez >10 dni), sterydami anabolicznymi lub testosteronem w okresie 6 mies. przed badaniem; 4) wcześniejsza terapia estrogenami, SERM, kalcytoniną lub kalcytriolem w okresie 3 mies. przed badaniem; 5) nadczynność lub niedoczynność przytarczyc, nadczynność lub niedoczynność tarczycy; 6) hipokalcemia; 7) reumatoidalne zapalenie stawów; 8) choroba Pageta; 9) osteomalacja; 10) klirens kreatyninowy <35 ml/min; 11) zespół złego wchłaniania; 12) przebyte złamanie kości długiej w okresie ostatnich 6 mies.; 13) >1 złamanie kręgosłupa 1 stopnia; 14) złamanie osteoporotyczne w ostatnich 2 latach; 15) brak możliwości prawidłowego pomiaru BMD.
<b>DEFEND</b>	1) kobiety po menopauzie; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -1,0 do -2,5; 3) brak złamań w wywiadzie po 25 r.ż.; 4) kobiety przyjmujące doustne bisfosfoniany przez >3 mies., ale <3 lata mogły zostać włączone do badania po 12-mies. okresie wash-out; 5) możliwość samodzielnego poruszania się.	1) obecna terapia lekami wpływającymi na metabolizm kości (z wyj. wapnia i suplementów wit. D); 2) współistniejące stany zdrowotne (z wyj. niskiej BMD) mogące zmieniać metabolizm kości; 3) wcześniejsza terapia doustnymi bisfosfonianami przez skumulowany okres ≥3 lat; 4) wcześniejsza terapia fluorkiem lub ranelinianem strontu w okresie 5 lat przed badaniem; 5) wcześniejsza terapia PTH lub pochodnymi PTH, steroidami, HTZ, SERM, tibolonem, kalcytoniną lub kalcytriolem w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania.
<b>FREEDOM</b>	1) kobiety w wieku 60–90 lat; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze <-2,5; 3) przebyta menopauza; 4) kobiety przyjmujące doustne bisfosfoniany przez <3 lata mogły zostać włączone do badania po 12-mies. okresie wash-out.	1) współistniejące stany zdrowotne mogące zmieniać metabolizm kości; 2) stosowanie doustnych bisfosfonianów przez >3 lata; 3) stosowanie bisfosfonianów dożylnie, fluorku lub strontu w leczeniu osteoporozy w ciągu ostatnich 5 lat lub parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, HTZ, SERM, tibolonu, kalcytoniny, kalcytriolu w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; 4) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze <-4 lub wcześniejsze poważne złamanie kręgosłupa (albo >2 umiarkowane złamania kręgosłupa); 5) poziom 25-hydroksywitminy D <12 ng/ml.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Seeman 2010</b>	1) kobiety w wieku 50–70 lat; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze od -2,0 do -3,0; 3) możliwość wykonania badania HR-pQCT (XtremeCT) przynajmniej jednego nadgarstka.	1) złamanie z powodu kruchości kości po 50 r.ż.; 2) deformacja kręgosłupa o charakterze od umiarkowanego do ciężkiego; 3) niedobór wit. D: [25(OH)D]<12 ng/mL (30 nmol/L); 4) stany modyfikujące metabolizm kostny; 5) przeciwwskazanie do stosowania alendronianu; 6) uprzednia terapia z użyciem bisfosfonianu podawanego dożylnie, fluoru (oprócz zabiegów stomatologicznych), ranelinianu strontu; 7) terapia z użyciem doustnych bisfosfonianów przez okres w sumie co najmniej 3 mies.; 8) terapia z użyciem doustnych bisfosfonianów przez okres co najmniej 1 mies., w ciągu ostatniego roku; 9) stosowanie bisfosfonianów w okresie 3 mies. po randomizacji; 10) stosowanie PTH lub pochodnej PTH w ciągu ostatniego roku; 11) stosowanie jakichkolwiek leków wpływających na odtwarzanie lub gęstość kości w ciągu 3 mies. po randomizacji.
<b>DIRECT<sup>a</sup></b>	1) pacjenci z osteoporozą: kobiety po menopauzie oraz mężczyźni <sup>a</sup> ; 2) wiek ≥50 lat; 3) 1–4 wcześniejsze złamania kręgosłupa oraz BMD (wskaźnik T) <-1,7 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub <-1,6 w biodrze	1) obecność >2 umiarkowanych złamań kręgowych lub ≥1 złamanie kręgowe w stopniu ciężkim; 2) nadczynność lub niedoczynność przytarczyc; 3) hipokalcemia lub hiperkalcemia; 4) reumatoidalne zapalenie stawów; 5) choroba Pageta; 6) wcześniejsza terapia bisfosfonianami w okresie ponad 3-letnim; jeżeli stosowano bisfosfoniany przez <3 lata to, to pacjent mógł być włączony do badania, jeżeli otrzymał je krócej niż 2 tygodnie lub w ogóle ich nie stosował na 6 mies. przed rozpoczęciem kwalifikacji do badania; 7) stosowanie SERM, kalcytoniny, hormonalnej terapii zastępczej lub teryparatydu w ciągu 6 tyg. przed badaniem; 8) poziom kreatyniny ≥2 mg/dL, poziom AST ≥80IU/L lub ALT ≥90IU/L; 9) inne stany powodujące brak możliwości wzięcia udziału w badaniu.
<b>Nakamura 2012</b>	1) kobiety w wieku ≤80 lat; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa pomiędzy -2,5 a -4,0 lub BMD (wskaźnik T) w biodrze lub w kości udowej pomiędzy -2,5 a -3,5.	1) pacjentki stosujące w okresie ostatniego roku doustne bisfosfoniany, parathormon lub jego pochodne, a także leczone w okresie ostatnich 3 mies. selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych, kalcytoniną, kalcytriol, maksacalcitol, falekalcytriol, alfa-kalcidol; 2) hipokalcemia; 3) obecność >2 umiarkowanych złamań kręgowych (2. stopień w skali Genanta) lub ≥1 złamanie kręgowe w stopniu ciężkim (3 stopień w skali Genanta);
<b>Populacja mężczyzn</b>		
<b>ADAMO</b>	1) Mężczyźni w wieku 30–85 lat; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w obrębie szyjki kości udowej od -3,5 do -2,0 lub wcześniejsze poważne złamanie osteoporotyczne oraz BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w obrębie szyjki kości udowej od -3,5 do -1,0 ; 3) co najmniej 2 kręgi lędźwiowe, 1 kość udowa i 1 przedramię możliwe do oceny w oparciu o metodę DXA.	1) ≥1 ciężkie lub >1 umiarkowane złamanie kręgu widoczne podczas RTG kręgosłupa; 2) jakiegokolwiek złamanie kręgu lub złamanie kliniczne zdiagnozowane w ciągu 6 mies. przed badaniem; 3) choroba wpływająca na metabolizm kości; 4) poziom 25-hydroksywitaminy D <20 ng/ml; 5) wcześniejsza terapia bisfosfonianami przez łączny czas co najmniej 3 mies. w okresie 2 lat przed badaniem lub przez czas ≥1 mies. w okresie 12 mies. przed badaniem lub podczas okresu 3 mies. przed randomizacją; 6) stosowanie sterydów anabolicznych lub testosteronu, gl kokortykosteroidów, kalcytoniny, kalcytriolu, pochodnych wit. D i innych substancji mających wpływ na kości w okresie 3 mies. przed badaniem.

a) DIRECT: W badaniu włączono ≥95% kobiet; z tego powodu całe badanie przypisano i analizowano jako badanie na populacji kobiet.

Tabela 39.  
Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Czas od menopauzy [średnia (SD)]	BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> Odcinek lędźwiowy kręgosłupa [średnia (SD)]	BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> Szyjka kości udowej [średnia (SD)]	BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup> Biodro [średnia (SD)]	Wcześniejsze złamania osteoporotyczne / złamania kręgow (% pacjentów)
<b>Populacja kobiet</b>								
<b>McClung 2006</b>	DENO 60 mg Q6M	47	63,1 (8,1)	15,7 (10,5)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,7)	-1,4 (0,7)	bd
	PLC	46	63,7 (9,1)	13,8 (10,4)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,6)	-1,4 (0,7)	
<b>DEFEND</b>	DENO 60 mg Q6M	166	59,8 (7,4)	10,5 (9,3)	-1,6 (0,4)	bd	bd	bd
	PLC	166	58,9 (7,5)	9,4 (8,4)	-1,7 (0,4)			
<b>FREEDOM</b>	DENO 60 mg Q6M	3902	72,3 (5,2)	24,2 (7,4) <sup>b</sup>	-2,8 (0,7)	-2,15 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,8
	PLC	3906	72,3 (5,2)	24,2 (7,5) <sup>b</sup>	-2,8 (0,7)	-2,17 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,4
<b>Seeman 2010</b>	DENO 60 mg Q6M	83	60,3 (5,9)	13,6 (7,6)	-2,4 (0,4)	bd	-1,4 (0,8)	bd
	PLC	82	60,8 (5,2)	12,8 (6,2)	-2,4 (0,3)	bd	-1,1 (0,7)	
<b>DIRECT</b>	DENO 60 mg Q6M	472 <sup>c</sup>	69,9 (7,36)	bd	-2,78 (0,89)	-2,38 (0,70)	-2,01 (0,79)	bd / 98,7%
	PLC	480 <sup>c</sup>	69,0 (7,67)	bd	-2,73 (0,88)	-2,29 (0,71)	-1,95 (0,73)	bd / 98,1%
<b>Nakamura 2012</b>	DENO 60 mg Q6M	54	65,1 (6,3)	15,6 (6,6)	-3,10 (0,44)	bd	-2,06 (0,63)	bd / 13,0%
	PLC	55	64,6 (7,0)	15,6 (7,5)	-3,02 (0,34)		-1,72 (0,64)	bd / 12,7%
<b>Populacja mężczyzn</b>								
<b>ADAMO</b>	DENO 60 mg Q6M	121	64,9 (10,5)	368,4 (121,0)	-2,0 (1,1)	-1,5 (0,6)	-1,9 (0,6)	19% / 25%
	PLC	121	65,0 (9,1)	356,4 (116,7)	-2,0 (1,0)	-1,4 (0,7)	-1,9 (0,6)	31% / 21%

a) Wartość wskaźnika T (średnia (SD)).

b) W grupie 3891 pacjentek.

c) W badaniu włączono ≥95% kobiet; z tego powodu całe badanie przypisano i analizowano jako badanie na populacji kobiet.

Tabela 40.  
Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
<b>Populacja kobiet</b>						
<b>McClung 2006</b>	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D	24 mies. (+ 24 mies. fazy extension)	48 mies.	5	Pacjentki otrzymywały wapń 1 g/dzień oraz wit. D (400 IU)	W fazie extension pacjenci, którym podawano DENO, albo kontynuowali stosowanie DENO w dawce 60 mg Q6M (grupy: 6, 14 mg Q3M i 14, 60, 100 mg Q6M DENO), albo przerywano interwencję (grupy 30 mg Q3M i 210 mg Q6M), a chorzy przyjmujący PLC nadal otrzymywali PLC.
	PLC + Ca + wit. D			7		
<b>DEFEND</b>	DENO 60 mg s.c. Q6M + Ca + wit. D	24 mies.	24 mies.	20	Pacjentki przyjmowały suplementy wapnia (co najmniej 1000 mg/dzień) i wit. D w dawkach dziennych zależnych od wyjściowego poziomu 25-(OH)D (co najmniej 400 lub 800 IU).	W przypadku gdy wyjściowy poziom 25-(OH)D był <12 ng/ml, pacjentki były wyłączone z badania lub poddawane 2-tyg. terapii uzupełniającej kalcyferolem.
	PLC + Ca + wit. D			23		
<b>FREEDOM</b>	DENO 60 mg s.c. Q6M + Ca + wit. D	36 mies.	36 mies.	472	Wszystkie pacjentki otrzymywały wapń w dawce co najmniej 1000 mg/dzień. Pacjentki, u których poziom 25-(OH)D wynosił 12-20 ng/ml otrzymywały co najmniej 800 IU/dzień wit. D, a jeśli przekraczał 20 ng/ml – co najmniej 400 IU/dzień.	Jeśli poziom BMD w biodrze obniżył się o >7% w ciągu pierwszych 12 mies. lub o ≥10% w czasie całego badania albo wskaźnik T spadł poniżej -4,0, pacjentki były poddawane konsultacji specjalistycznej odnośnie do zastosowania terapii alternatywnej i przerwania uczestnictwa w badaniu. 60 pacjentów z jednego z ośrodków biorących udział w badaniu wykluczono z analizy z powodu braku wiarygodności danych.
	PLC + Ca + wit. D			534		
<b>Seeman 2010</b>	DENO 60 mg s.c. Q6M + Ca + wit. D	12 mies.	12 mies.	13	Pacjentki przyjmowały suplementy wapnia (co najmniej 500 mg/dzień) i wit. D w dawkach dziennych zależnych od wyjściowego poziomu 25-(OH)D (co najmniej 400 lub 800 IU).	X
	PLC + Ca + wit. D			8		
<b>DIRECT</b>	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D	24 mies.	24 mies.	86	Suplementacja wapnia w dawce ≥600 mg oraz witaminy D w dawce 400 IU przez cały okres badania.	Populacja azjatycka (japońska)
	PLC + Ca + wit. D			95		
<b>Nakamura 2012</b>	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D	12 mies.	12 mies.	6	Suplementacja wapnia w dawce ≥600 mg oraz witaminy D w dawce 400 IU przez cały okres badania.	Populacja azjatycka (japońska)
	PLC + Ca + wit. D			5		

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
<b>Populacja mężczyzn</b>						
<b>ADAMO</b>	DENO 60 mg s.c. Q6M + Ca + wit. D	12 mies.	12 mies.	10	Codzienna suplementacja wapnia (≥1000 mg) oraz wit. D (≥800 IU).	x
	PLC + Ca + wit. D			4		

**Tabela 41.**  
Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy

Badanie	Miejsce badania, kraj	Design	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników <sup>a</sup>	Ukrycie kodu random.	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
<b>Populacja kobiet</b>													
<b>McClung 2006</b>	wieloośrodkowe, USA	RCT	II A	Randomizacja przeprowadzona metodą bloków permutowanych (8 bloków)	Brak opisu metody zaślepienia (jedna grupa (ALN) niezaślepiena, 8 grup podwójnie zaślepionych)	tak / nie	tak / nie	bd	bd	tak	mITT <sup>c</sup> / mITT <sup>b</sup>	niejasne	4/5
<b>DEFEND</b>	wieloośrodkowe, międzynarodowe (Ameryka Północna)	RCT	IIA	Brak opisu metody randomizacji	Brak opisu metody podwójnego zaślepienia	tak	tak	bd	bd	tak	mITT <sup>c</sup> / mITT <sup>b</sup>	niejasne	3/5
<b>FREEDOM</b>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	RCT	II A	Randomizacja przy zastosowaniu interaktywnego systemu reagującego na głos	Podwójne zamaskowanie	tak	tak	bd	bd	tak	mITT <sup>c</sup> / mITT <sup>b</sup>	prawidłowe	5/5

Badanie	Miejsce badania, kraj	Design	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników <sup>a</sup>	Ukrycie kodu random.	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
<b>Seeman 2010</b>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	RCT	II A	Randomizacja przy zastosowaniu interaktywnego systemu reagującego na głos	Podwójne zamaskowanie	tak	tak	bd	bd	tak	mITT <sup>c</sup>	niejasne	5/5
<b>DIRECT</b>	wieloośrodkowe, Japonia	RCT	II A	Brak opisu metody randomizacji	Brak opisu metody podwójnego zaślepienia	tak	tak	bd	bd	tak	mITT <sup>e</sup> / mITT <sup>e</sup>	niejasne	3/5
<b>Nakamura 2012</b>	wieloośrodkowe, Japonia	RCT	II A	Brak opisu metody randomizacji	Brak opisu metody podwójnego zaślepienia	tak	tak	bd	bd	tak	mITT <sup>d</sup>	niejasne	3/5
<b>Populacja mężczyzn</b>													
<b>ADAMO</b>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	RCT	IIA	Randomizacja przeprowadzona metodą bloków permutowanych (2 bloki) przy zastosowaniu interaktywnego systemu reagującego na głos (IVRS)	Brak opisu metody podwójnego zaślepienia	tak	tak	Niejasne	Niejasne	tak	mITT <sup>b</sup> / mITT <sup>f</sup>	prawidłowe	4/5

a) Analiza skuteczności / bezpieczeństwa.

b) Zmodyfikowana analiza ITT – do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

c) Zmodyfikowana analiza ITT – do analizy włączono wszystkie randomizowane pacjentki (które przyjęły  $\geq 1$  dawkę badanego leku), u których wykonano co najmniej jeden pomiar densytometryczny (BMD) lub ocenę radiologiczną (złamania kręgosłupa) / obserwację w trakcie badania po wizycie początkowej.

d) Zmodyfikowana analiza ITT dla I-rzędowego punktu końcowego (do analizy włączono wszystkie randomizowane pacjentki (które przyjęły  $\geq 1$  dawkę badanego leku), u których wykonano pomiar początkowy, densytometryczny (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz co najmniej jeden pomiar po wizycie początkowej.

e) Zmodyfikowana analiza ITT – do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, z wyjątkiem tych, u których nie zdiagnozowano osteoporozy w momencie screeningu, nie otrzymali przypisanego leczenia lub nie mieli danych nt skuteczności po pierwszej dawce leku. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

f) Zmodyfikowana analiza ITT – do analizy włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

**Tabela 42.**  
**Metodyka, utrata z badania, parametry oceniane w badaniu oraz źródła finansowania badań RCT włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania (superiority, non-inferiority, equivalence)	Punkty końcowe oceniane w badaniu	Utrata z badania	Źródło finansowania
<b>Populacja kobiet</b>				
<b>McClung 2006</b>	Superiority	Zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	Utrata z badania ogółem: 10% Główne przyczyny utraty z badania (DENO, ALN, PLC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 8%, 2%, 7%;</li> <li>• AE: 2%, 0%, 2%</li> </ul>	Amgen Inc.
<b>DEFEND</b>	Superiority	Zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, kości promieniowej oraz ogółem całego kośćca, zmiana parametrów strukturalnych biodra, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	Utrata z badania ogółem (DENO, PLC): 14%, 13%; Przyczyny utraty z badania (DENO, PLC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 6%, 9%;</li> <li>• Lost to follow-up: 4%, 3%;</li> <li>• AE: 1%, 1%;</li> <li>• Inne: 4%, 0%</li> </ul>	Amgen Inc.
<b>FREEDOM</b>	Superiority	Złamania kręgosłupa, złamania pozakręgowo (złamania związane z obniżoną BMD), złamania biodra, czas do pierwszego nowego złamania pozakręgowego, czas do pierwszego nowego złamania biodra, zmiana BMD, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	Utrata z badania ogółem (DENO, PLC): 16%, 18%	Amgen Inc.
<b>Seeman 2010</b>	Superiority	Zmiana wolumetrycznych i geometrycznych parametrów kości piszczelowej oraz kości promieniowej (BMD istoty zbitnej oraz istoty gąbczastej, grubość istoty zbitnej oraz istoty gąbczastej, liczba beleczek kostnych), zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	Utrata z badania ogółem (DENO, ALN, PLC): 11%, 16%, 10% Przyczyny utraty z badania (DENO, ALN, PLC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 5%, 9%, 5%;</li> <li>• Lost to follow-up: 2%, 4%, 4%;</li> <li>• AE: 1%, 4%, 1%;</li> <li>• Decyzja administracyjna: 1%, 0%, 0%;</li> <li>• Niezgodność z protokołem badania (non-compliance): 1%, 0%, 0%</li> </ul>	Amgen Inc.
<b>DIRECT</b>	Superiority	Nowe lub pogarszające się złamania kręgosłupa, pozakręgowo, zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, kości promieniowej, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	Utrata z badania ogółem (DENO, PLC): 17%; 19%	Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Badanie	Typ badania (superiority, non-inferiority, equivalence)	Punkty końcowe oceniane w badaniu	Utrata z badania	Źródło finansowania
<b>Nakamura 2012</b>	Superiority	Zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, kości promieniowej, złamania kręgosłupa, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, AE	<p>Utrata z badania ogółem (DENO, PLC): 11%, 9%</p> <p>Przyczyny utraty z badania (DENO, PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 4%, 2%</li> <li>• Niespełnienie kryteriów kwalifikacji: 2%, 2%</li> <li>• AE: 5%, 4%</li> <li>• Decyzja badacza: 0%, 2%</li> </ul>	Amgen Inc.
<b>Populacja mężczyzn</b>				
<b>ADAMO</b>	Superiority	Zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej, krętarza oraz kości promieniowej, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego, złamania, AE	<p>Utrata z badania ogółem (DENO, PLC): 8%, 3%;</p> <p>Przyczyny utraty z badania (DENO, PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 3%, &lt;1%;</li> <li>• Dyskwalifikacja z badania: &lt;1%, 2%;</li> <li>• AE: 2%, 0%;</li> <li>• Zgon: &lt;1%, &lt;1%;</li> <li>• Inne: &lt;1%, 0%</li> </ul>	Amgen Inc.



### 15.3. Szczegółowe wyniki badań RCT (kobiety)

We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjenci stosowali suplementację wapnia i witaminy D (BSC, ang. *best standard of care*).

#### 15.3.1. Analiza skuteczności

Tabela 43.

Występowanie zgonów – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	70/3886 (2%) <sup>a</sup>	90/3876 (2%) <sup>a</sup>	0,08	0,78 [0,57; 1,06] <sup>a</sup>	-0,01 [-0,01; 0,001]	NS	W	5/5
	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	62/3886 (2%)	78/3876 (2%)	bd	0,79 [0,57; 1,10]	-0,004 [-0,01; 0,002]	NS	S	
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	3/5
	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/47 (0%)	0/46 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	
<b>McClung 2006</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/47 (0%)	0/46 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	4/5
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/47 (0%)	0/46 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	
<b>DIRECT<sup>a</sup></b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	5/475 (1%)	5/481 (1%)	NS	1,01 [0,30; 3,48]	0,0001 [-0,01; 0,01]	NS	S	3/5

a) Dostępne są dane dla punktu końcowego „AE śmiertelne” (*adverse event – fatal*).

Tabela 44.

Występowanie złamań osteoporotycznych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	312/3902 (8%)	518/3906 (13%)	<0,0001	0,60 [0,53; 0,69]	-0,05 [-0,07; -0,04]	19 [16; 26]	W	5/5

Tabela 45.

Występowanie osteoporotycznych złamań klinicznych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	265/3902 (7%)	373/3906 (10%)	<0,0001	0,71 [0,61; 0,83]	-0,03 [-0,04; -0,02]	37 [26; 65]	W	5/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	2/164 (1%)	7/165 (4%)	bd	0,29 [0,06; 1,36]	-0,03 [-0,07; 0,005]	NS	S	3/5

Tabela 46.

Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	86/3702 (2%)	264/3691 (7%)	<0,0001	0,32 [0,26; 0,41]	-0,05 [-0,06; -0,04]	21 [18; 26]	W	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/55 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	3/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	1/165 (<1%)	bd	0,34 [0,01; 8,17]	0,00 [-0,02; 0,01]	NS	S	3/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	10/472(2%)	41/480 (9%)	<0,0001	0,25 [0,13; 0,49]	-0,06 [-0,09; -0,04]	16 [11; 28]	W	3/5

Tabela 47.

Występowanie nowych lub pogarszających się złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	94/3902 (2%)	285/3906 (7%)	bd	0,33 [0,26; 0,42]	-0,05 [-0,06; -0,04]	21 [8; 26]	W	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/55 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	3/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	17/472(4%)	49/480 (10%)	0,0001	0,35 [0,21; 0,60]	-0,07 [-0,10; -0,03]	16 [11; 30]	W	3/5

Tabela 48.

Występowanie klinicznych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	29/3902 (<1%)	92/3906 (3%)	<0,0001	0,32 [0,21; 0,48]	-0,016 [-0,02; -0,01]	63 [47; 94]	W	5/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	3/5

Tabela 49.

Występowanie wielokrotnych (≥2) złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	23/3702 (<1%)	59/3691 (1%)	<0,001	0,39 [0,24; 0,63]	-0,01 [-0,02; -0,01]	103 [69; 201]	W	5/5

Tabela 50.

Występowanie złamań pozakręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	238/3902 (6%)	293/3906 (8%)	0,0106	0,81 [0,69; 0,96]	-0,01 [-0,03; -0,003]	NNT = 72 [40; 351]	W	5/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	2/164 (1%)	7/165 (4%)	bd	0,29 [0,06; 1,36]	-0,03 [-0,07; 0,005]	NS	S	3/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	19/472(4%)	20/480 (4%)	0,9951	0,97 [0,52; 1,79]	-0,001 [-0,03; 0,02]	NS	S	3/5

Tabela 51.

Występowanie złamań biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	26/3902 (<1%)	43/3906 (1%)	0,0362	0,61 [0,37; 0,98]	-0,004 [-0,01; 0,0002]	231 [118; 5121]	W	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	0/472(0%)	2/480 (<1%)	0,1568	0,20 [0,01; 4,23]	-0,004 [-0,01; 0,003]	NS	S	3/5

Tabela 52.

Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3902	9,34 [9,12; 9,52] <sup>a</sup>	3906	0,56 [0,37; 0,78] <sup>a</sup>	<0,0001	8,78 [8,49; 9,07]	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	54	6,73 [5,71; 7,75] <sup>a</sup>	55	0,46 [0,23; 1,15]	<0,0001	6,27 [5,06; 7,49]	3/5
<b>McClung 2006</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	41	4,6 (3,2)	40	-0,8 (3,2)	<0,001	5,40 [4,01; 6,79]	4/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	41	7,19 (0,62) <sup>b</sup>	34	-1,25 (0,68) <sup>b</sup>	<0,001	8,44 [6,69; 10,19]	
	36 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	38	9,04 (0,74) <sup>b</sup>	30	-1,80 (0,82) <sup>b</sup>	<0,001	10,84 [8,74; 12,94]	

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	39	10,34 (0,96) <sup>b</sup>	29	-2,39 (1,11) <sup>b</sup>	<0,001	12,73 [9,94; 15,52]	
DEFEND	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	163	4,40 (4,2)	163	-0,51 (3,7)	<0,05	4,91 [4,05; 5,77]	3/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	163	6,5 (4,6)	163	-0,6 (4,2)	<0,0001	7,10 [6,14; 8,06]	
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	472	9,1 [8,7; 9,5] <sup>a</sup>	480	0,1 [-0,3; 0,5] <sup>a</sup>	<0,0001	9,00 [8,43; 9,57]	3/5

GRADE – wysoki

a) 95%CI.

b) Błąd standardowy (SE)

Tabela 53.

Zmiana BMD w obrębie biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3902	4,72 (4,64; 4,81)	3906	-1,37 [-1,50; -1,24]	<0,0001	6,07 [5,91; 6,23]	5/5
Nakamura 2012	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	54	3,09 (2,7)	55	-0,61 (2,5)	<0,0001	3,70 [2,72; 4,68]	3/5
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	42	3,6 (2,6)	40	-0,6 (2,5)	<0,001	4,20 [3,10; 5,30]	4/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	41	4,96 (0,40) <sup>b</sup>	35	-1,92 (0,44) <sup>b</sup>	<0,001	6,89 [5,76; 8,01]	
	36 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	37	5,83 (0,54) <sup>b</sup>	30	-2,84 (0,60) <sup>b</sup>	<0,001	8,67 [7,13; 10,21]	
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	39	6,06 (0,56) <sup>b</sup>	29	-3,52 (0,65) <sup>b</sup>	<0,001	9,58 [7,95; 11,21]	
DEFEND	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	163	2,7 (1,8)	163	-0,4 (2,0)	<0,05	3,04 [2,63; 3,45]	3/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	163	3,4 (2,3)	163	-1,1 (2,3)	<0,0001	4,50 [4,00; 5,00]	
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	472	4,6 [4,3; 4,9] <sup>a</sup>	480	-1,1 [-1,4; -0,8] <sup>a</sup>	<0,0001	5,70 [5,28; 6,12]	3/5

GRADE – wysoki

a) 95%CI.

b) Błąd standardowy (SE)

**Tabela 54.**  
Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3902	4,15 (4,03; 4,31)	3906	-1,05 (-1,17; -0,92)	<0,0001	5,20 [5,01; 5,39]	5/5
<b>McClung 2006</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	42	2,1 (3,2)	40	-0,3 (3,2)	<0,001	2,40 [1,01; 3,79]	4/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	163	2,8 (3,26)	163	-0,9 (3,58)	<0,0001	3,70 [2,96; 4,44]	3/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	472	4,0 [3,6; 4,4] <sup>a</sup>	480	-1,1 [-1,5; -0,7] <sup>a</sup>	<0,0001	5,10 [4,53; 5,67]	3/5

GRADE – wysoki

a) 95%CI.

b) Błąd standardowy (SE)

**Tabela 55.**  
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	232	2,2 [1,5; 2,9] <sup>c</sup>	209	-1,2 [-2,0; -0,5] <sup>c</sup>	bd	3,40 [2,37; 4,43]	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	54	0,81 (3,0)	55	-0,54 (3,0)	<0,05	1,35 [0,22; 2,48]	3/5
<b>McClung 2006</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	43	1,3 (3,3)	39	-2,0 (3,1)	<0,001	3,30 [1,91; 4,69]	4/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	41	1,89 (0,51) <sup>d</sup>	34	-2,78 (0,56) <sup>d</sup>	<0,001	4,67 [3,23; 6,11]	
	36 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	39	2,69 (0,55) <sup>d</sup>	29	-3,64 (0,63) <sup>d</sup>	<0,001	6,33 [4,75; 7,92]	
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	38	1,71 (0,65) <sup>d</sup>	28	-4,67 (0,75) <sup>d</sup>	<0,001	6,39 [4,49; 8,28]	
<b>DEFEND</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	156	1,09 (2,96)	156	-0,81 (2,96)	<0,05	1,90 [1,24; 2,56]	3/5
	24 mies.		60 mg Q6M	156	1,4 (3,19)	156	-2,1 (3,19)	<0,0001	3,50 [2,79; 4,21]	
<b>Seeman 2010<sup>a</sup></b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	78	1,12 (2,93) <sup>b</sup>	79	-2,10 (2,88) <sup>b</sup>	<0,001	3,22 [2,31; 4,13]	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	472	0,5 [0,2; 0,8] <sup>c</sup>	480	-1,8 [-2,2; -1,4] <sup>c</sup>	<0,0001	2,30 [1,80; 2,80]	3/5

GRADE – wysoki

a) Analiza wolumetrycznej BMD przy użyciu HR-pQCT (*high resolution peripheral quantitative computed tomography*).

b) Średnia oraz 95%CI odczytano z wykresu, następnie policzono SD na podstawie odczytanych danych.

c) 95%CI.

d) Błąd standardowy (SE).

Tabela 56.

Występowanie złamań nadgarstka – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	90/3902 (3%)	107/3906 (3%)	0,21	0,84 [0,64; 1,11]	-0,004 [-0,01; 0,003]	NS	W	5/5

### 15.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 57.

Występowanie działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3605/3886 (93%)	3607/3876 (93%)	0,91	1,0 [0,98; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	W	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	47/54 (87%)	49/54 (91%)	bd	0,96 [0,84; 1,10]	-0,04 [-0,16; 0,08]	NS	S	3/5
<b>McClung 2006</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	39/47 (82%)	41/46 (89%)	NS	0,93 [0,79; 1,10]	-0,06 [-0,20; 0,08]	NS	W	4/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	156/164 (95%)	157/165 (95%)	1,00	1,00 [0,95; 1,05]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS	W	3/5
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	76/83 (92%)	78/83 (94%)	bd	0,97 [0,89; 1,06]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS	W	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	448/475 (94%)	446/481 (93%)	NS	1,02 [0,98; 1,05]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS	W	3/5

Tabela 58.

Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	24/164 (15%)	20/165 (12%)	0,52	1,21 [0,69; 2,10]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS	S	3/5
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	26/83 (31%)	32/83 (39%)	bd	0,81 [0,53; 1,23]	-0,07 [-0,22; 0,07]	NS	S	5/5

Tabela 59.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	1004/3886 (26%)	972/3876 (25%)	0,61	1,03 [0,95; 1,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	W	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	4/54 (7%)	4/54 (7%)	bd	1,00 [0,26; 3,79]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	S	3/5
<b>McClung 2006</b>	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	5/47 (11%)	5/46 (11%)	bd	0,98 [0,30; 3,16]	-0,002 [-0,13; 0,12]	NS	S	4/5
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	18/164 (11%)	9/165 (5%)	0,074	2,01 [0,93; 4,35]	0,06 [-0,004; 0,11]	NS	S	3/5
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	2/83 (2%)	5/83 (6%)	bd	0,40 [0,08; 2,00]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS	S	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	66/475 (14%)	68/481 (14%)	NS	0,98 [0,72; 1,35]	-0,002 [-0,05; 0,04]	NS	S	3/5



Tabela 60.

Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
DEFEND	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	3/5

Tabela 61.

Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	192/3886 (5%)	202/3876 (5%)	0,55	0,95 [0,78; 1,15]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	W	5/5
DIRECT	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	23/475 (5%)	31/481 (6%)	NS	0,75 [0,44; 1,27]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	S	3/5

Tabela 62.

Wycofanie z badania ogółem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	630/3902 (16%)	700/3906 (18%)	bd	0,90 [0,82; 0,99]	-0,02 [-0,03; -0,001]	NNT = 57 [30; 923]	W	5/5
Nakamura 2012	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	6/56 (11%)	5/57 (9%)	bd	1,22 [0,40; 3,77]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS	S	3/5
McClung 2006	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	6/47 (13%)	8/46 (17%)	bd	0,73 [0,28; 1,95]	-0,05 [-0,19; 0,10]	NS	S	4/5
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	8/47 (17%)	17/46 (37%)	bd	0,46 [0,22; 0,96]	-0,20 [-0,38; -0,02]	NNT = 6 [3; 43]	S	

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	26/166 (16%)	23/166 (14%)	bd	1,13 [0,67; 1,90]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS	S	3/5
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	9/83 (11%)	8/82 (10%)	bd	1,11 [0,45; 2,74]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS	S	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	86/500 (17%)	95/511 (19%)	bd	0,93 [0,71; 1,21]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS	W	3/5

Tabela 63.

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)						
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	93/3886 (2%)	81/3876 (2%)	0,39	1,15 [0,85; 1,54]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS	W	5/5
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3/56 (5%)	2/57 (4%)	bd	1,53 [0,27; 8,79]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS	S	3/5
<b>McClung 2006</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	1/47 (2%)	1/46 (2%)	bd	0,98 [0,06; 15,19]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS	S	4/5
	48 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	1/47 (2%)	2/46 (4%)	bd	0,49 [0,05; 5,21]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS	S	
<b>DEFEND</b>	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	1/164 (<1%)	2/165 (1%)	1,00	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	S	3/5
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	1/83 (1%)	1/83 (1%)	bd	1,00 [0,06; 15,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	S	5/5
<b>DIRECT</b>	24 mies.	ze złamaniami	60 mg Q6M	5/475 (1%)	2/481 (<1%)	NS	2,53 [0,49; 12,98]	0,01 [-0,006; 0,02]	NS	S	3/5

Dane przedstawione poniżej pochodzą z publikacji głównych dla badań włączonych do analizy.

W ramach analizy bezpieczeństwa włączono dane z badań, w których raportowano AE występujące z częstością  $\geq 10\%$  (Seeman 2010, McClung 2006, Nakamura 2012). W innych pozostałych badaniach (DIRECT, FREEDOM, DEFEND) nie podano minimalnej częstości raportowanych AE (chyba, że podano inaczej; Tabela 64).

Tabela 64.

Występowanie pozostałych działań niepożądanych – szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>AE potencjalnie związane z nadwrażliwością</b>										
DIRECT	24	Ze złamania	60 mg Q6M	90/475 (19%)	105/481 (22%)	NS	0,87 [0,68; 1,12]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	S
<b>Atypowe złamanie kości udowej</b>										
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej</b>										
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	6/475 (1%)	3/481 (1%)	NS	2,03 [0,51; 8,05]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	S
<b>Biegunka</b>										
McClung 2006	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/47 (0%)	3/46 (7%)	bd	0,14 [0,01; 2,63]	-0,07 [-0,15; 0,02]	NS	S
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	3/83 (4%)	9/83 (11%)	bd	0,33 [0,09; 1,19]	-0,07 [-0,15; 0,01]	NS	S
METAANALIZA	12	x	60 mg Q6M	3/130 (2%)	12/129 (9%)	0,59	<b>0,28 [0,09; 0,89]</b>	-0,07 [-0,13; -0,01]	<b>NNT = 15 [8; 86]</b>	W
<b>Ból barku</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	17/164 (10%)	10/165 (6%)	0,166	1,71 [0,81; 3,62]	0,04 [-0,02; 0,10]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Ból brzucha</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	2/83 (2%)	3/83 (4%)	bd	<b>0,67 [0,11; 3,89]</b>	-0,01 [-0,06; 0,04]	<b>NS</b>	S
<b>Ból gardła i krtani</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	15/164 (9%)	5/165 (3%)	0,022	<b>3,02 [1,12; 8,11]</b>	0,06 [0,01; 0,11]	<b>NNH = 16 [8; 101]</b>	W
<b>Ból głowy</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	6/54 (11%)	5/54 (9%)	bd	1,20 [0,39; 3,70]	0,02 [-0,10; 0,13]	<b>NS</b>	S
McClung 2006	12	Bez złamań	60 mg Q6M	3/47 (6%)	6/46 (13%)	bd	0,49 [0,13; 1,84]	-0,07 [-0,19; 0,05]	<b>NS</b>	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	26/164 (16%)	19/165 (12%)	0,266	1,38 [0,79; 2,39]	0,04 [-0,03; 0,12]	<b>NS</b>	W
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	6/83 (7%)	9/83 (11%)	bd	0,67 [0,25; 1,79]	-0,04 [-0,12; 0,05]	<b>NS</b>	S
METAANALIZA	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	41/348 (12%)	39/348 (11%)	0,38	<b>RR = 1,05 [0,70; 1,59]</b>	0,01 [-0,04; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>Ból kończyn</b>										
McClung 2006	12	Bez złamań	60 mg Q6M	5/47 (11%)	4/46 (9%)	bd	1,22 [0,35; 4,27]	RD = 0,02 [-0,10; 0,14]	<b>NS</b>	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	24/164 (15%)	20/165 (12%)	0,522	1,21 [0,69; 2,10]	RD = 0,03 [-0,05; 0,10]	<b>NS</b>	S
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	10/83 (12%)	10/83 (12%)	bd	1,00 [0,44; 2,28]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]	<b>NS</b>	S
METAANALIZA	12–24 mies.		60 mg Q6M	39/294 (13%)	34/294 (12%)	0,928	<b>1,15 [0,75; 1,77]</b>	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]	<b>NS</b>	W
<b>Ból pleców</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	8/54 (15%)	4/54 (7%)	bd	2,00 [0,64; 6,25]	RD = 0,07 [-0,04; 0,19]	<b>NS</b>	S
McClung 2006	12	Bez złamań	60 mg Q6M	2/47 (4%)	4/46 (9%)	bd	0,49 [0,09; 2,54]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	<b>NS</b>	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	33/164 (20%)	33/165 (20%)	1,000	1,01 [0,65; 1,55]	RD = 0,00 [-0,09; 0,09]	<b>NS</b>	S
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	10/83 (12%)	10/83 (12%)	bd	1,00 [0,44; 2,28]	RD = 0,00 [-0,10; 0,10]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	53/348 (15%)	51/348 (15%)	0,552	<b>1,04 [0,73; 1,48]</b>	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]	<b>NS</b>	W
<b>Ból w nadbrzuszu</b>										
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	5/83 (6%)	8/83 (10%)	bd	<b>0,63 [0,21; 1,83]</b>	RD = -0,04 [-0,12; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>Bóle stawów</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	4/47 (9%)	11/46 (24%)	bd	0,36 [0,12; 1,04]	RD = -0,15 [-0,30; -0,01]	<b>NNT = 7 [4; 139]</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	41/164 (25%)	42/165 (25%)	1,00	0,98 [0,68; 1,42]	RD = -0,005 [-0,10; 0,09]	<b>NS</b>	S
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	10/83 (12%)	8/83 (10%)	bd	1,25 [0,52; 3,01]	RD = 0,02 [-0,07; 0,12]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	55/294 (19%)	61/294 (21%)	0,163	<b>0,90 [0,65; 1,25]</b>	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	<b>NS</b>	S
<b>Grypa</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	9/47 (19%)	1/46 (2%)	bd	<b>8,81 [1,16; 66,77]</b>	0,17 [0,05; 0,29]	<b>NNH = 5 [3; 20]</b>	W
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	15/164 (9%)	18/165 (11%)	0,714	0,84 [0,44; 1,61]	-0,02 [-0,08; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	14/83 (17%)	15/83 (18%)	bd	0,93 [0,48; 1,81]	-0,01 [-0,13; 0,10]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	38/294 (13%)	34/294 (12%)	0,081	<b>1,19 [0,52; 2,72]<sup>R</sup></b>	0,04 [-0,07; 0,15]	<b>NS</b>	S
<b>Hipokalcemia</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	0/3886 (0%)	3/3876 (<1%)	0,08	0,14 [0,01; 2,76]	-0,001 [-0,002; 0,0002]	<b>NS</b>	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	S
<b>DIRECT<sup>b</sup></b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	2/475 (<1%)	0/481 (0%)	NS	5,06 [0,24; 105,18]	0,004 [-0,003; 0,01]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	2/4525 (<1%)	3/4522 (<1%)	0,254	<b>0,78 [0,19; 3,15]</b>	-0,0002 [-0,001; 0,001]	<b>NS</b>	S
<b>Kontuzja</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	4/54 (7%)	8/54 (15%)	bd	0,50 [0,16; 1,56]	RD = -0,07 [-0,19; 0,04]	<b>NS</b>	S
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	1/47 (2%)	2/46 (4%)	bd	0,49 [0,05; 5,21]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12	x	60 mg Q6M	5/101 (5%)	10/100 (10%)	0,987	<b>0,50 [0,18; 1,39]</b>	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	<b>NS</b>	S
<b>Martwica kości szczęki</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	0/3886 (0%)	0/3876 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Nadciśnienie</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	3/47 (6%)	0/46 (0%)	bd	<b>6,85 [0,36; 129,10]</b>	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	<b>NS</b>	S
<b>Niestrawność</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	3/47 (6%)	3/46 (7%)	bd	0,98 [0,21; 4,60]	-0,001 [-0,10; 0,10]	<b>NS</b>	S
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	5/83 (6%)	7/83 (8%)	bd	0,71 [0,24; 2,16]	-0,02 [-0,10; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12	x	60 mg Q6M	8/130 (6%)	10/129 (8%)	0,746	<b>0,79 [0,32; 1,95]</b>	-0,02 [-0,08; 0,05]	<b>NS</b>	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Nowotwory</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	187/3886 (5%)	166/3876 (4%)	0,31	<b>1,12 [0,92; 1,38]</b>	0,01 [-0,004; 0,01]	<b>NS</b>	W
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	9/475 (2%)	11/481 (2%)	NS	<b>0,83 [0,35; 1,98]</b>	0,004 [-0,02; 0,01]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	196/4361(4%)	177/4357 (4%)	0,505	<b>1,11 [0,91; 1,35]</b>	0,004 [-0,004; 0,013]	<b>NS</b>	S
<b>Nudności</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	4/47 (9%)	2/46 (4%)	bd	<b>1,96 [0,38; 10,17]</b>	0,04 [-0,06; 0,14]	<b>NS</b>	S
<b>Obniżony poziom wapnia w surowicy (&lt;8,0 mg/dL)<sup>b</sup></b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	4/3886 (<1%)	5/3876 (<1%)	bd	<b>0,80 [0,21; 2,97]</b>	-0,0003 [-0,002; 0,001]	<b>NS</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	2/164 (12%)	0/165 (13%)	bd	<b>5,03 [0,24; 103,98]</b>	0,01 [-0,01; 0,03]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	6/4050 (<1%)	5/4041 (<1%)	0,269	<b>1,18 [0,38; 3,67]</b>	0002 [-0,001; 0,002]	<b>NS</b>	S
<b>Odczyn miejscowy po iniekcji</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	33/3886 (<1%)	26/3876 (<1%)	bd	1,27 [0,76; 2,11]	0,002 [-0,002; 0,01]	NS	S
<b>Opóźnione gojenie złamań</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	2/3886(<1%)	4/3876 (<1%)	bd	0,50 [0,09; 2,72]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS	S
<b>Powikłania związane z gojeniem złamań</b>										
<b>FREEDOM<sup>d</sup></b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	0/3886 (0%)	1/3876 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,16]	-0,0003 [-0,001; 0,0005]	NS	S
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>METAANALIZA</b>	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	0/4361(0%)	1/4357 (<1%)	0,665	0,50 [0,05; 5,52]	-0,0002 [-0,001; 0,001]	NS	S
<b>Refluks żołądkowo-przelykowy</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	2/47 (4%)	1/46 (2%)	bd	<b>1,96 [0,18; 20,85]</b>	0,02 [-0,05; 0,09]	<b>NS</b>	S
<b>Upadek<sup>e,f</sup></b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	175/3886 (5%)	219/3876 (6%)	0,02	<b>0,80 [0,66; 0,97]</b>	-0,01 [-0,02; -0,002]	<b>NNT = 88 [48; 588]</b>	W
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	9/54 (17%)	15/54 (28%)	bd	0,60 [0,29; 1,25]	-0,11 [-0,27; 0,04]	<b>NS</b>	S
<b>Wykształcenie przeciwciał przeciw DENO</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	0/3886 (0%)	0/3876 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>DEFEND<sup>g</sup></b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Wyprysk (egzema)</b>										
<b>FREEDOM<sup>e</sup></b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	118/3886 (3%)	65/3876 (2%)	<0,001	<b>1,81 [1,34; 2,44]</b>	0,01 [0,01; 0,02]	<b>NNH = 73 [49; 145]</b>	W
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	4/54 (7%)	5/54 (9%)	NS	0,80 [0,23; 2,82]	-0,02 [-0,12; 0,09]	<b>NS</b>	S
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	70/475 (15%)	81/481 (17%)	NS	0,88 [0,65; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,03]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–36 mies.	x	60 mg Q6M	192/4415 (4%)	151/4411 (3%)	0,002	<b>1,17 [0,63; 2,17]<sup>R</sup></b>	0,002 [-0,03; 0,03]	<b>NS</b>	S



Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Występowanie infekcji</b>										
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	Mieszana	60 mg Q6M	2055/3886 (53%)	2108/3876 (54%)	0,17	0,97 [0,93; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS	W
<b>Nakamura 2012</b>	12 mies.	Mieszana	60 mg Q6M	27/54 (50%)	28/54 (52%)	bd	0,96 [0,67; 1,40]	-0,02 [-0,21; 0,17]	NS	S
<b>Seeman 2010</b>	12 mies.	Bez złamań	60 mg Q6M	45/83 (54%)	46/83 (55%)	bd	0,98 [0,74; 1,29]	-0,01 [-0,16; 0,14]	NS	W
<b>DIRECT</b>	24 mies.	Ze złamaniami	60 mg Q6M	286/475 (60%)	269/481 (60%)	NS	1,08 [0,97; 1,20]	0,04 [-0,02; 0,11]	NS	W
<b>METAANALIZA</b>	12–36 mies.	x	60 mg Q6M	2413/4498 (54%)	2451/4494 (55%)	0,391	<b>0,98 [0,95; 1,02]</b>	-0,01 [-0,03; 0,01]	<b>NS</b>	W
<b>Występowanie infekcji oportunistycznych</b>										
<b>FREEDOM</b>	36 mies.	Mieszana	60 mg Q6M	4/3886 (<1%)	3/3876 (<1%)	bd	<b>1,33 [0,30; 5,94]</b>	0,0003 [-0,001; 0,002]	<b>NS</b>	S
<b>Wysypka</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	2/47 (4%)	0/46 (0%)	bd	4,90 [0,24; 99,28]	0,04 [-0,03; 0,11]	<b>NS</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	14/164 (9%)	5/165 (3%)	0,035	<b>2,82 [1,04; 7,64]</b>	0,06 [0,005; 0,11]	<b>NNH = 18 [9; 202]</b>	W
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	16/211 (8%)	5/211 (2%)	0,732	<b>3,01 [1,17; 7,74]</b>	0,05 [0,01; 0,09]	<b>NNH = 19 [10; 97]</b>	W
<b>Wzdęcia</b>										
<b>FREEDOM<sup>e</sup></b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	84/3886 (2%)	53/3876 (1%)	0,008	<b>1,58 [1,12; 2,22]</b>	0,01 [0,002; 0,01]	<b>NNH = 125 [72; 478]</b>	W
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>METAANALIZA</b>	12–36 mies.	x	60 mg Q6M	84/3940 (2%)	53/3930 (1%)	0,819	<b>1,58 [1,12; 2,21]</b>	0,01 [0,002; 0,01]	<b>NNH = 127 [73; 490]</b>	W

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Zaburzenia przewodu pokarmowego</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	15/54 (28%)	15/54 (28%)	bd	1,00 [0,54; 1,84]	0,00 [-0,17; 0,17]	<b>NS</b>	S
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	11/54 (20%)	11/54 (20%)	bd	<b>1,00 [0,47; 2,11]</b>	0,00 [-0,15; 0,15]	<b>NS</b>	S
<b>Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego</b>										
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	68/475 (14%)	63/481 (13%)	NS	1,09 [0,79; 1,50]	0,01 [-0,03; 0,06]	<b>NS</b>	S
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	16/54 (30%)	20/54 (37%)	bd	<b>0,80 [0,47; 1,37]</b>	RD = -0,07 [-0,25; 0,10]	<b>NS</b>	S
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	11/54 (20%)	11/54 (20%)	bd	<b>1,00 [0,47; 2,11]</b>	RD = 0,00 [-0,15; 0,15]	<b>NS</b>	S
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	7/54 (13%)	10/54 (19%)	bd	0,70 [0,29; 1,70]	-0,06 [-0,19; 0,08]	<b>NS</b>	S
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	5/47 (11%)	0/46 (0%)	bd	10,77 [0,61; 189,39]	0,11 [0,01; 0,20]	<b>NNH = 9 [4; 86]</b>	W
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	18/164 (11%)	17/165 (10%)	0,860	1,07 [0,57; 1,99]	0,01 [-0,06; 0,07]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	23/211 (11%)	17/211 (8%)	0,11	<b>1,35 [0,75; 2,43]</b>	0,03 [-0,03; 0,08]	<b>NS</b>	S
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	3/54 (6%)	8/54 (15%)	bd	0,38 [0,11; 1,34]	-0,09 [-0,21; 0,02]	<b>NS</b>	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	10/47 (21%)	6/46 (13%)	bd	1,63 [0,65; 4,12]	0,08 [-0,07; 0,23]	<b>NS</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	19/164 (12%)	22/165 (13%)	0,739	0,87 [0,49; 1,54]	-0,02 [-0,09; 0,05]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	32/265 (12%)	36/265 (14%)	0,181	<b>0,89 [0,57; 1,39]</b>	-0,02 [-0,07; 0,04]	<b>NS</b>	S
<b>Zakażenie paciorkowcem</b>										
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	1/164 (<1%)	1/165 (<1%)	NS	<b>1,01 [0,06; 15,95]</b>	0,00004 [-0,02; 0,02]	<b>NS</b>	S
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	22/54 (41%)	21/54 (39%)	bd	1,05 [0,66; 1,67]	0,02 [-0,17; 0,20]	<b>NS</b>	S
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	7/47 (15%)	6/46 (13%)	bd	1,14 [0,42; 3,14]	0,02 [-0,12; 0,16]	<b>NS</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	36/164 (22%)	31/165 (19%)	0,496	1,17 [0,76; 1,79]	0,03 [-0,06; 0,12]	<b>NS</b>	W
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	10/83 (12%)	14/83 (17%)	bd	0,71 [0,34; 1,52]	-0,05 [-0,15; 0,06]	<b>NS</b>	S
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	211/475 (44%)	203/481 (42%)	bd	1,05 [0,91; 1,22]	0,02 [-0,04; 0,08]	<b>NS</b>	W
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	286/823 (35%)	275/829 (33%)	0,866	<b>1,05 [0,92; 1,20]</b>	0,02 [-0,03; 0,06]	<b>NS</b>	W
<b>Zapalenie okołostawowe</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	6/54 (11%)	bd	0,17 [0,02; 1,34]	RD = -0,09 [-0,18; -0,001]	<b>NNT = 11 [6; 723]</b>	W
<b>Zapalenie oskrzeli</b>										
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	9/83 (11%)	11/83 (13%)	bd	<b>0,82 [0,36; 1,87]</b>	RD = -0,02 [-0,12; 0,07]	<b>NS</b>	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	47/3886 (1%)	36/3876 (1%)	NS	1,30 [0,85; 2,01]	0,003 [-0,002; 0,01]	NS	S
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>METAANALIZA</b>	12–36 mies.	x	60 mg Q6M	47/3940 (1%)	36/3930 (<1%)	0,895	<b>1,30 [0,85; 1,99]</b>	0,003 [-0,002; 0,01]	<b>NS</b>	S
<b>Zapalenie pęcherza</b>										
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	28/475 (6%)	29/481 (6%)	bd	<b>0,98 [0,59; 1,62]</b>	RD = -0,001 [-0,03; 0,03]	<b>NS</b>	S
<b>Zapalenie zatok przynosowych</b>										
<b>McClung 2006</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	3/47 (6%)	3/46 (7%)	bd	0,98 [0,21; 4,60]	RD = -0,00 [-0,10; 0,10]	<b>NS</b>	S
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	10/164 (6%)	17/165 (10%)	0,228	0,59 [0,28; 1,25]	RD = -0,04 [-0,10; 0,02]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	13/211 (6%)	20/211 (9%)	0,567	<b>0,65 [0,33; 1,27]</b>	RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	<b>NS</b>	S
<b>Zaparcia</b>										
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	18/164 (11%)	8/165 (5%)	0,043	<b>2,26 [1,01; 5,06]</b>	RD = 0,06 [0,003; 0,12]	<b>NNH = 16 [8; 304]</b>	W
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	15/83 (18%)	12/83 (14%)	bd	1,25 [0,62; 2,51]	RD = 0,04 [-0,08; 0,15]	<b>NS</b>	S
<b>METAANALIZA</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	33/247 (13%)	20/248 (8%)	0,272	<b>1,65 [0,98; 2,79]</b>	RD = 0,05 [-0,001; 0,11]	<b>NS</b>	S

R – model losowy (DerSimonian&Laird)

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Przypadki hipoglikemii bezobjawowej.

c) W przypadku badania DIRECT raportowano nowotwory złośliwe lub nieokreślone.

d) Jeden przypadek braku zrostu kości ramiennej w grupie PLC.

e) Raportowane u przynajmniej 2% pacjentów.

f) Ta kategoria nie obejmuje upadków, które miały miejsce w tym samym dniu w którym wystąpiło złamanie kości.

g) U 2 i 3 osób w grupie DENO i PLC zidentyfikowano przeciwciała przeciw DENO, aczkolwiek nie neutralizowały one działania DENO.

W ramach analizy bezpieczeństwa włączono dane z badań, w których raportowano SAE występujące z częstością  $\geq 10\%$  (Seeman 2010, , Nakamura 2012). W innych pozostałych badaniach (DIRECT, FREEDOM, DEFEND, McClung 2006) nie podano minimalnej częstości raportowanych SAE (chyba, że podano inaczej; Tabela 65).

Tabela 65.

Występowanie pozostałych ciężkich działań niepożądanych – szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC (populacja kobiet)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej (SAE)</b>										
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Choroba Meiniere'a (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Choroba naczyń obwodowych (SAE)</b>										
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	31/3886 (1%)	30/3876 (1%)	0,93	1,03 [0,63; 1,70]	0,0002 [-0,004; 0,004]	NS	S
<b>Choroba wieńcowa (SAE)</b>										
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	47/3886 (1%)	39/3876 (1%)	0,41	1,20 [0,79; 1,83]	0,002 [-0,003; 0,01]	NS	S
<b>Gruczolowy rak szyjki macicy (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	0/83 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Hemoroidy (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Hiperglikemia (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	1/83 (1%)	0/83 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,60]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Hipokalcemia (SAE)</b>										
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Kamica żółciowa (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	2/83 (2%)	bd	0,20 [0,01; 4,10]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS	S
<b>Kolka wątrobowa (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	0/83 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	S
<b>Kołatanie serca (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
<b>Krwawienie do stawów (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S
<b>Krwiak podtwardówkowy (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Międzykręgowe wypadnięcie dysku (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S
<b>Migotanie przedsionków (SAE)</b>										
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	29/3886 (<1%)	29/3876 (<1%)	0,98	1,00 [0,60; 1,67]	-0,00002 [-0,004; 0,004]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Niedociśnienie (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
<b>Niedokrwienie jelit (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Niedokrwienne zapalenie okrężnicy (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Niedokrwienny udar mózgu (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
<b>Nowotwory (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	144/3886 (4%)	125/3876 (3%)	0,28	1,15 [0,91; 1,45]	0,005 [-0,003; 0,01]	NS	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	4/164 (2%)	1/165 (1%)	0,215	4,02 [0,45; 35,62]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	S
DIRECT <sup>P</sup>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	7/475 (1%)	10/481 (2%)	NS	0,71 [0,27; 1,85]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	S
METAANALIZA	12–36 mies.	x	60 mg Q6M	156/4579 (3%)	136/4576 (3%)	0,459	1,14 [0,91; 1,43]	0,004 [-0,003; 0,01]	NS	S
<b>Nowotwór piersi (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	0/83 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>METAANALIZA A</b>	12 mies.	x	60 mg Q6M	1/137 (0%)	0/137 (0%)	0,669	2,00 [0,18; 21,76]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	S
<b>Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (SAE)</b>										
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	1/83 (1%)	0/83 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,60]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	S
<b>Polip okrężnicy (SAE)</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>SAE potencjalnie związane z nadwrażliwością</b>										
<b>DIRECT</b>	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Stan splątania (SAE)</b>										
<b>Seeman 2010</b>	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	1/81 (1%)	bd	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	S
<b>Udar serca (SAE)</b>										
<b>FREEDOM</b>	36	Mieszana	60 mg Q6M	56/3886 (1%)	54/3876 (1%)	0,89	1,03 [0,71; 1,50]	0,0005 [-0,005; 0,006]	NS	S
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (SAE)</b>										
<b>Nakamura 2012</b>	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>DEFEND</b>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	2/164 (1%)	1/165 (1%)	0,623	2,01 [0,18; 21,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	S
<b>METAANALIZA A</b>	12–24 mies.	x	60 mg Q6M	2/218 (<1%)	1/219 (<1%)	0,765x	1,67 [0,22; 12,56]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	S



Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Utrata przytomności (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	1/83 (1%)	0/83 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,60]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS	S
<b>Wstrząs mózgu (SAE)</b>										
FREEDOM <sup>d</sup>	36	Mieszana	60 mg Q6M	1/3886 (<1%)	11/3876 (<1%)	0,004	<b>0,09 [0,01; 0,70]</b>	-0,003 [-0,004; -0,001]	<b>NNT = 388 [231; 1203]</b>	W
<b>Wyprysk (egzema, SAE)</b>										
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	0/475 (0%)	0/481 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Występowanie infekcji (SAE)</b>										
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	159/3886 (4%)	133/3876 (3%)	0,14	1,19 [0,95; 1,49]	0,01 [-0,002; 0,02]	NS	W
DEFEND <sup>b</sup>	24	Bez złamań	60 mg Q6M	8/164 (5%)	1/165 (1%)	0,02	8,05 [1,02; 63,63]	0,04 [0,01; 0,08]	<b>NNH = 23 [12; 130]</b>	W
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	5/475 (1%)	7/481 (1%)	NS	0,72 [0,23; 2,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS	S
<b>METAANALIZA</b> <b>A</b>	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	172/4525 (4%)	141/4522 (3%)	0,133	1,22 [0,98; 1,52]	0,01 [-0,001; 0,01]	NS	S
<b>Występowanie infekcji oportunistycznych (SAE)</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	0/165 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Zaburzenia naczyniowe (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
<b>Zaburzenia pracy serca (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Zaburzenia psychiczne (SAE)</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	1/165 (<1%)	1,00	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	S
<b>Zaburzenia ucha i błędnika (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (SAE)</b>										
FREEDOM	36	Mieszana	60 mg Q6M	186/3886 (5%)	178/3876 (5%)	0,74	1,04 [0,85; 1,27]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS	S
DIRECT	24	Ze złamaniami	60 mg Q6M	6/475 (1%)	7/481 (1%)	NS	0,87 [0,29; 2,56]	-0,002 [-0,02; 0,01]	NS	S
METAANALIZ A	24–36 mies.	x	60 mg Q6M	192/4361 (4%)	185/4357 (4%)	0,745	1,04 [0,85; 1,26]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS	S
<b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	2/54 (4%)	bd	0,50 [0,05; 5,35]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	3/164 (2%)	2/165 (1%)	0,685	1,51 [0,26; 8,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS	S
METAANALIZ A	12–24	x	60 mg Q6M	4/218 (2%)	4/219 (2%)	0,465	1,00 [0,25; 3,96]	0,0001 [-0,03; 0,03]	NS	S
<b>Zaburzenia układu nerwowego (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	1/165 (1%)	1,00	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	S
METAANALIZ A	12–24	x	60 mg Q6M	1/218 (<1%)	1/219 (<1%)	0,341	1,00 [0,14; 7,07]	0,00001 [-0,02; 0,02]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (SAE)</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	1/164 (<1%)	1/165 (<1%)	1,00	1,01 [0,06; 15,95]	0,00004 [-0,02; 0,02]	NS	S
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (SAE)</b>										
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	0/164 (0%)	1/165 (<1%)	1,00	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	S
<b>Zaburzenia żołądka i jelit (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S
DEFEND	24	Bez złamań	60 mg Q6M	2/164 (1%)	0/165 (0%)	0,248	5,03 [0,24; 103,98]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	S
METAANALIZ A	12-24	x	60 mg Q6M	2/218 (<1%)	1/219 (<1%)	0,225	1,50 [0,25; 8,92]	0,005 [-0,02; 0,02]	NS	S
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S
<b>Zakażenia HCV (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S
<b>Zaniki pamięci (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	1/81 (1%)	bd	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	S
<b>Zapalenie okrężnicy (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	1/54 (2%)	bd	0,33 [0,01; 8,01]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS	S

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p <sup>a</sup>	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	G
				n/N (%)	n/N (%)					
<b>Zapalenie płuc (SAE)</b>										
Seeman 2010	12	Bez złamań	60 mg Q6M	0/83 (0%)	1/81 (1%)	bd	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS	S
<b>Zapalenie tkanki łącznej (SAE)</b>										
FREEDOM <sup>d</sup>	36	Mieszana	60 mg Q6M	12/3886 (<1%)	1/3876 (<1%)	0,002	<b>11,97 [1,56; 92,00]</b>	0,003 [0,001; 0,005]	<b>NNH = 353 [215; 986]</b>	W
<b>Zator tętnicy mózgowej (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS
<b>Zespół stożka rotatorów (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	1/54 (2%)	0/54 (0%)	bd	3,00 [0,12; 72,05]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS	S
<b>Żylaki (SAE)</b>										
Nakamura 2012	12	Mieszana	60 mg Q6M	0/54 (0%)	0/54 (0%)	bd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	NS

- a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.  
b) W przypadku badania DIRECT raportowano nowotwory złośliwe lub nieokreślone.  
c) W przypadku badania DEFEND zaznaczono, iż to są infekcje leczone w warunkach szpitalnych.  
d) Raportowane u przynajmniej 0,1% pacjentów  
G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

### 15.3.3. Analiza w podgrupach

Tabela 66.  
Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	Okres obserwacji [mies.]	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]			
			n/N (%)	n/N (%)								
Pacjentki w wieku <75 lat	36 mies.	60 mg Q6M	50/2547 (2%)	166/2545 (7%)	<0,0001	0,4822	0,30 [0,22; 0,41]	-0,05 [-0,06; -0,03]	22 [18; 29]			
Pacjentki w wieku ≥75 lat			36/1155 (3%)	98/1146 (9%)	<0,0001					0,36 [0,25; 0,53]	-0,05 [-0,07; -0,04]	19 [14; 29]
<b>BMI &lt;25</b>	36 mies.	60 mg Q6M	33/1626 (2,0%)	117/1605 (7%)	bd	0,2909	0,28 [0,19; 0,41]	-0,05 [-0,07; -0,04]	20 [15; 27]			
<b>BMI 25–30</b>			41/1462 (3%)	104/1492 (7%)	bd					0,40 [0,28; 0,57]	-0,04 [-0,06; -0,03]	24 [18; 39]
<b>BMI ≥30</b>			11/599 (2%)	42/575 (7%)	bd					0,26 [0,13; 0,49]	-0,05 [-0,08; -0,03]	19 [13; 33]
<b>Klirens kreatyniny &lt;60 mL/min</b>	36 mies.	60 mg Q6M	39/1363 (3%)	95/1342 (7%)	bd	0,1315	0,41 [0,28; 0,58]	-0,04 [-0,06; -0,03]	25 [18; 39]			
<b>Klirens kreatyniny ≥60 mL/min</b>			47/2337 (2%)	169/2346 (7%)	bd					0,28 [0,20; 0,38]	-0,05 [-0,06; -0,04]	20 [16; 25]

Tabela 67.  
Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	Okres obserwacji [mies.]	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)					
Pacjentki w wieku <75 lat	36 mies.	60 mg Q6M	150/2667 (6%)	191/2670 (7%)	0,0207	0,6421	0,79 [0,64; 0,97]	-0,02 [-0,03; -0,002]	NNT = 66 [36; 460]
Pacjentki w wieku ≥75 lat			88/1235 (7%)	102/1236 (8%)	0,2411				

Podgrupa	Okres obserwacji [mies.]	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)					
BMI <25	36 mies.	60 mg Q6M	98/1703 (6%)	153/1698 (10%)	bd	0,0134	0,64 [0,50; 0,82]	-0,03 [-0,05; -0,02]	NNT = 31 [20; 67]
BMI 25–30			100/1556 (7%)	102/1577 (7%)	bd		0,99 [0,76; 1,30]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	NS
BMI ≥30			40/627 (7%)	34/610 (6%)	bd		1,14 [0,73; 1,78]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS

Tabela 68.  
Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	Okres obserwacji [mies.]	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Pacjentki w wieku <75 lat	36 mies.	60 mg Q6M	16/2674 (<1%)	17/2672 (<1%)	bd	0,94 [0,48; 1,86]	0,00 [-0,005; 0,004]	NS
Pacjentki w wieku ≥75 lat			10/1228 (<1%)	26/1234 (2%)	0,0067	0,39 [0,19; 0,80]	-0,01 [-0,02; -0,003]	NNT = 78 [45; 289]

Tabela 69.  
Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)				
Pacjentki z wysokim ryzykiem złamań <i>post-hoc</i> <sup>a</sup>	27/359 (8%)	57/343 (17%)	0,0002	bd	<b>0,45 [0,29; 0,70]</b>	<b>11 [8; 24]</b>
Pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań <i>post-hoc</i> <sup>b</sup>	59/3251 (2%)	202/3237 (6%)	<0,0001		<b>0,29 [0,22; 0,39]</b>	<b>23 [19; 29]</b>
Pacjentki z wysokim ryzykiem złamań + T <i>post-hoc</i> <sup>c</sup>	14/172 (8%)	31/154 (20%)	0,001	bd	<b>0,40 [-0,91; 0,30]</b>	<b>9 [6; 23]</b>

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań + T post-hoc<sup>d</sup></b>	72/3480 (2%)	230/3497 (7%)	<0,001		<b>0,31 [-1,16; 0,13]</b>	<b>23 [19; 29]</b>
<b>Pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) ≤-2,5</b>	40/1303 (3%)	130/1309 (10%)	<0,0001	0,6398	<b>0,31 [0,22; 0,44]</b>	<b>15 [12; 21]</b>
<b>Pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) &gt;-2,5</b>	45/2380 (2%)	132/2367 (6%)	<0,0001		<b>0,34 [0,24; 0,47]</b>	<b>28 [22; 39]</b>
<b>Obecne złamanie kręgowie</b>	41/883 (5%)	116/853 (14%)	bd	0,9248	<b>0,34 [0,24; 0,48]</b>	<b>12 [9; 16]</b>
<b>Brak obecnych złamań kręgowych</b>	45/2727 (2%)	143/2727 (5%)	bd		<b>0,31 [0,22; 0,44]</b>	<b>28 [22; 39]</b>
<b>Przebyte złamanie pozakręgowie w wieku ≥55 lat</b>	39/1101 (4%)	105/1118 (9%)	bd	0,3545	<b>0,38 [0,26; 0,54]</b>	<b>18 [13; 27]</b>
<b>Brak wcześniejszych złamań pozakręgowych w wieku ≥55 lat</b>	47/2599 (2%)	159/2568 (6%)	bd		<b>0,29 [0,21; 0,40]</b>	<b>23 [19; 31]</b>
<b>Wcześniejsze stosowanie leków przeciwosteoporotycznych</b>	27/1119 (2%)	93/1208 (8%)	bd	0,8209	<b>0,31 [0,21; 0,48]</b>	<b>19 [15; 29]</b>
<b>Brak wcześniejszego stosowania leków przeciwosteoporotycznych</b>	59/2583 (2%)	171/2483 (7%)	bd		<b>0,33 [0,25; 0,44]</b>	<b>22 [18; 29]</b>

a) Wysokie ryzyko złamań definiowano jako wystąpienie ≥2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥1 złamanie kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.

b) Zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów.

c) Wystąpienie ≥2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥1 złamanie kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu oraz wskaźnik T baseline (szyjka k. udowej) ≤-2,5.

d) Zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów.

Tabela 70.

Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) ≤-2,5</b>	105/1384 (8%)	159/1406 (11%)	0,0006	0,0229	<b>0,67 [0,53; 0,85]</b>	<b>NNT = 27 [17; 65]</b>
<b>Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) &gt;2,5</b>	128/2495 (5%)	131/2484 (5%)	0,7903		0,97 [0,77; 1,23]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)				
Obecne złamanie kręgosłupa	84/929 (10%)	77/915 (9%)	bd	0,0377	1,07 [0,80; 1,44]	0,01 [-0,02; 0,03]
Brak obecnych złamań kręgosłupowych	151/2864 (6%)	209/2854 (8%)	bd		<b>0,72 [0,59; 0,88]</b>	<b>NNT = 49 [31; 127]</b>
Przebyte złamanie pozakręgosłupowe w wieku ≥55 lat	103/1163 (9%)	121/1177 (11%)	bd	0,6052	0,86 [0,67; 1,11]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Brak wcześniejszych złamań pozakręgosłupowych w wieku ≥55 lat	135/2737 (5%)	172/2724 (7%)	bd		<b>0,78 [0,63; 0,97]</b>	<b>NNT = 73 [39; 625]</b>

Tabela 71.  
Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			
Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) ≤-2,5	19/1384 (1%)	36/1406 (3%)	0,0227	<b>0,54 [0,31; 0,93]</b>	<b>NNT = 85 [46; 628]</b>
Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) >-2,5	5/2495 (<1%)	6/2484 (<1%)	0,7538	0,83 [0,25; 2,71]	RD = 0,00 [-0,003; 0,002]
Pacjentki w wieku ≥75 lat; BMD (szyjka k. udowej) ≤-2,5*	9/602 (1%)	23/629 (4%)	0,02	<b>0,41 [0,19; 0,88]</b>	<b>NNT = 47 [26; 248]</b>
Pacjentki w wieku <75 lat; BMD (szyjka k. udowej) >-2,5*	15/3277 (0,5%)	19/3261 (1%)	0,47	0,79 [0,40; 1,54]	RD = -0,001 [-0,005; 0,002]

\*– dotyczy występowania złamań biodra ogółem.



Tabela 72.

Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC

Podgrupa		DENO		PLC		MD [95%CI]
		Wartość początkowa (średnia, (SD))	% zmiana po 36 mies. (średnia [95%CI])	Wartość początkowa (średnia, (SD))	% zmiana po 36 mies. (średnia [95%CI])	
T score (szyjka k. udowej) <sup>a</sup>	≤-2,5	-2,9 (0,3)	5,1% [4,7%; 5,5%]	-2,9 (0,3)	-0,6% [-1,0; -0,2%]	<b>5,70 [5,13; 6,27]</b>
	>-2,5	-1,7 (0,5)	4,1% [3,8%; 4,3%]	-1,8 (0,5)	-0,9% [-1,1%; -0,7%]	<b>5,00 [4,68; 5,32]</b>
Obecne złamanie kręgowę <sup>b</sup>	TAK	-2,3 (0,7)	4,7% [4,3%; 5,1%]	-2,3 (0,7)	-0,9% [-1,3%; 0,5%]	<b>5,60 [4,62; 6,58]</b>
	NIE	-2,1 (0,7)	4,3% [4,1%; 4,5%]	-2,1 (0,7)	-0,8% [-1,0%; -0,6%]	<b>5,10 [4,82; 5,38]</b>

MD – średnia różnica

a) Wartość p dla interakcji 0,28.

b) Wartość p dla interakcji 0,10.

Tabela 73.

Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC

Podgrupa		DENO		PLC	
		Wartość początkowa (średnia, (SD))	% zmiana po 36 mies. (średnia [95%CI])	Wartość początkowa (średnia, (SD))	% zmiana po 36 mies. (średnia [95%CI])
BMI	<25	-2,3 (0,7)	4,5% [4,2%; 4,7%]	-2,3 (0,7)	-0,9% [-1,2%; -0,6%]
	25–30	-2,1 (0,7)	4,3% [4,0%; 4,6%]	-2,1 (0,7)	-0,9% [-1,2%; -0,6%]
	≥30	-1,9 (0,7)	4,4% [3,9%; 4,9%]	-1,9 (0,7)	-0,5% [-1,0%; 0,0%]

## 15.4. Szczegółowe wyniki badań RCT (mężczyźni)

We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjenci stosowali suplementację wapnia i witaminy D (BSC, ang. *best standard of care*).

### 15.4.1. Analiza skuteczności

Tabela 74.  
Występowanie zgonów – wyniki z badania ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	1/120 (<1%) <sup>a</sup>	1/120 (<1%) <sup>b</sup>	bd	1,00 [0,06; 15,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	S	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

a) Zgon spowodowany AE (zawał mięśnia sercowego), uznany za niezwiązany z leczeniem.

b) Zgon spowodowany AE (zakrzepica tętnicy podstawnej), uznany za niezwiązany z leczeniem.

Tabela 75.  
Występowanie złamań – wyniki z badania ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Złamania kliniczne</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	1/120 (<1%)	2/120 (2%)	bd	0,50 [0,05; 5,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	S	4/5
<b>Nowe złamanie kręgowce</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	1/120 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	S	4/5
<b>Nietypowe złamanie kości udowej</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	0/120 (0%)	ND	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

Tabela 76.

Zmiany BMD (%) – wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95% CI]	GRADE	Jadad
			N	M [95% CI]	N	M [95% CI]				
<b>Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	117	5,7 [5,1; 6,2]	118	0,9 [0,3; 1,4]	<0,0001	4,80 [4,02; 5,58] <sup>a</sup>	S	4/5
<b>Zmiana BMD w obrębie biodra</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	117	2,4 [2,0; 2,7]	119	0,3 [-0,1; 0,7]	<0,0001	2,10 [1,57; 2,63] <sup>b</sup>	S	4/5
<b>Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	117	2,1 [1,5; 2,8]	119	0,0 [-0,6; 0,6]	<0,0001	2,10 [1,22; 2,98] <sup>c</sup>	S	4/5
<b>Zmiana BMD w obrębie krętarza</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	117	3,1 [2,5; 3,7]	119	0,8 [0,2; 1,4]	<0,0001	2,30 [1,45; 3,15] <sup>d</sup>	S	4/5
<b>Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	116	0,6 [0,1; 1,1]	118	-0,3 [-0,8; 0,2]	≤0,0144	0,90 [0,19; 1,61] <sup>e</sup>	S	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

a) Wartość podana w publikacji: 4,8 [4,0; 5,6].

b) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 2,0 [1,5; 2,6].

c) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 2,2 [1,3; 3,0].

d) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 2,3 [1,4; 3,2].

e) Wartość podana w wynikach clinicaltrials.gov: 0,9 [0,2; 1,6].

## 15.4.2. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 77.  
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Działania niepożądane ogółem</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	86/120 (72%)	84/120 (70%)	bd	1,02 [0,87; 1,20]	0,02 [-0,10; 0,13]	NS	W	4/5
<b>Ciężkie działania niepożądane ogółem</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	11/120 (9%)	10/120 (8%)	bd	1,10 [0,49; 2,49]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS	S	4/5
<b>Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	4/120 (3%)	0/120 (0%)	bd	9,00 [0,49; 165,35]	0,03 [-0,002; 0,07]	NS	S	4/5
<b>Wycofanie z badania ogółem</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	10/121 (8%)	4/121 (3%)	bd	2,50 [0,81; 7,75]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	S	4/5
<b>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3/121 (2%)	0/121 (0%)	bd	7,00 [0,37; 134,08]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	S	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

Tabela 78.  
Wyniki dotyczące AE w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Ból pleców</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	10/120 (8%)	8/120 (7%)	bd	1,25 [0,51; 3,06]	0,02 [-0,05; 0,08]	NS	S	4/5

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Bóle stawów</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	8/120 (7%)	7/120 (6%)	bd	1,14 [0,43; 3,05]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	S	4/5
<b>Wyprysk (egzema)</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	2/120 (2%)	0/120 (0%)	bd	5,00 [0,24; 103,06]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	S	4/5
<b>Hipokalcemia</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	0/120 (0%)	ND	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND	4/5
<b>Infekcje</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	24/120 (20%)	24/120 (20%)	bd	1,00 [0,60; 1,66]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS	S	4/5
<b>Infekcje skórne</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	1/120 (<1%)	bd	0,33 [0,01; 8,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	S	4/5
<b>Martwica kości szczęki</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	0/120 (0%)	ND	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND	4/5
<b>AE potencjalnie związane z nadwrażliwością<sup>a</sup></b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3/120 (3%)	3/120 (3%)	bd	1,00 [0,21; 4,86]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS	S	4/5
<b>Ostre zapalenie trzustki</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	1/120 (<1%)	1/120 (<1%)	bd	1,00 [0,06; 15,80]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	S	4/5
<b>Powikłania związane ze złamaniami</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	0/120 (0%)	ND	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	ND	4/5
<b>Zaćma</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	2/120 (2%)	3/120 (3%)	bd	0,67 [0,11; 3,92]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS	S	4/5

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Zapalenie jamy nosowo-gardłowej</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	8/120 (7%)	7/120 (6%)	bd	1,14 [0,43; 3,05]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS	S	4/5
<b>Zaparcia</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	0/120 (0%)	7/120 (6%)	bd	0,07 [0,004; 1,15]	-0,06 [-0,10; -0,01]	NNT = 18 [10; 73]	S	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

a) AE prawdopodobnie związane z nadwrażliwością.

**Tabela 79.**  
**Wyniki dotyczące SAE w badaniu ADAMO dla porównania DENO vs PLC (populacja mężczyzn)**

Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)						
<b>Rak prostaty</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	3/120 (3%) <sup>a</sup>	0/120 (0%)	bd	7,00 [0,37; 134,07]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	S	4/5
<b>Zakrzepica tętnicza kończyn</b>										
12 mies.	mieszana	60 mg Q6M	2/120 (2%)	0/120 (0%)	bd	5,00 [0,24; 103,06]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS	S	4/5

G – GRADE (W – wysoki; S – średni)

a) U 2 pacjentów nowotwór został zdiagnozowany w ciągu 3 tyg. od rozpoczęcia leczenia, co w tych 2 przypadkach wskazuje na brak związku choroby ze stosowanym leczeniem.

## 15.5. Szczegółowe wyniki przedłużeń badań RCT odnośnie do zmiany gęstości kości

We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjenci stosowali suplementację wapnia i witaminy D (BSC, ang. *best standard of care*).

### 15.5.1. Przedłużenie badania FREEDOM

Tabela 80.

Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze, szyjce kości udowej oraz kości promieniowej względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO (fazy RCT + przedłużenie)

Okres pomiaru [lata]		DENO 8 lat <sup>a</sup>	PLC 3 lata, DENO 5 lat <sup>a</sup>
N (badanie pierwotne)		3902	3906
N (przedłużenie badania)		2343	2207
<b>Odcinek lędźwiowy kręgosłupa</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		-2,83	-2,84
Badanie pierwotne	1 rok	5,4%	0,0%
	2 rok	7,8%	0,2%
	3 rok	10,3%	0,2%
	4 rok	12,2%	5,7%
Przedłużenie badania	5 rok	13,8%	8,2%
	6 rok	<b>15,2%</b>	<b>9,4%</b>
	7 rok	<b>16,8%</b>	<b>11,9%</b>
	8 rok	<b>18,4%</b>	<b>13,1%</b>
<b>Biodro</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		-1,85 <sup>b</sup>	-1,85 <sup>b</sup>
Badanie pierwotne	1 rok	3,3%	0,1%
	2 rok	4,7%	-0,5%
	3 rok	5,7%	-1,5%
	4 rok	6,4%	1,6%
Przedłużenie badania	5 rok	7,0%	2,5%
	6 rok	<b>7,5%</b>	<b>3,7%</b>
	7 rok	<b>7,9%</b>	<b>5,4%</b>
	8 rok	<b>8,3%</b>	<b>6,2%</b>
<b>Szyjka kości udowej</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		bd	bd
Badanie pierwotne	1 rok	2,7%	0,1%
	2 rok	3,9%	-0,3%
	3 rok	4,9%	-1,0%

Okres pomiaru [lata]		DENO 8 lat <sup>a</sup>	PLC 3 lata, DENO 5 lat <sup>a</sup>
Przedłużenie badania	4 rok	5,8%	1,4%
	5 rok	6,2%	2,3%
	6 rok	6,7%	3,5%
	7 rok	7,2%	5,0%
	8 rok	7,8%	5,7%
<b>Kość promieniowa<sup>c</sup></b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		bd	bd
Badanie pierwotne	1 rok	0,7%	-0,0%
	2 rok	2,0%	-0,9%
	3 rok	2,2%	-1,3%
	4 rok	2,7%	-0,9%
Przedłużenie badania	5 rok	2,3%	-1,0%
	6 rok	2,7%	-0,2%
	7 rok	3,1	0,0
	8 rok	3,5	1,5%

a) Wartości odczytane z wykresu, chyba że zaznaczono inaczej. Wartości odczytane z wykresu mogą być obarczone błędem.

b) Wartości z publikacji.

b) Wyniki badania na odrębnej subpopulacji pacjentek, nie podano informacji na temat przyczyn/klucza jej wydzielenia.

## 15.5.2. Przedłużenie badania McClung 2006

Tabela 81.

Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (McClung 2006)

Okres pomiaru [mies.]		DENO <sup>a</sup>	PLC/DENO <sup>a</sup>
<b>Odcinek lędźwiowy kręgosłupa</b>			
Wartości początkowe (wskaźnik T)		-2,14	bd
N na początku badania		124	22
Badanie pierwotne	1 mies.	1,4%	-0,8%
	3 mies.	2,5%	-0,4%
	6 mies.	3,2%	-1,1%
	12 mies.	4,4%	-1,5%
	18 mies.	5,9%	-1,6%
	24 mies.	6,6%	-1,4%
	36 mies.	8,6%	-1,3%
	48 mies.	10,8%	-3,4%
N w 48 mies.		124	22
Przedłużenie badania	60 mies.	11,5%	3,6%
	72 mies.	13,4%	5%



Okres pomiaru [mies.]	DENO <sup>a</sup>	PLC/DENO <sup>a</sup>	
84 mies.	14,6%	7,6%	
96 mies.	<b>16,5%</b>	<b>8,5%</b>	
<b>N w 96 mies.</b>	<b>88</b>	<b>12</b>	
<b>Biodro</b>			
Wartości początkowe (wskaźnik T)	-1,42 <sup>b</sup>	bd	
N na początku badania	124	23	
Badanie pierwotne	1 mies.	0,8%	-0,2%
	3 mies.	1,7%	-0,3%
	6 mies.	1,9%	-0,3%
	12 mies.	2,4%	-0,7%
	18 mies.	3,6%	-1,1%
	24 mies.	3,9%	-1,7%
	36 mies.	4,9%	-2,4%
	48 mies.	5,0%	-3,9%
<b>N w 48 mies.</b>	<b>124</b>	<b>23</b>	
Przedłużenie badania	60 mies.	5,9%	-1,2%
	72 mies.	6,1%	-0,2%
	84 mies.	6,5%	-0,3%
	96 mies.	<b>6,8%</b>	<b>1,6%</b>
<b>N w 96 mies.</b>	<b>87</b>	<b>12</b>	
<b>Kość promieniowa</b>			
Wartości początkowe (wskaźnik T)	-1,48 <sup>b</sup>	bd	
N na początku badania	123	23	
Badanie pierwotne	6 mies.	1,3%	-0,7%
	12 mies.	1,2%	-1,7%
	18 mies.	1,2%	-1,8%
	24 mies.	1,8%	-2,4%
	36 mies.	2,2%	-2,9%
	48 mies.	1,8%	-4,1%
<b>N w 48 mies.</b>	<b>122</b>	<b>22</b>	
Przedłużenie badania	60 mies.	2,0%	-2,9%
	72 mies.	1,8%	-3,5%
	84 mies.	1,8%	-3,4%
	96 mies.	<b>1,3%</b>	<b>-5,1%</b>
<b>N w 96 mies.</b>	<b>87</b>	<b>11</b>	

a) Wartości szcztane z wykresu, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Wartości podane w tabeli w publikacji.

### 15.5.3. Przedłużenie badania DIRECT

Tabela 82.

Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (DIRECT)

Okres pomiaru [mies.]	DENO <sup>a</sup>	PLC/DENO <sup>a</sup>
<b>Odcinek lędźwiowy kręgosłupa</b>		
Wartości początkowe (wskaźnik T)	-2,8 <sup>b</sup>	-2,7 <sup>b</sup>
N na początku badania	472	480
Badanie pierwotne	6 mies.	0,7%
	12 mies.	0,6%
	18 mies.	0,2%
	24 mies.	0,1%
Przedłużenie badania	36 mies.	11%
<b>Biodro</b>		
Wartości początkowe (wskaźnik T)	-2,0 <sup>b</sup>	-2,0 <sup>b</sup>
N na początku badania	472	480
Badanie pierwotne	6 mies.	0,3%
	12 mies.	0,1%
	18 mies.	-0,5%
	24 mies.	-1,2%
Przedłużenie badania	36 mies.	5,3%
<b>Szyjka kości udowej</b>		
Wartości początkowe (wskaźnik T)	-2,4	-2,3
N na początku badania	472	480
Badanie pierwotne	6 mies.	0,1%
	12 mies.	-0,3%
	18 mies.	-0,3%
	24 mies.	-1,2%
Przedłużenie badania	36 mies.	4,8%
<b>Kość promieniowa</b>		
Wartości początkowe (wskaźnik T)	bd	bd
N na początku badania	472	480
Badanie pierwotne	6 mies.	-0,6%
	12 mies.	-1,1%
	18 mies.	-1,3%
	24 mies.	-1,8%
Przedłużenie badania	36 mies.	0,9%

a) Wartości szcztane z wykresu, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Wartości podane w tabeli w publikacji.

## 15.5.4. Przedłużenie badania ADAMO

Tabela 83.

Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO w badaniu ADAMO (faza RCT i faza przedłużenia)

Okres pomiaru		DENO	PLC/DENO
N		105	114
<b>Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania ADAMO)		-1,9	-2,0
Badanie pierwotne	6 mies.	4,3%	0,9%
	12 mies.	5,8%	0,8%
Przedłużenie badania	18 mies. <sup>a</sup>	6,9%	3,3%
	24 mies.	8,0%	5,7%
<b>Zmiana BMD w obrębie biodra</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania ADAMO)		-1,5	-1,4
Badanie pierwotne	6 mies.	1,6%	0,1%
	12 mies.	2,3%	0,3%
Przedłużenie badania	18 mies. <sup>a</sup>	2,9%	1,2%
	24 mies.	3,4%	2,0%
<b>Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania ADAMO)		-1,9	-1,9
Badanie pierwotne	6 mies.	1,7%	0,0%
	12 mies.	2,2%	-0,1%
Przedłużenie badania	18 mies. <sup>a</sup>	2,8%	0,9%
	24 mies.	3,4%	1,8%
<b>Zmiana BMD w obrębie krętarza</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania ADAMO)		-1,2	-1,3
Badanie pierwotne	6 mies.	1,8%	0,2%
	12 mies.	3,2%	0,8%
Przedłużenie badania	18 mies. <sup>a</sup>	3,8%	1,8%
	24 mies.	4,6%	2,7%
<b>Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej</b>			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania ADAMO)		-1,3	-1,7
Badanie pierwotne	6 mies.	0,1%	-0,3%
	12 mies.	0,6%	-0,3%
Przedłużenie badania	18 mies. <sup>a</sup>	0,6%	0,2%
	24 mies.	0,7%	0,6%

Dane zaczerpnięte z publikacji Langdahl 2015. Wyniki dotyczące wartości początkowej wskaźnika T oraz zmian % BMD w badaniu pierwotnym nieznacznie różnią się od danych z publikacji Orwoll 2012. Założono, że tutaj oceniano tylko pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużenia i ukończyli łącznie 24 mies. badania.

a) Wartości odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obciążone błędem.

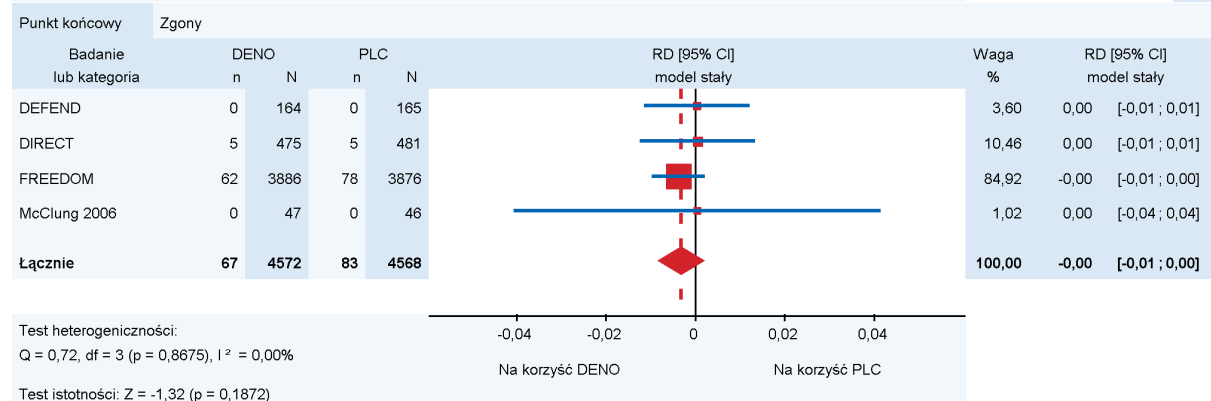
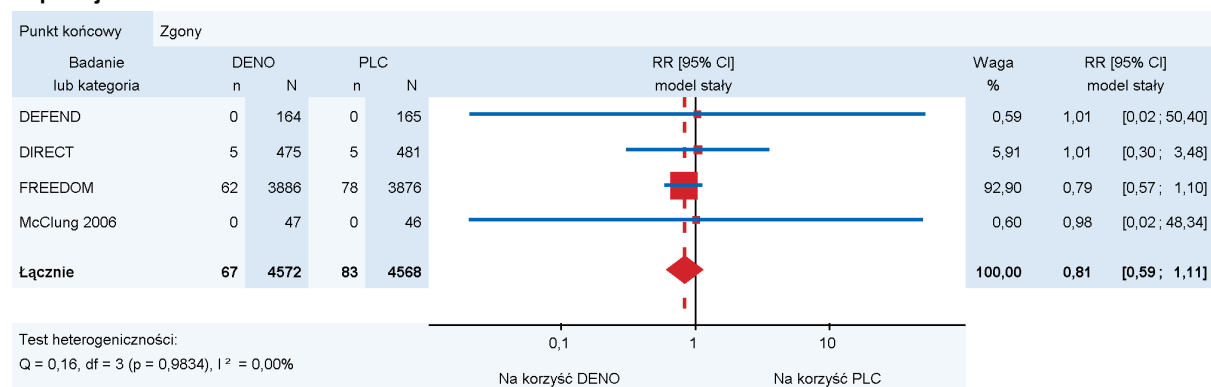
## 15.6. Wyniki metaanaliz

We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjenci stosowali suplementację wapnia i witaminy D (BSC, ang. *best standard of care*).

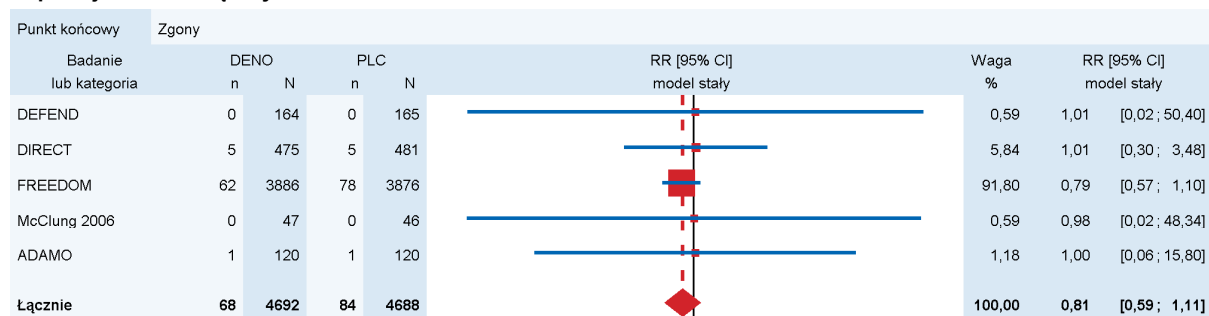
### 15.6.1. Skuteczność

#### 15.6.1.1. Zgony

##### Populacja kobiet

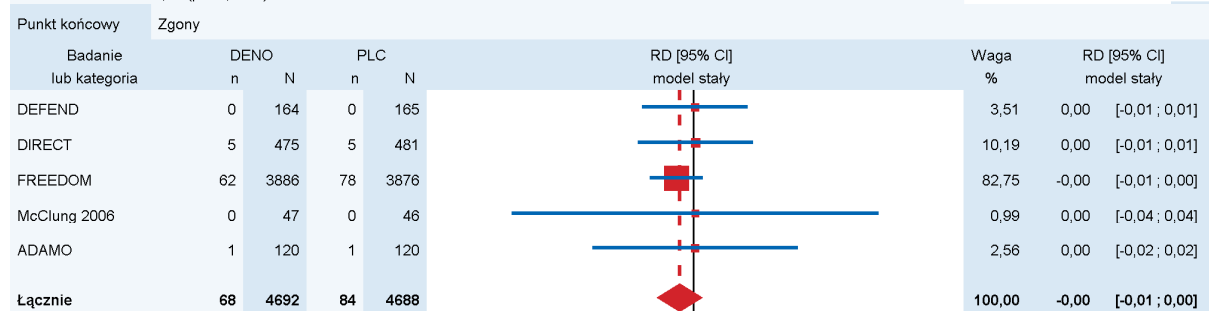


## Populacja kobiet i mężczyzn



Test heterogeniczności:  
Q = 0,19, df = 4 (p = 0,9960), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = -1,31 (p = 0,1908)

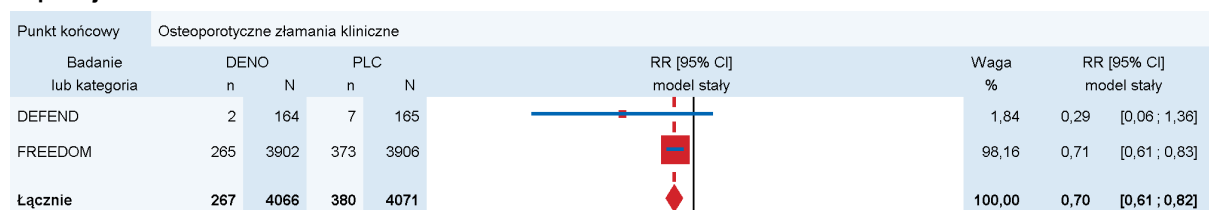


Test heterogeniczności:  
Q = 0,79, df = 4 (p = 0,9398), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = -1,31 (p = 0,1902)

## 15.6.1.2. Osteoporotyczne złamania kliniczne

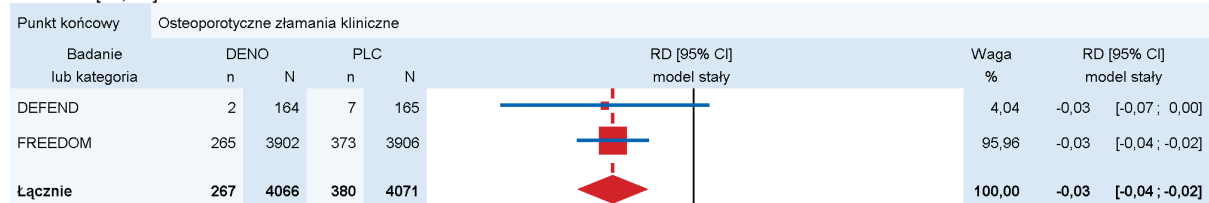
## Populacja kobiet



Test heterogeniczności:  
Q = 1,29, df = 1 (p = 0,2560), I<sup>2</sup> = 22,48%

Test istotności: Z = -4,59 (p < 0,0001)

NNT = 37 [26; 63]

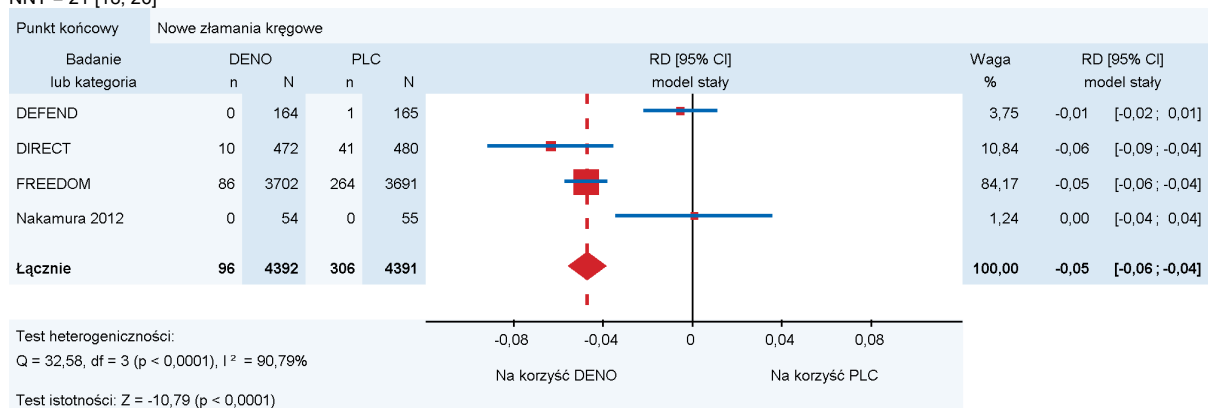
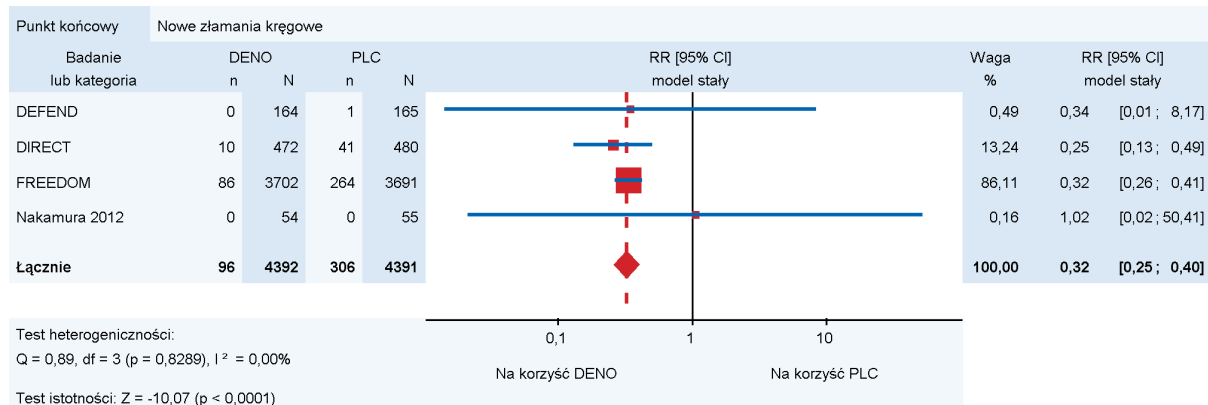


Test heterogeniczności:  
Q = 0,02, df = 1 (p = 0,8861), I<sup>2</sup> = 0,00%

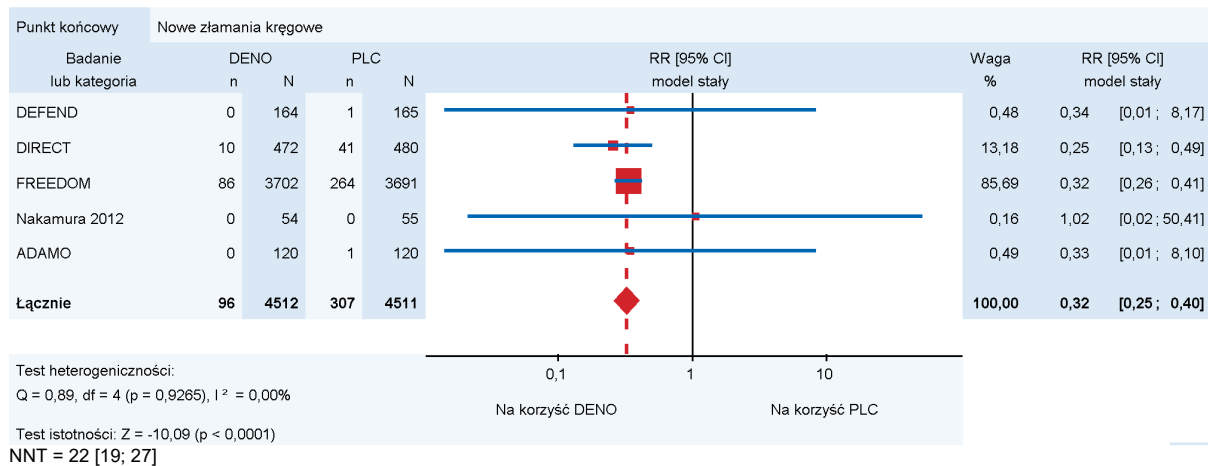
Test istotności: Z = -4,63 (p < 0,0001)

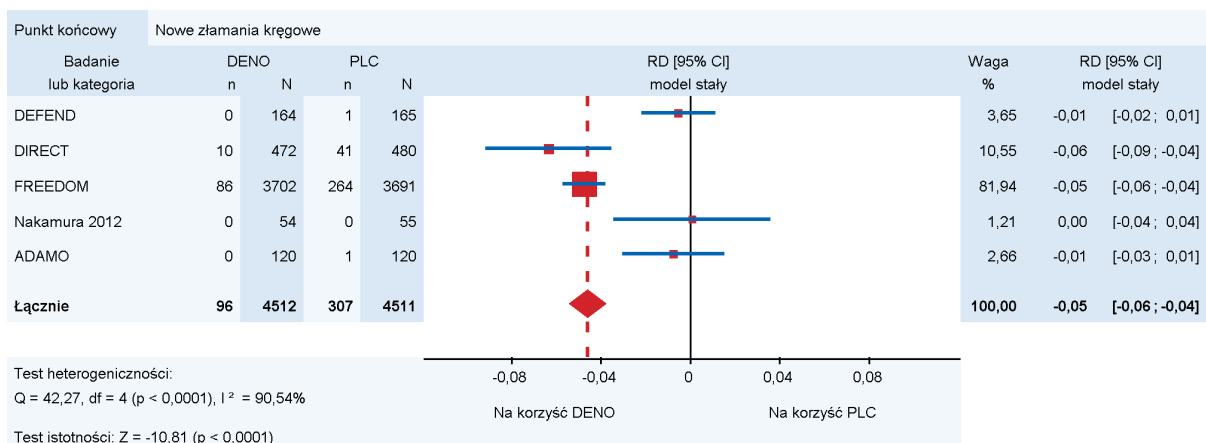
## 15.6.1.3. Nowe złamania kręgosłupa

## Populacja kobiet



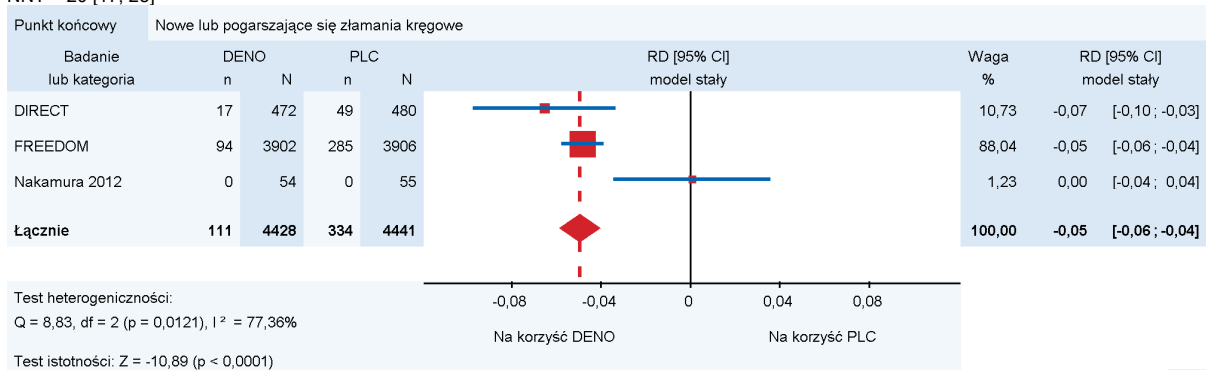
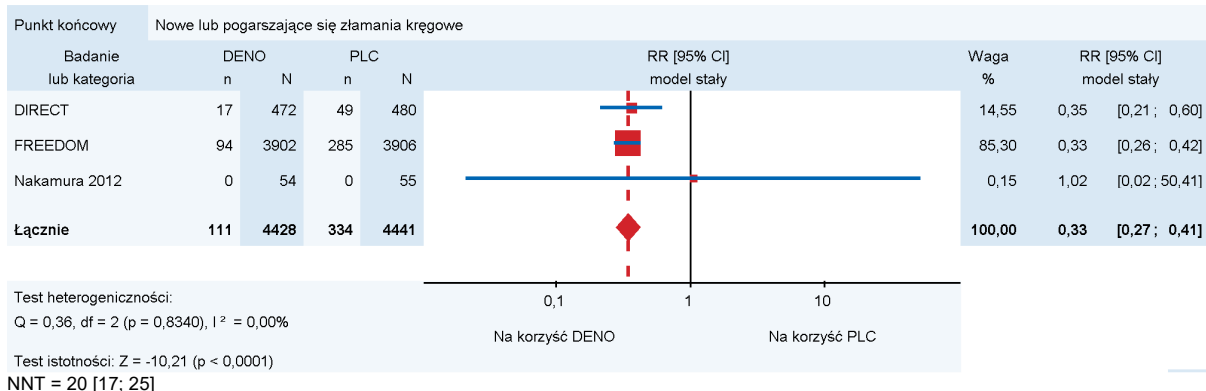
## Populacja kobiet i mężczyzn





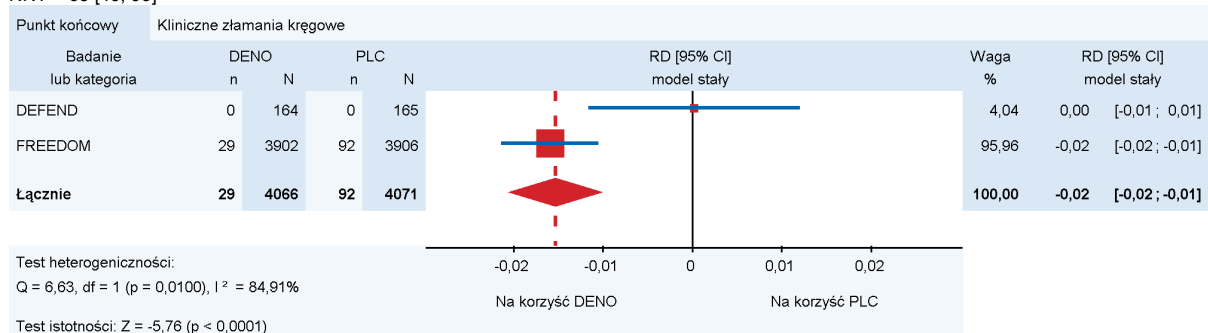
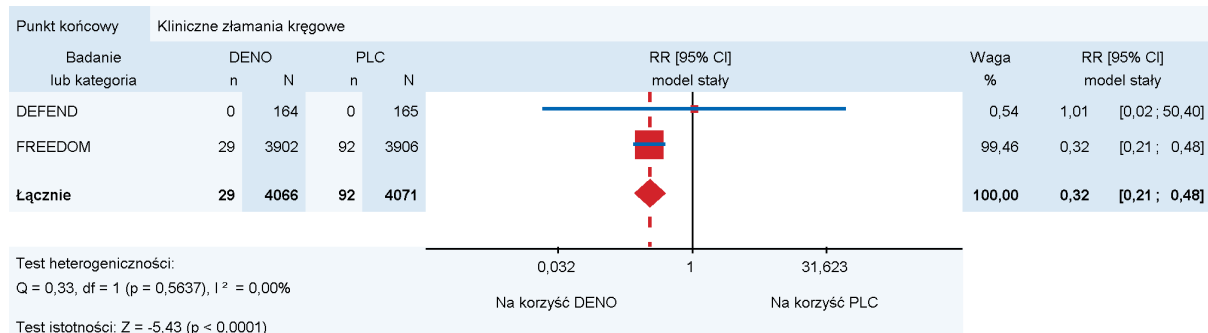
### 15.6.1.4. Nowe lub pogarszające się złamania kręgowo

#### Populacja kobiet



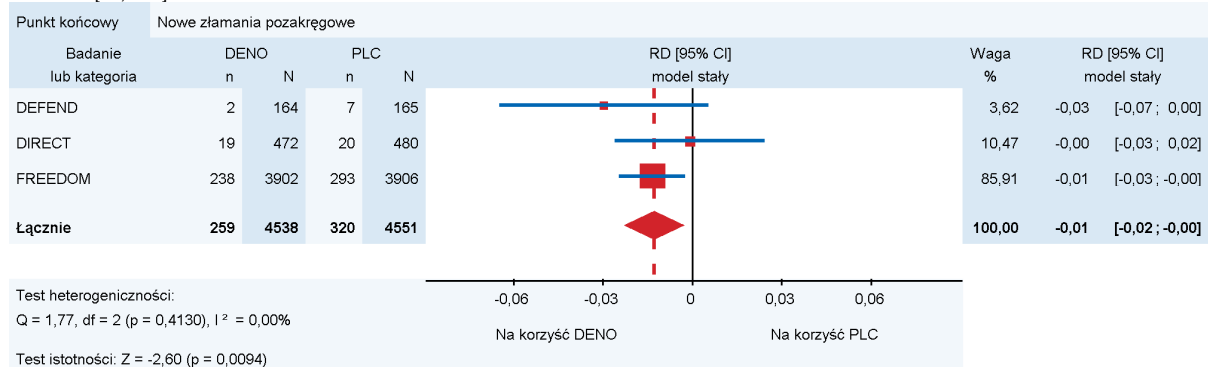
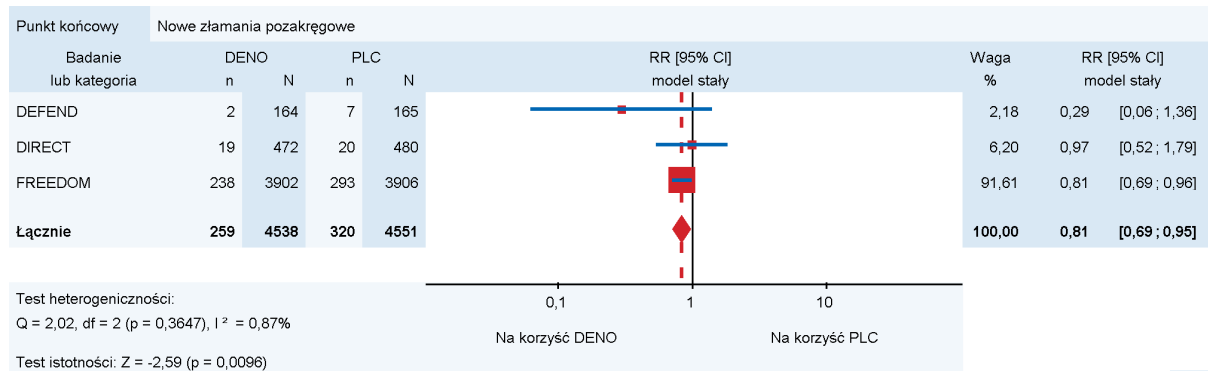
### 15.6.1.5. Kliniczne złamania kręgowe

#### Populacja kobiet



### 15.6.1.6. Złamania pozakręgowo

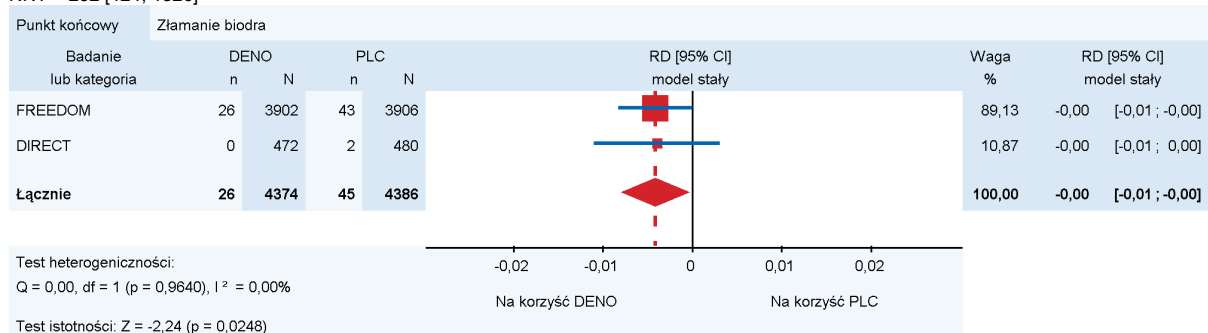
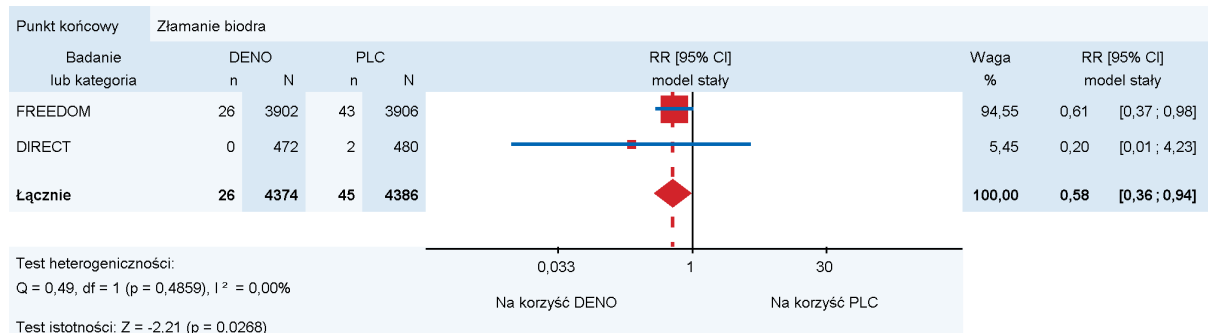
#### Populacja kobiet





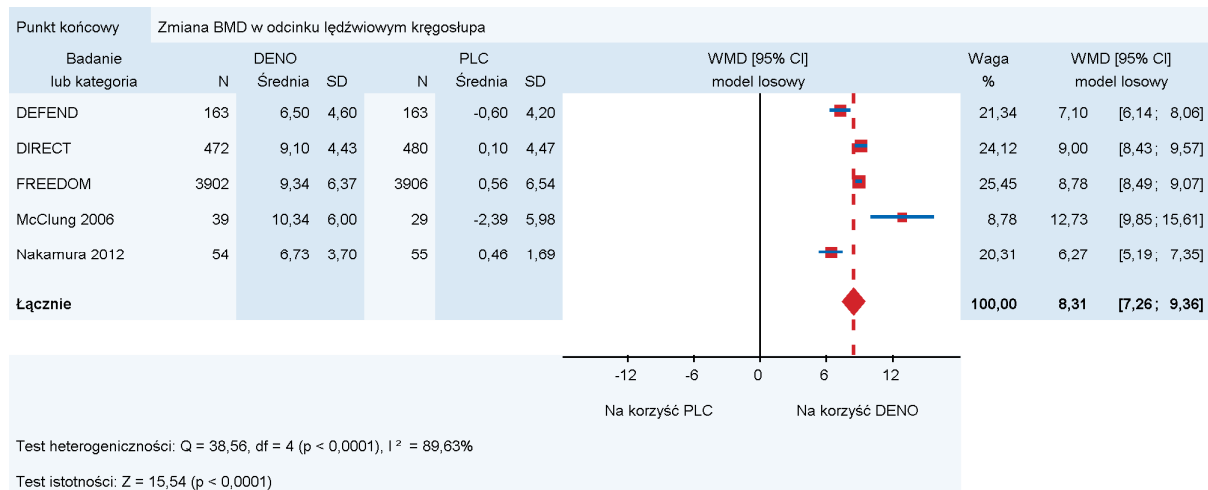
### 15.6.1.7. Złamania biodra

#### Populacja kobiet

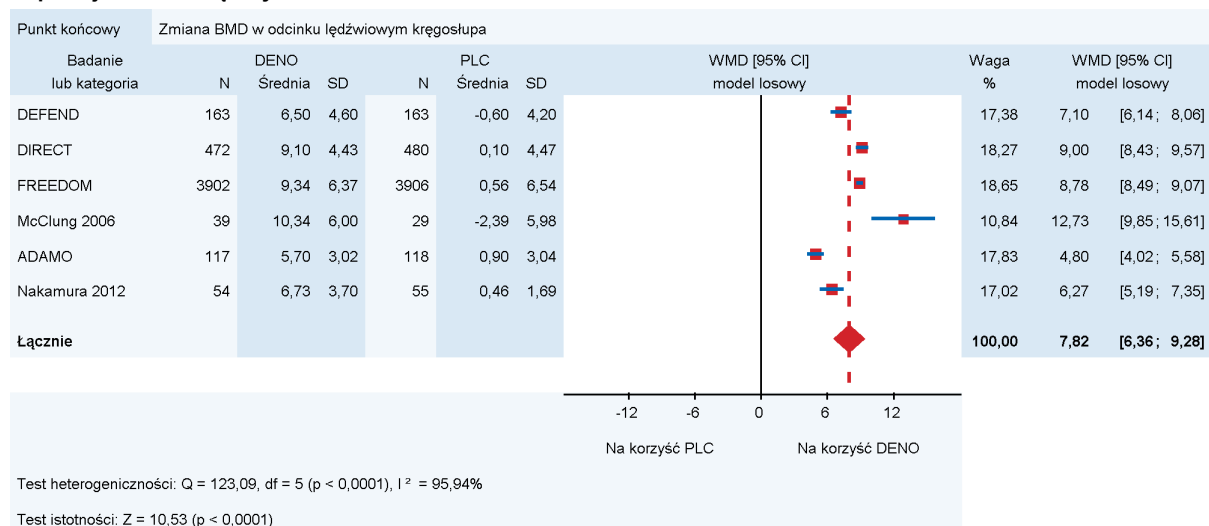


### 15.6.1.8. Zmiana BMD w obrębie odcinka lędźwiowego

#### Populacja kobiet

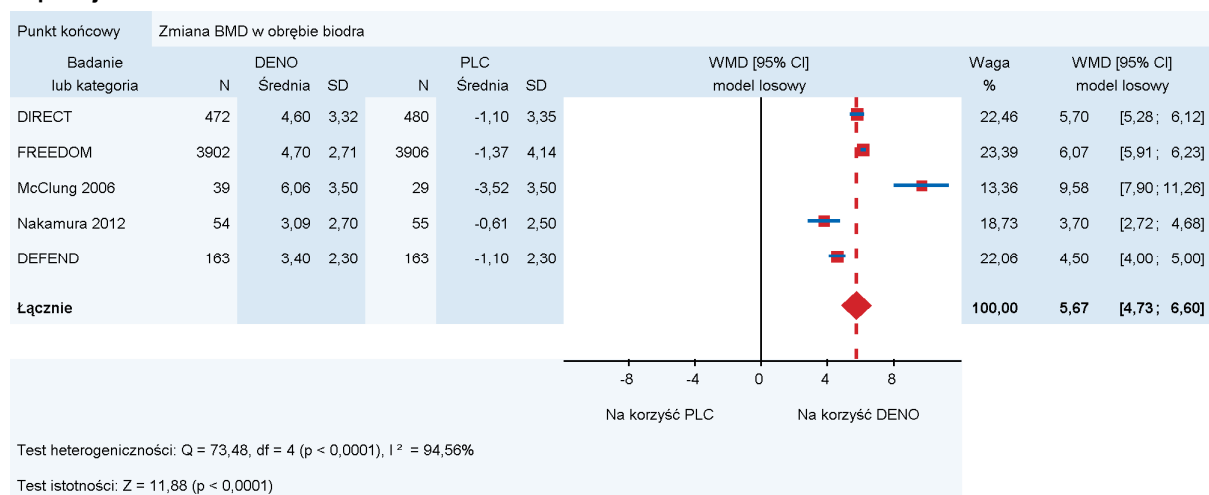


### Populacja kobiet i mężczyzn

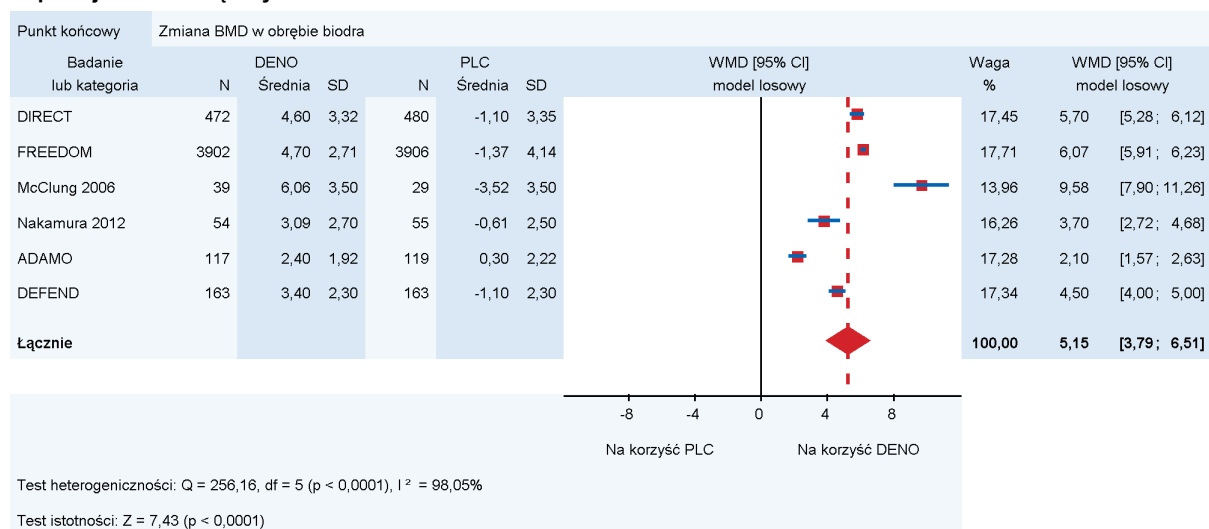


### 15.6.1.9. Zmiana BMD w obrębie biodra

#### Populacja kobiet

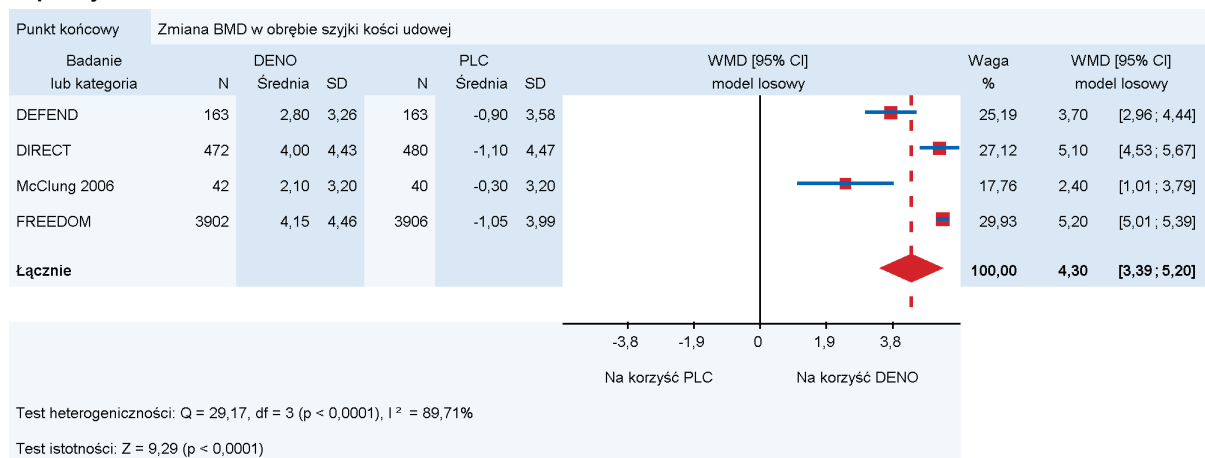


#### Populacja kobiet i mężczyzn

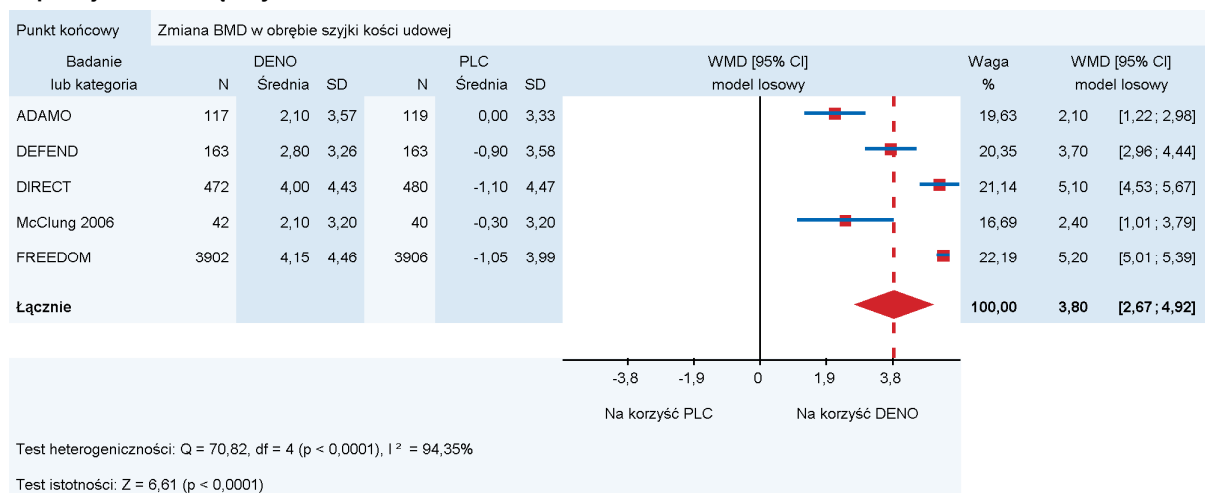


### 15.6.1.10. Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej

#### Populacja kobiet

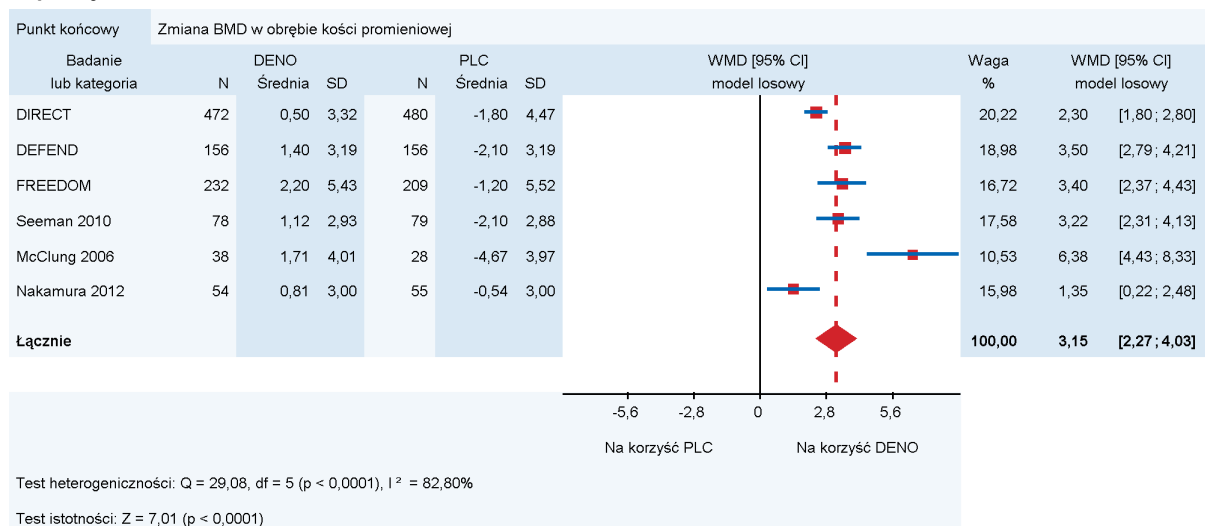


#### Populacja kobiet i mężczyzn

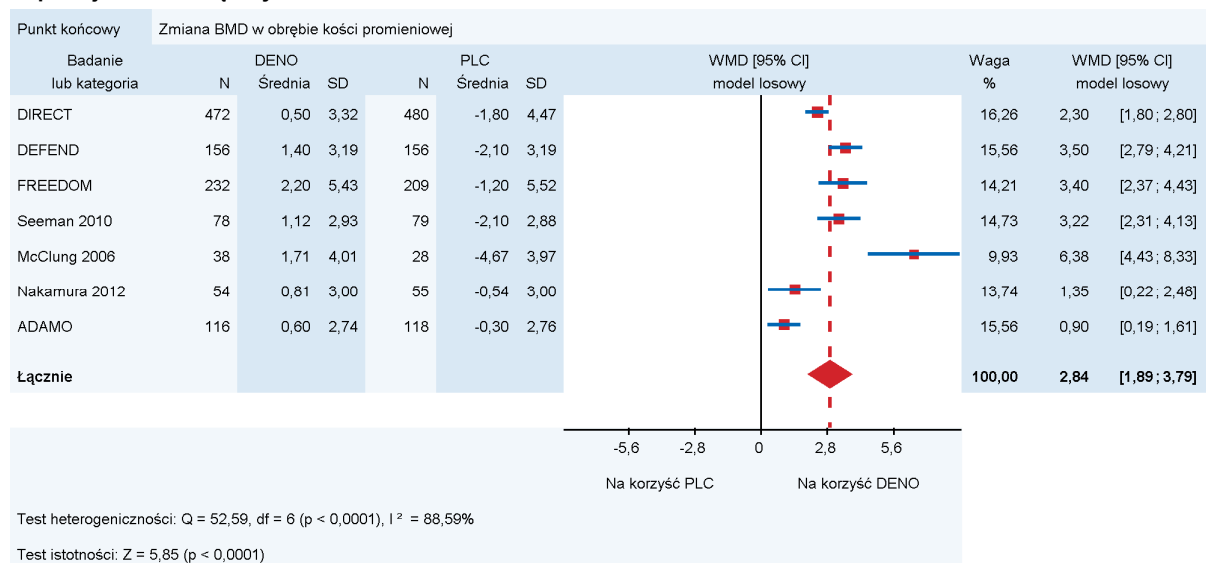


### 15.6.1.11. Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej

#### Populacja kobiet



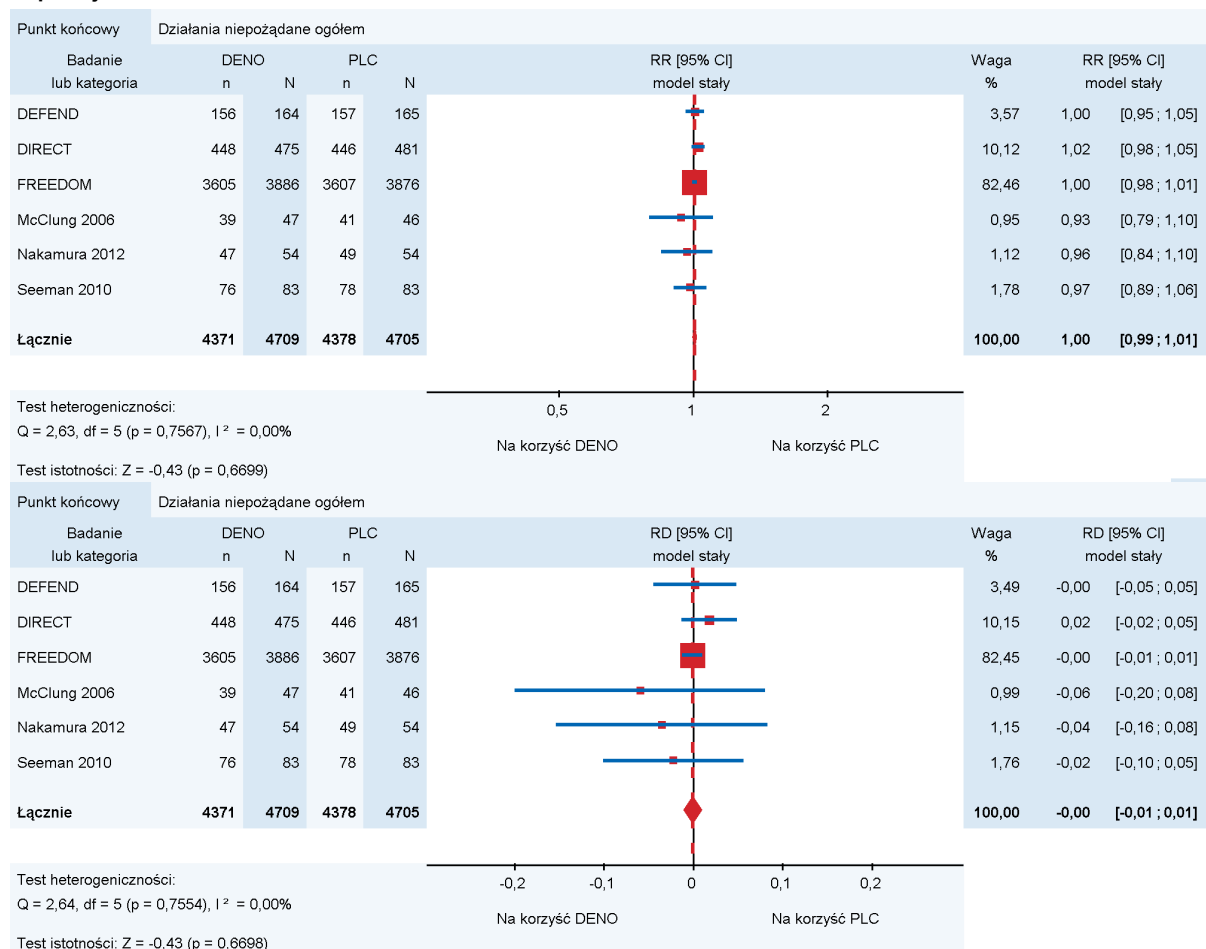
## Populacja kobiet i mężczyzn



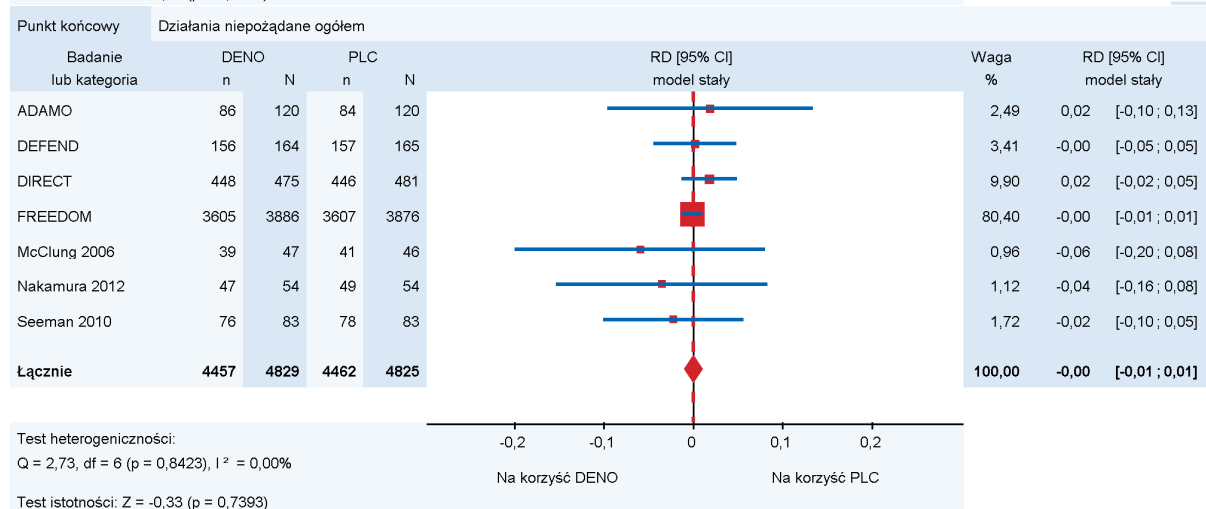
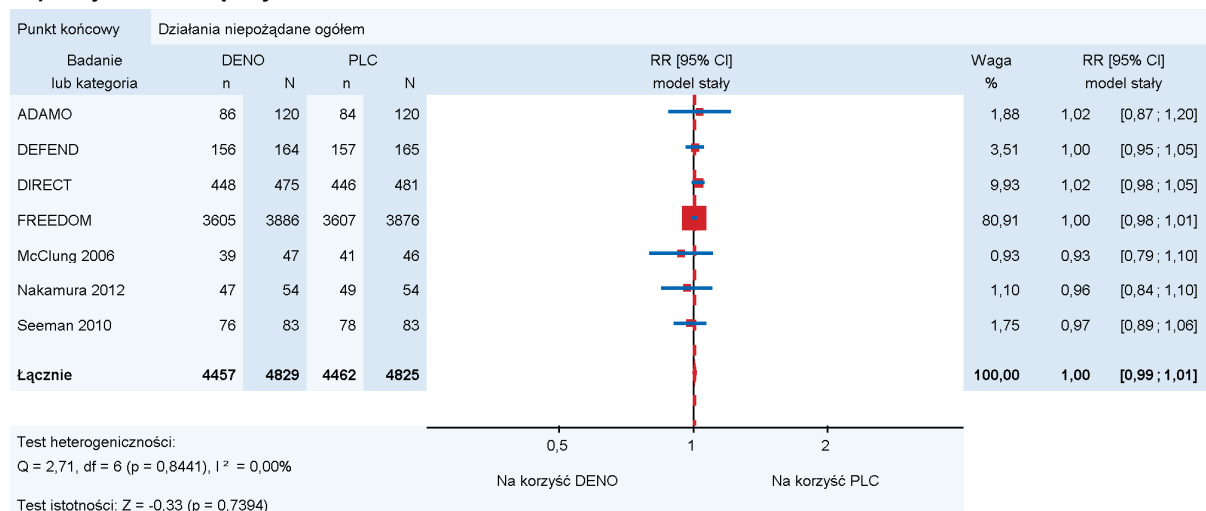
## 15.6.2. Bezpieczeństwo

### 15.6.2.1. Działania niepożądane ogółem

#### Populacja kobiet

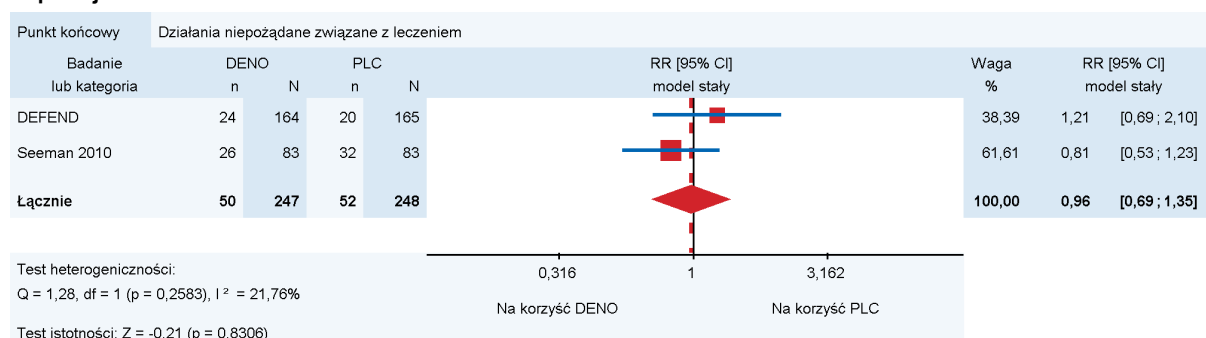


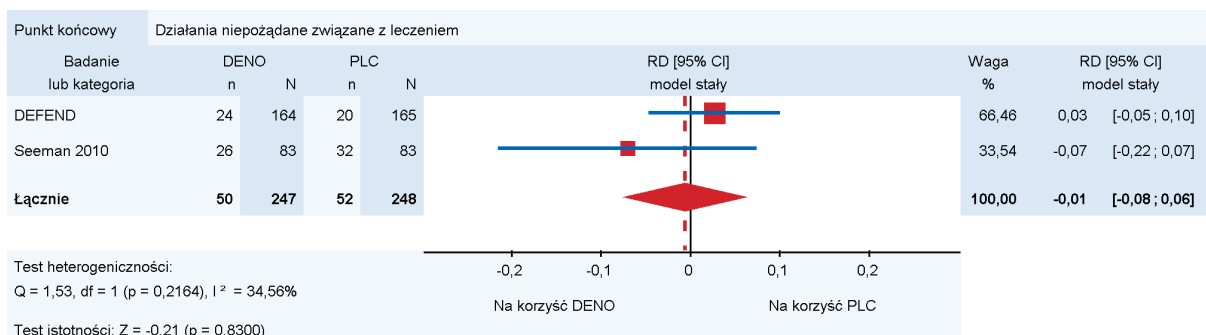
## Populacja kobiet i mężczyzn



## 15.6.2.2. Działania niepożądane związane z leczeniem

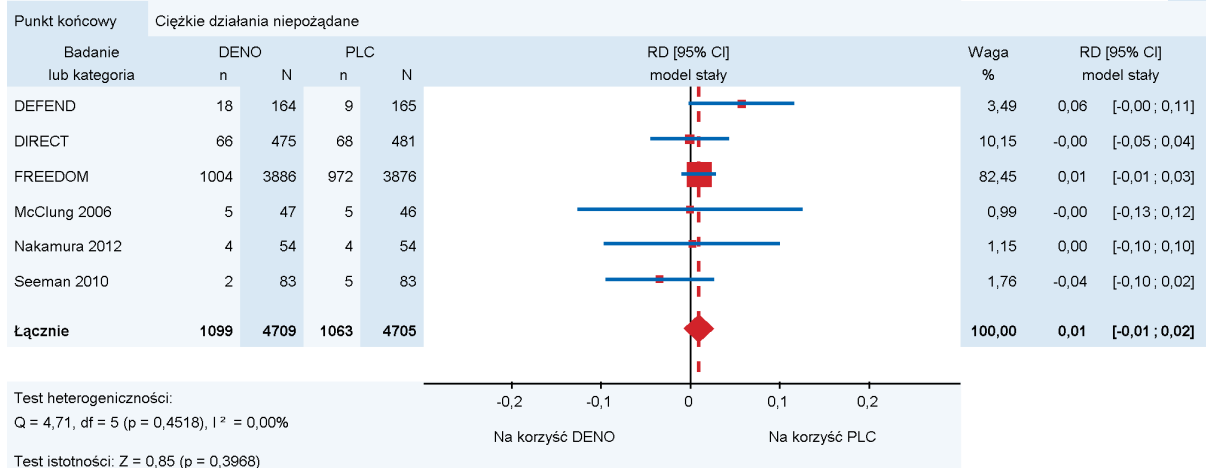
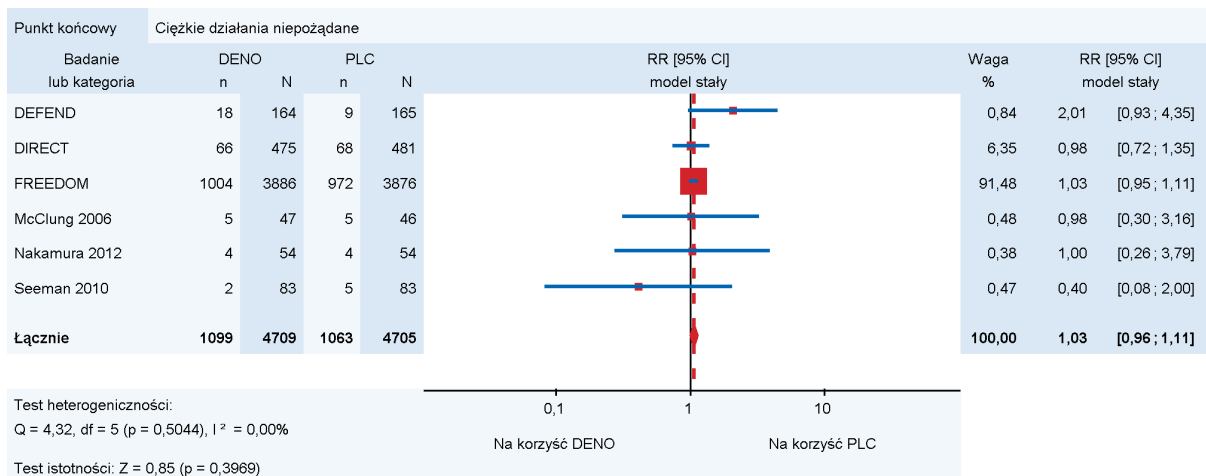
## Populacja kobiet



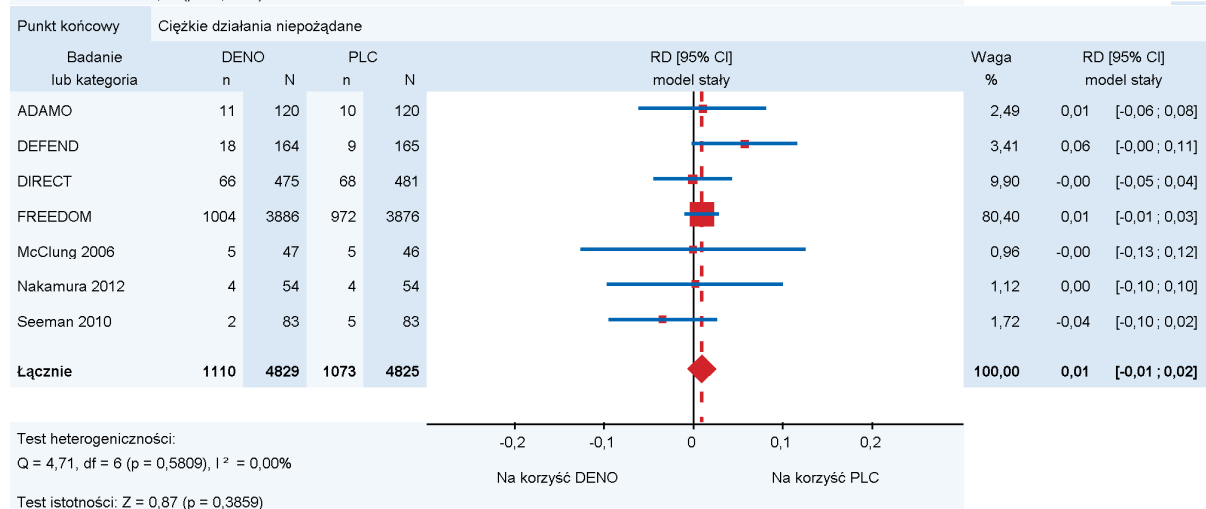
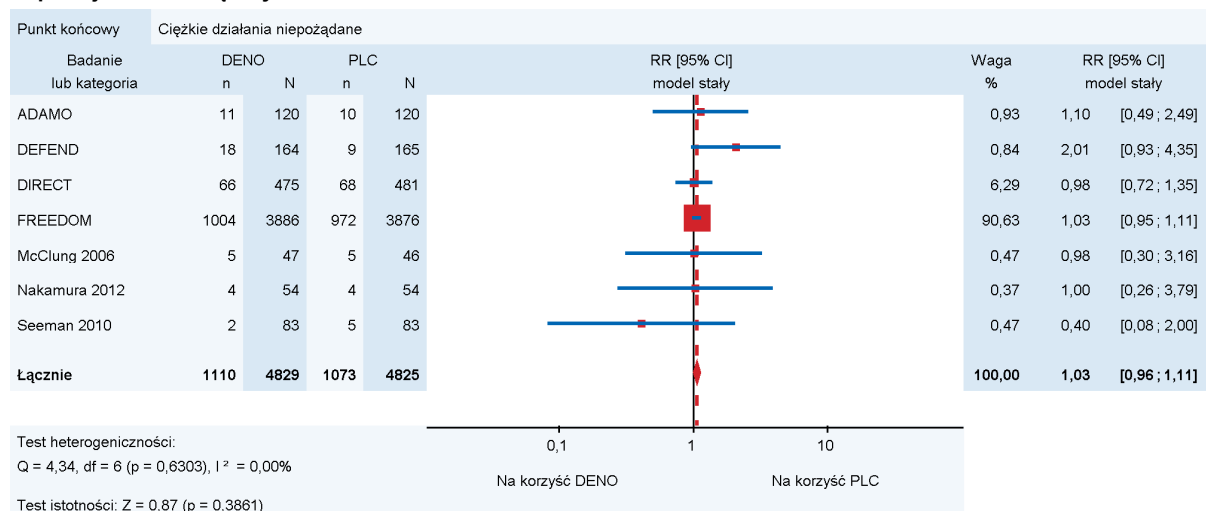


### 15.6.2.3. Ciężkie działania niepożądane

#### Populacja kobiet

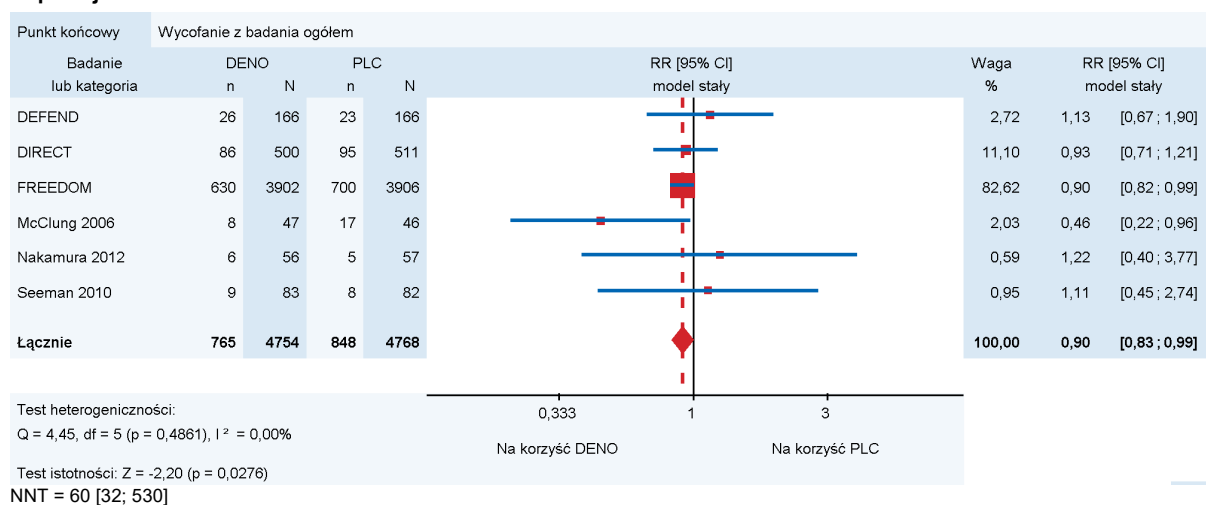


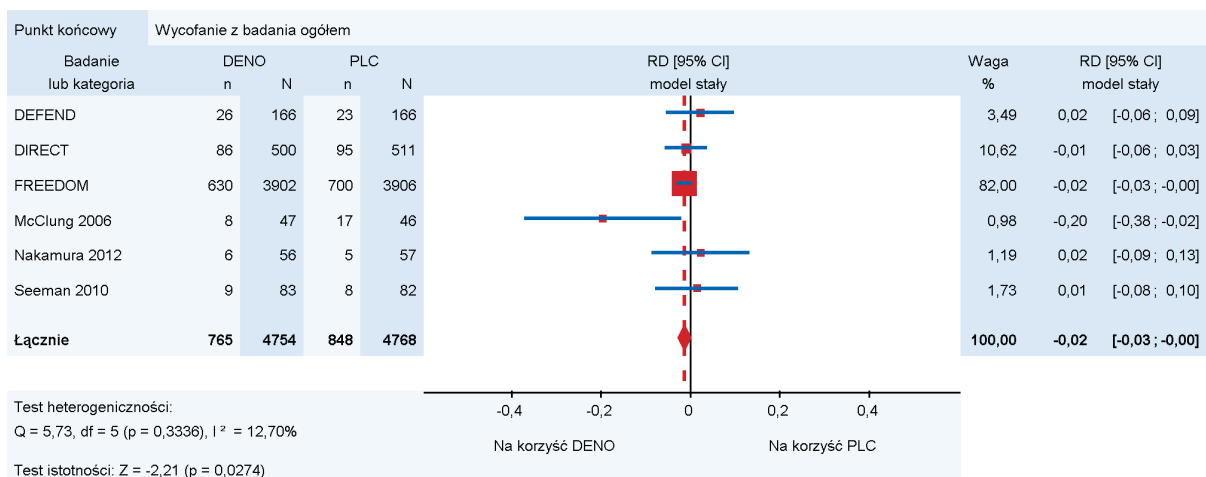
## Populacja kobiet i mężczyzn



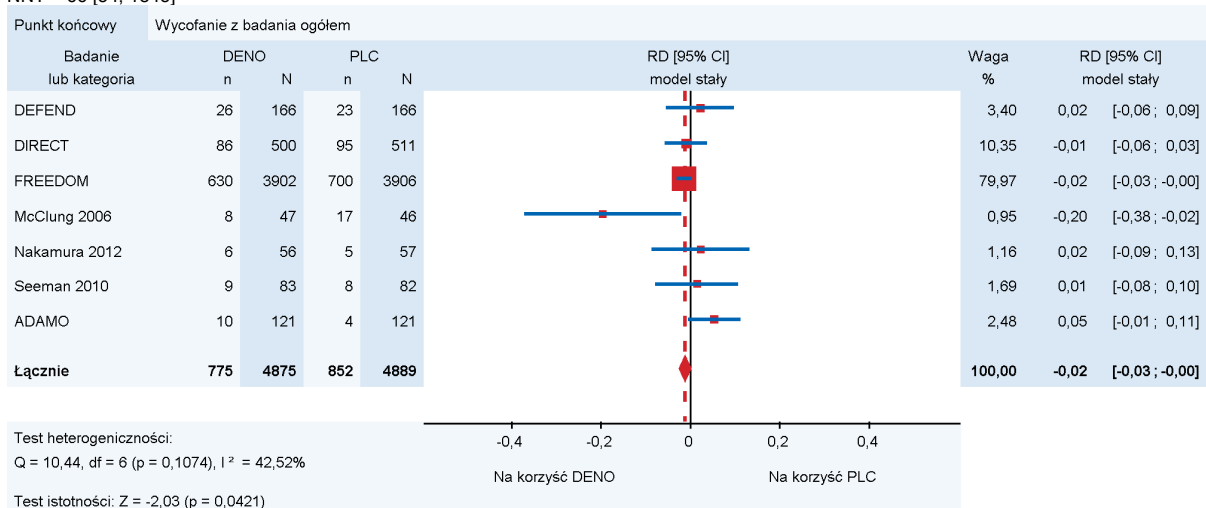
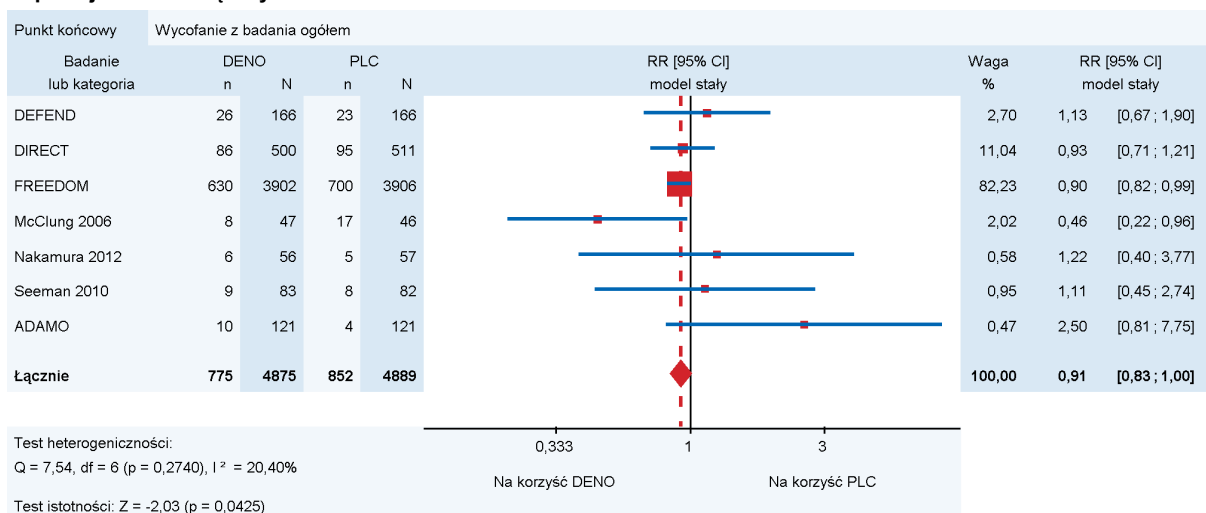
## 15.6.2.4. Wycofanie z badania ogółem

## Populacja kobiet





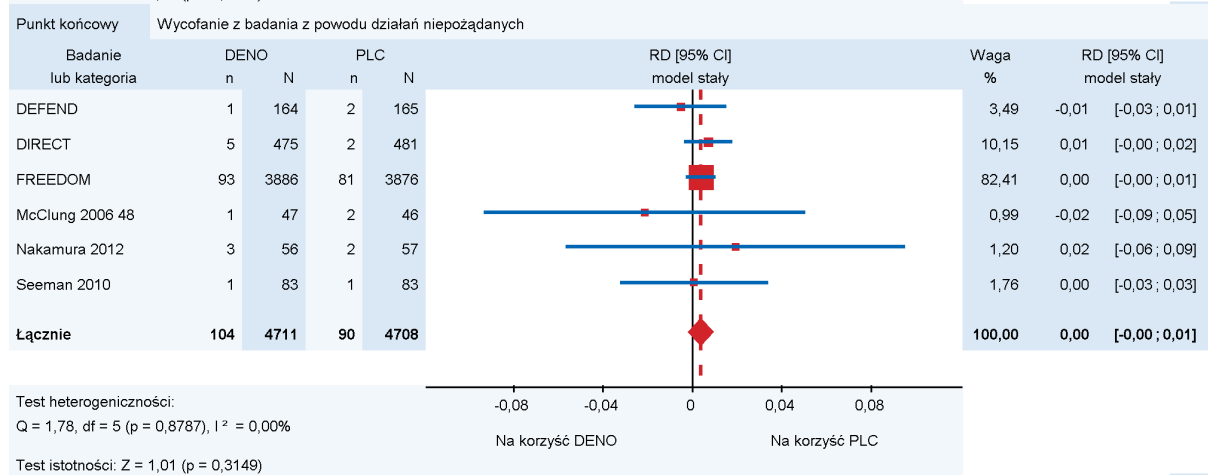
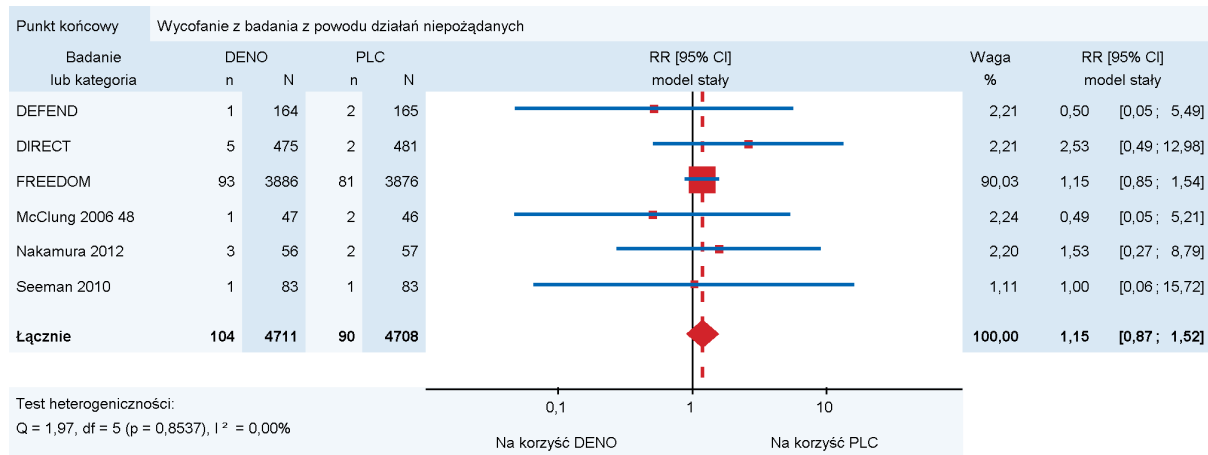
### Populacja kobiet i mężczyzn



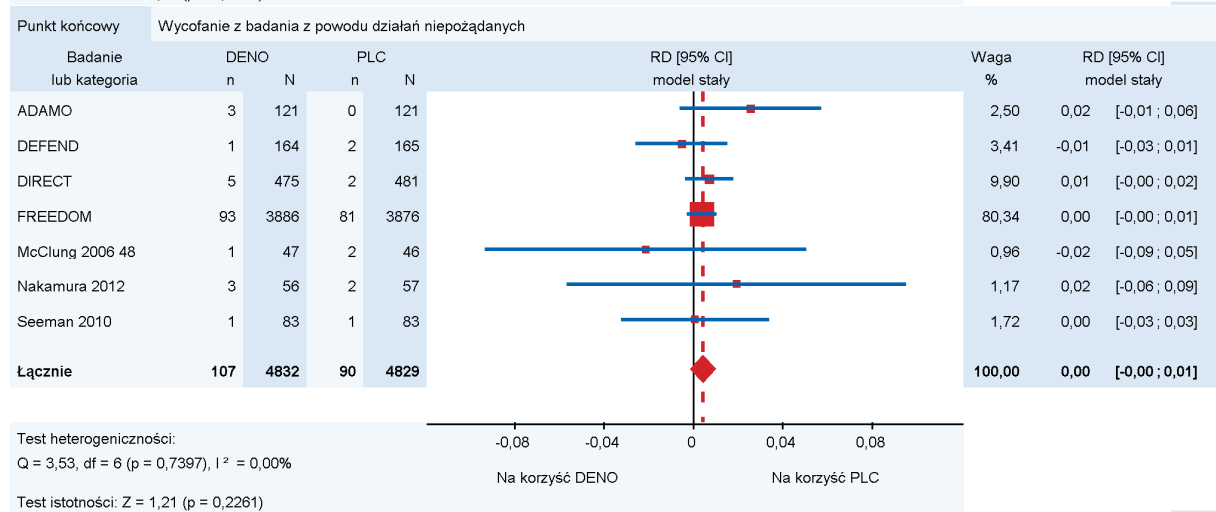
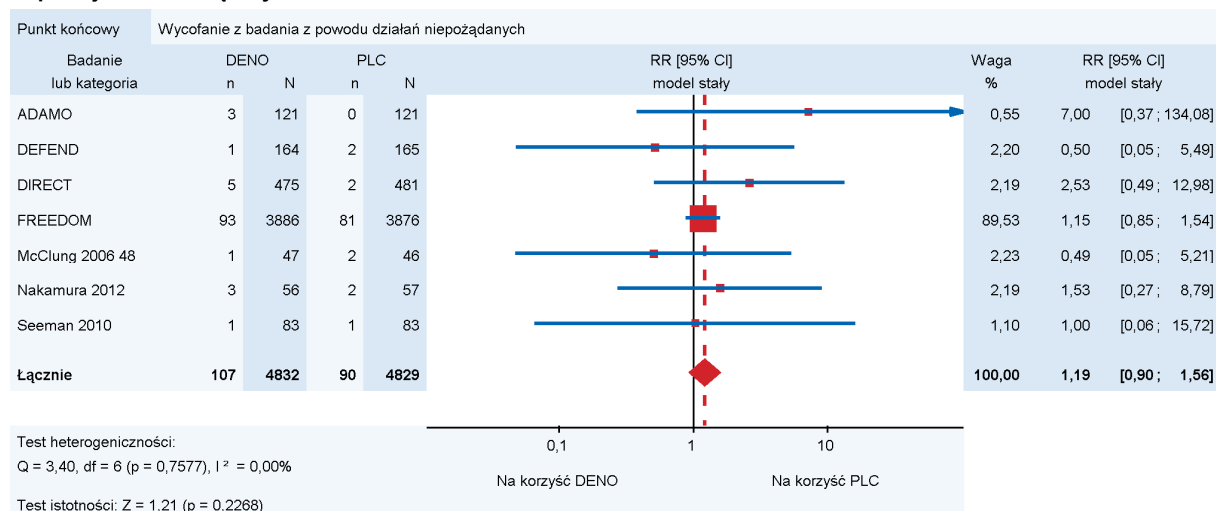


## 15.6.2.5. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

## Populacja kobiet

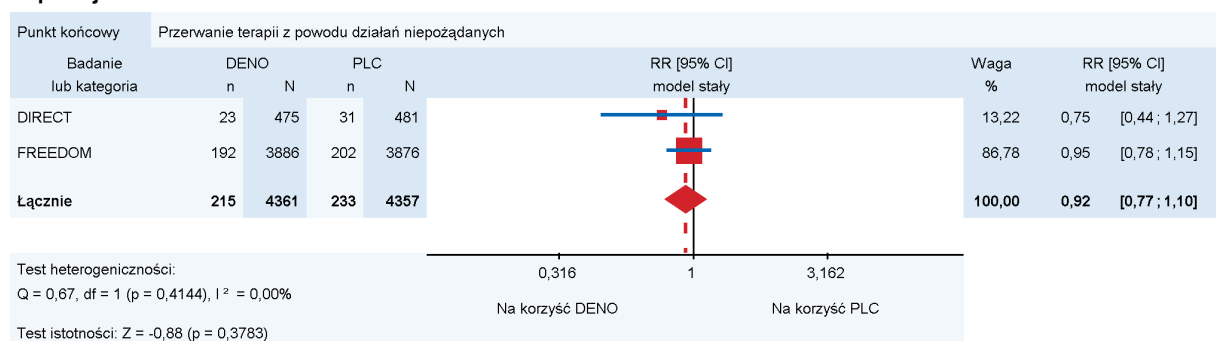


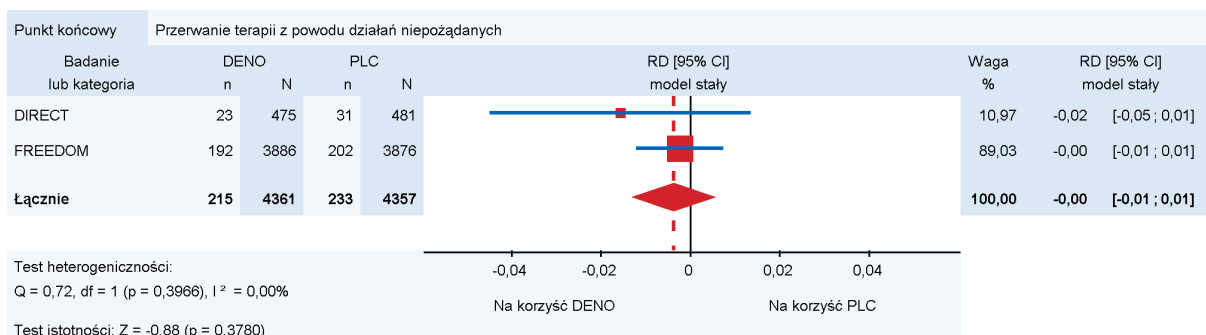
## Populacja kobiet i mężczyzn



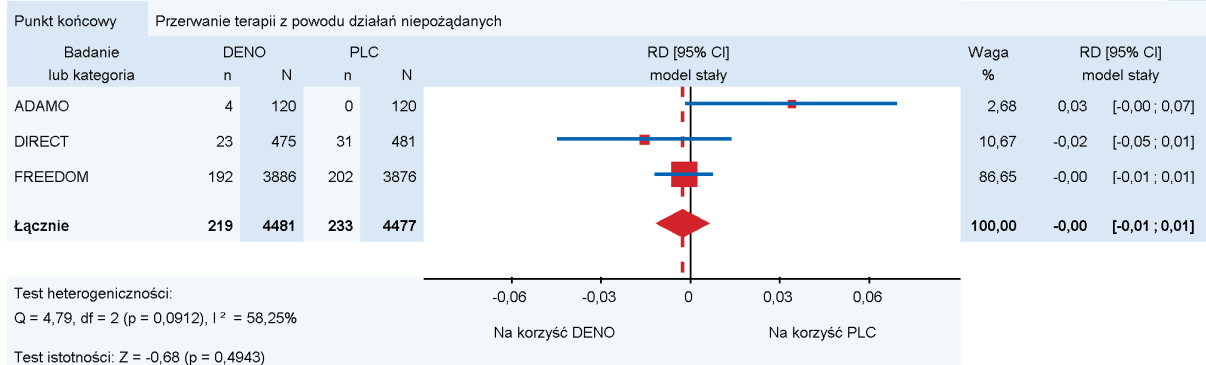
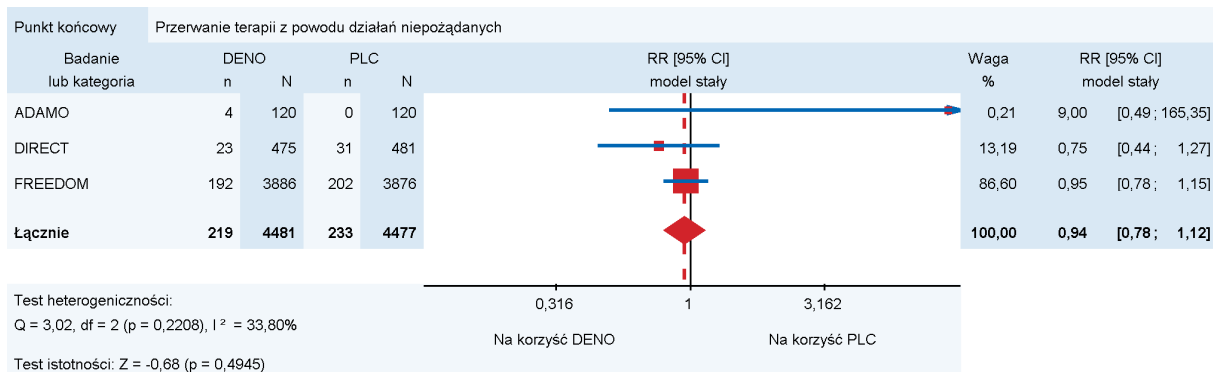
## 15.6.2.6. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

## Populacja kobiet





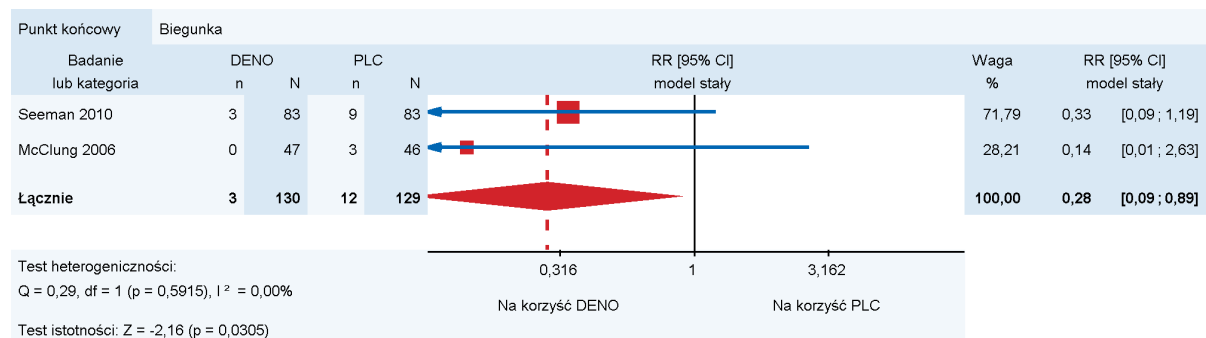
### Populacja kobiet i mężczyzn

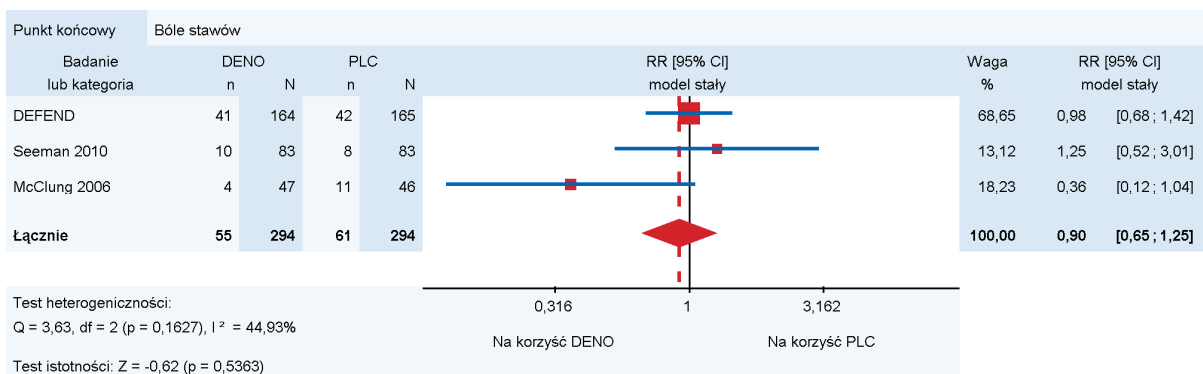
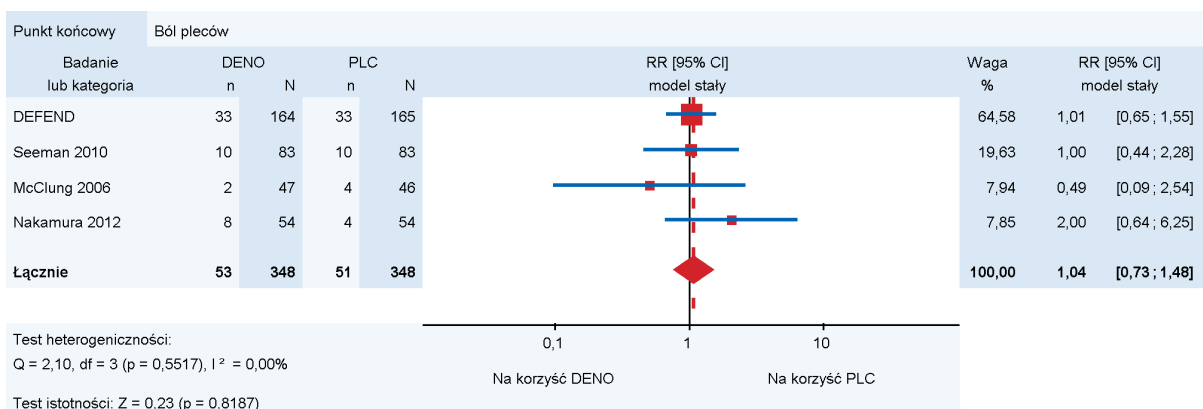
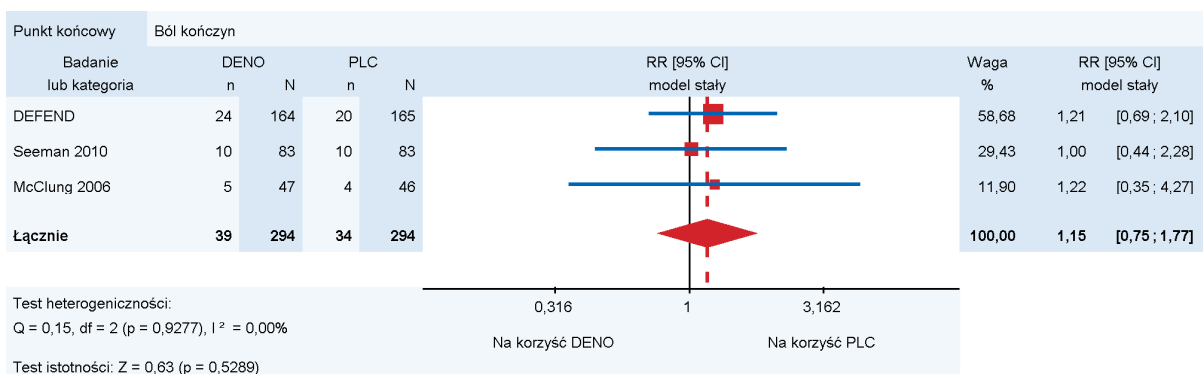
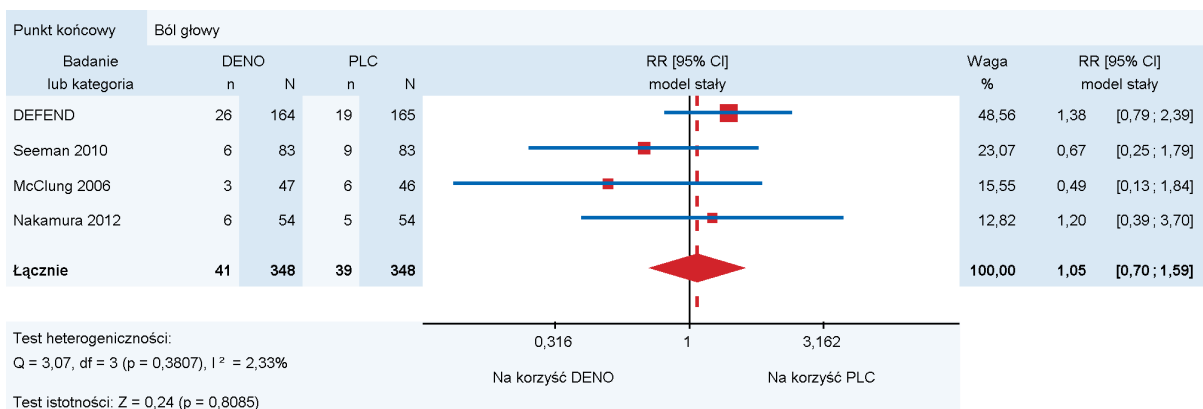


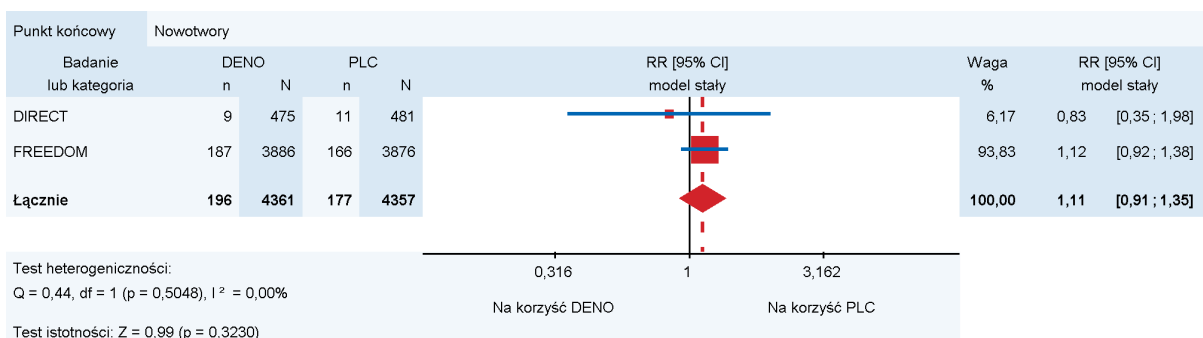
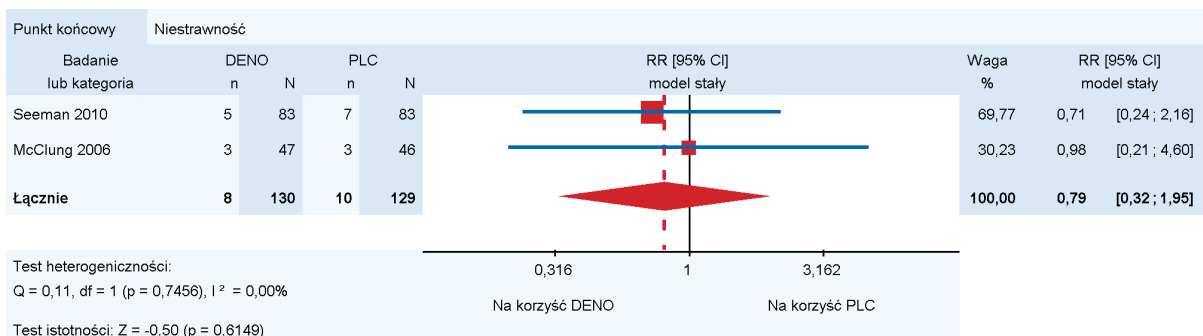
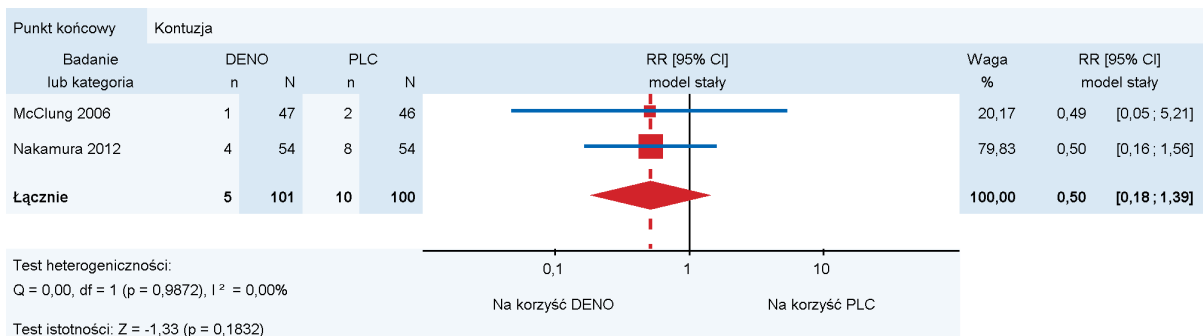
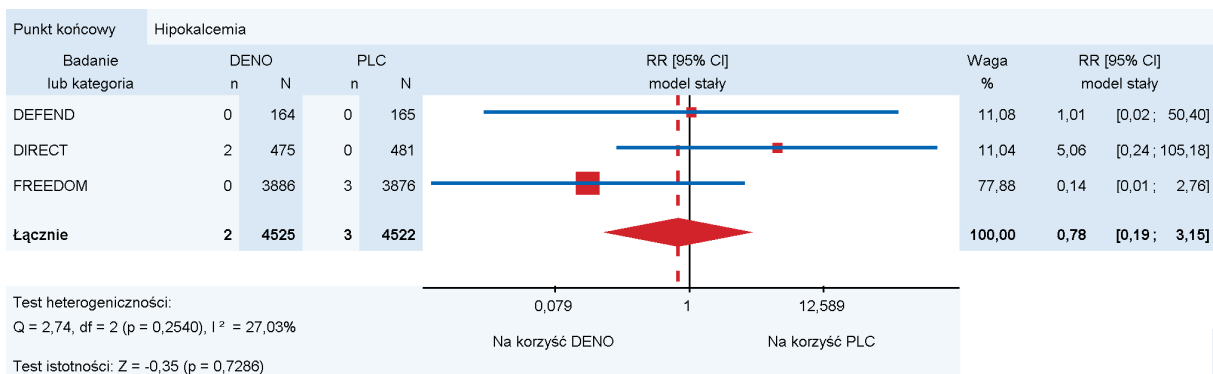
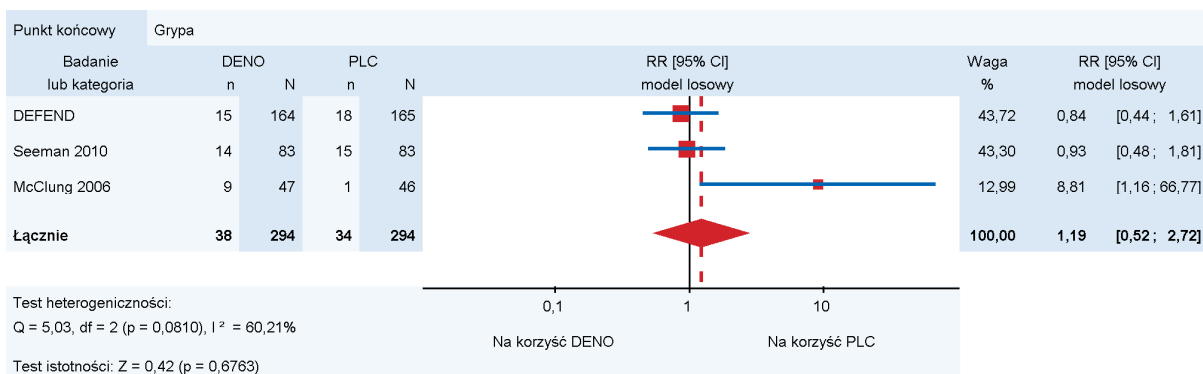
### 15.6.2.7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

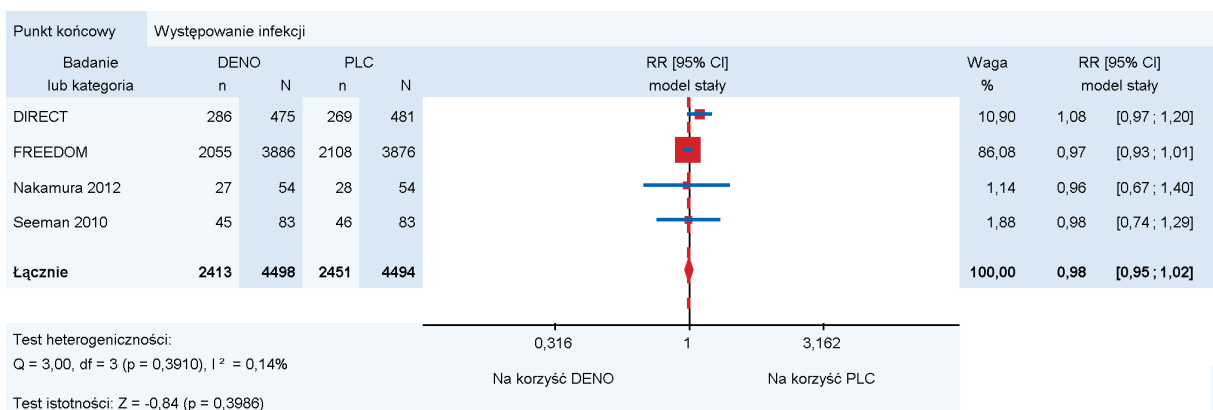
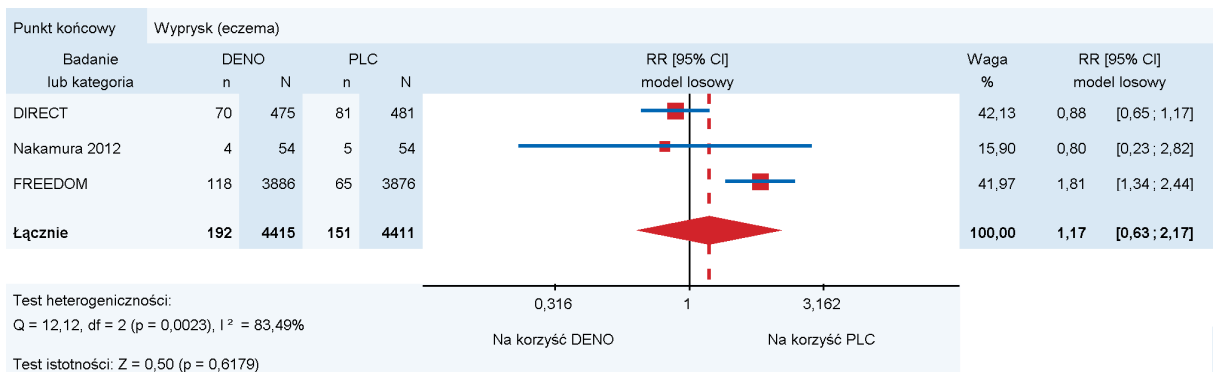
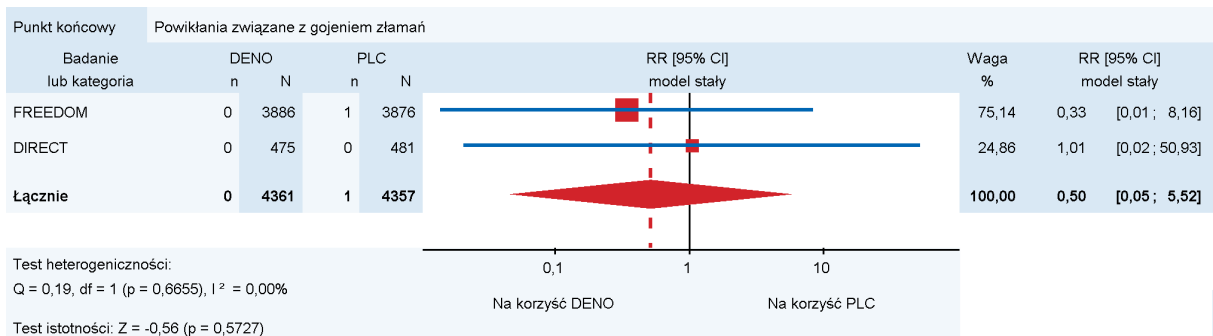
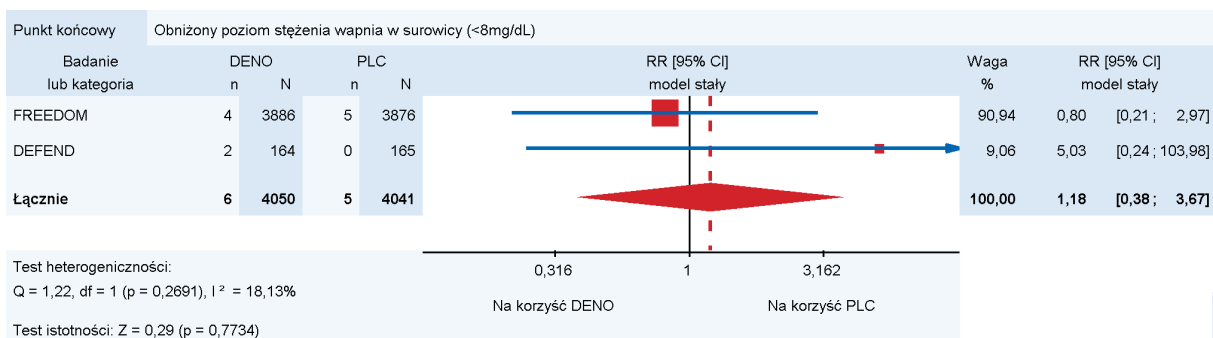
#### Populacja kobiet

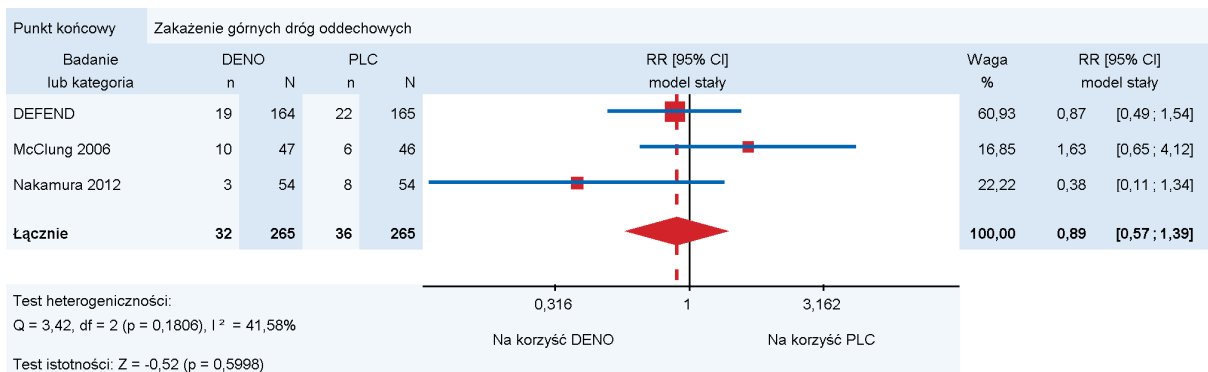
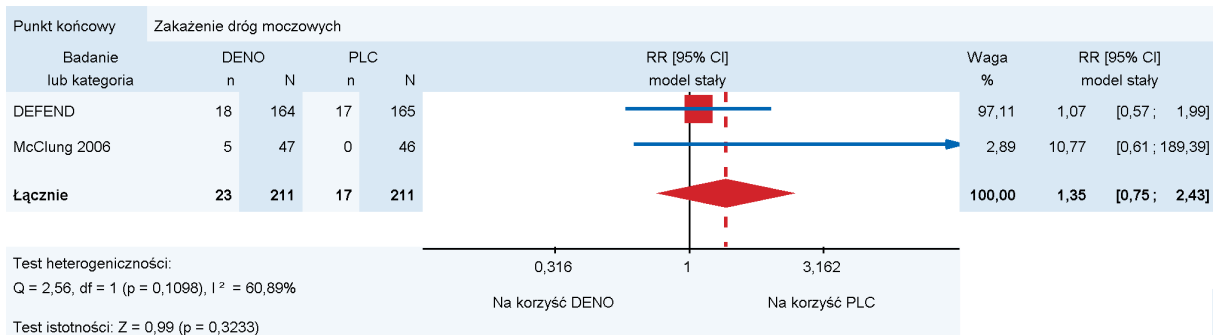
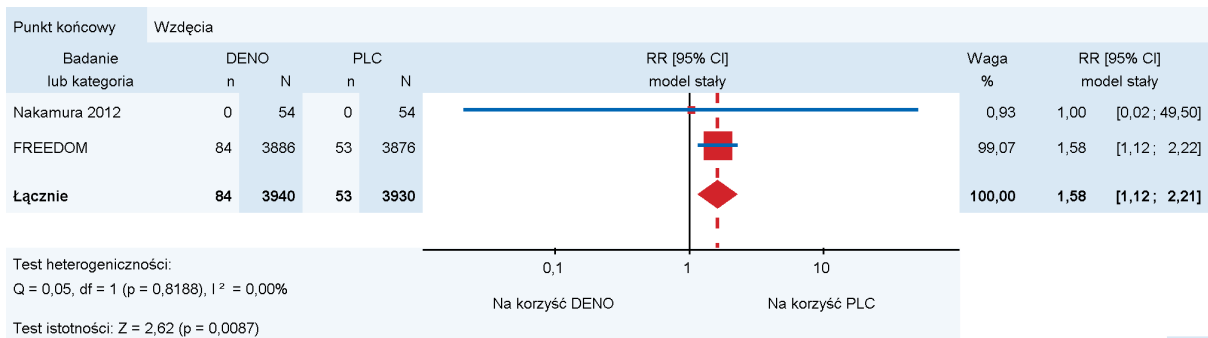
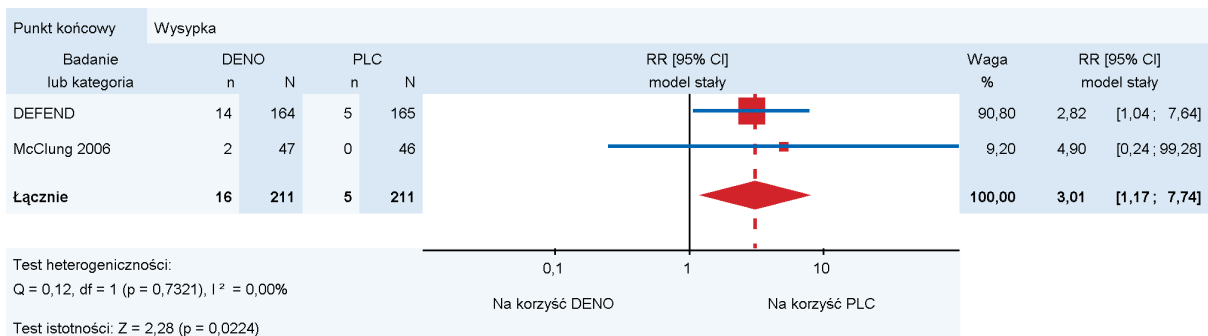
Wartości RD oraz NNT/NNH przedstawiono w tabelach (Tabela 64, Tabela 65).

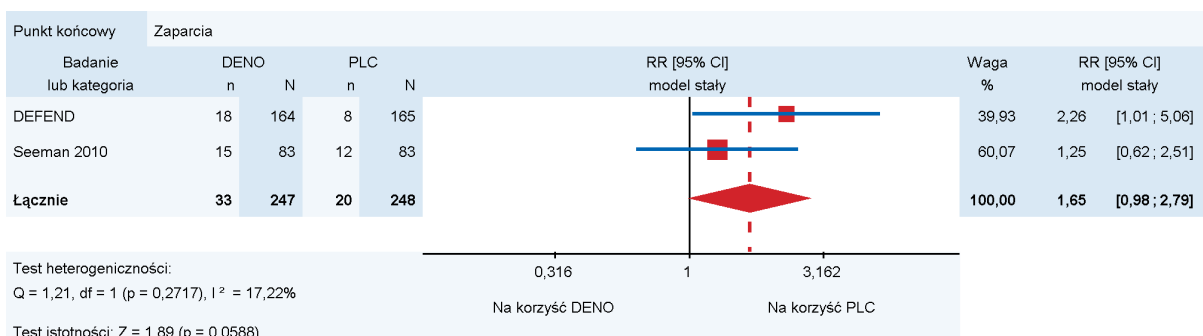
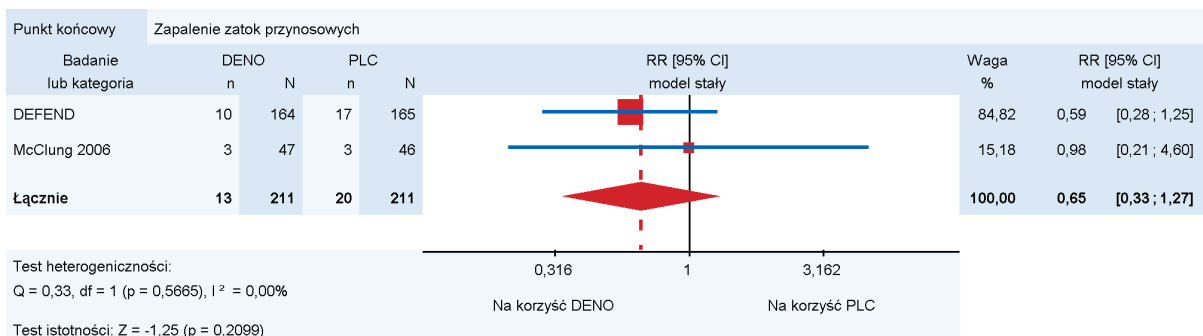
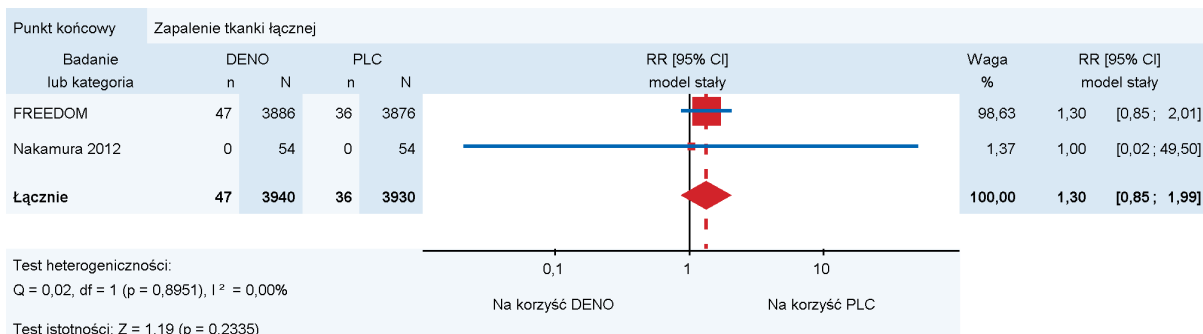
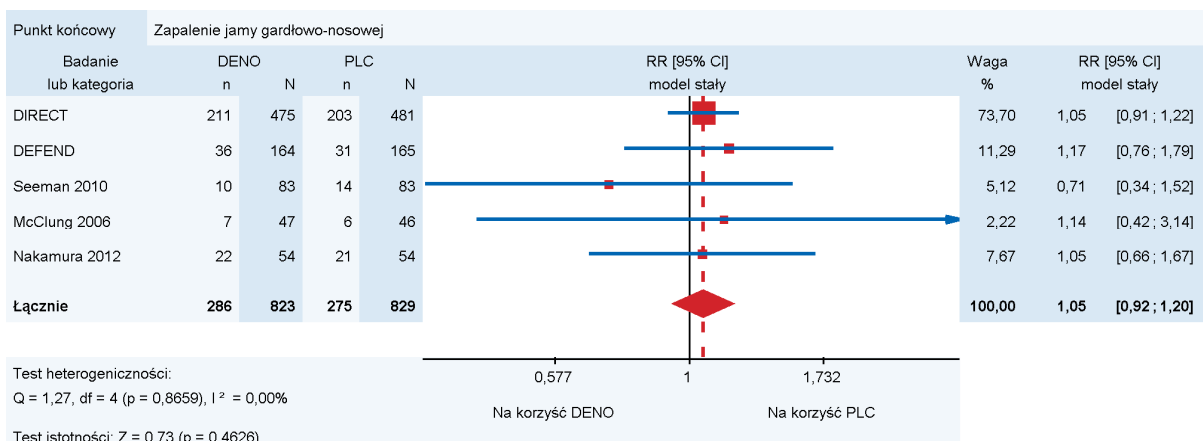




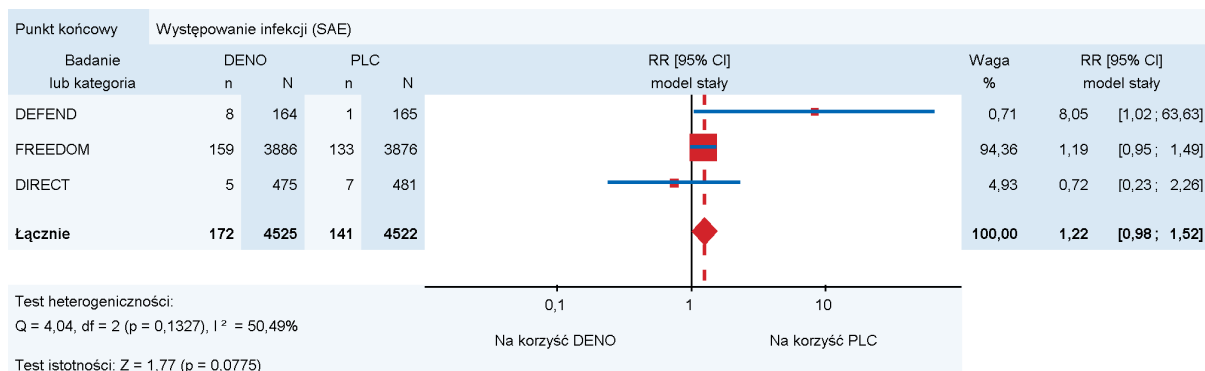
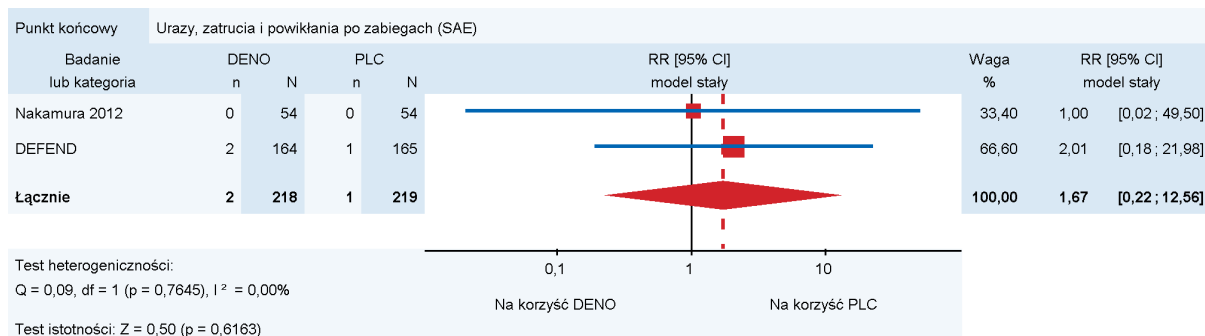
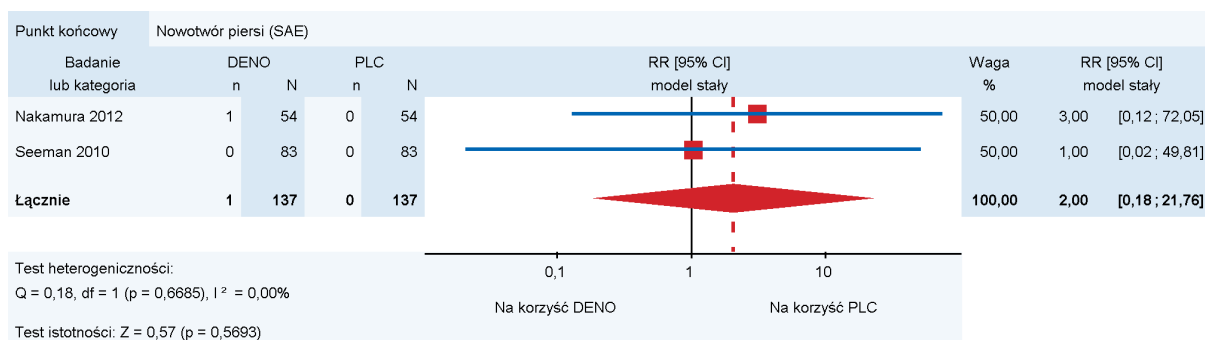
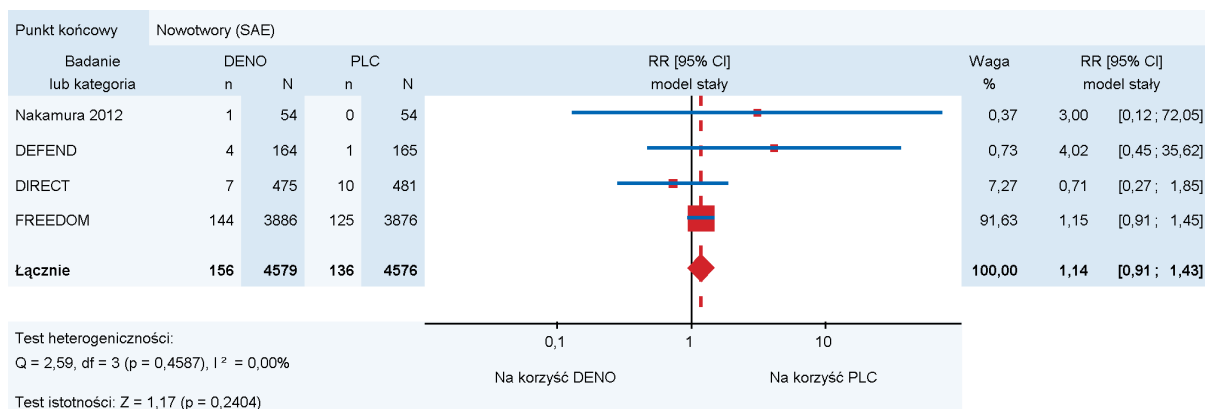


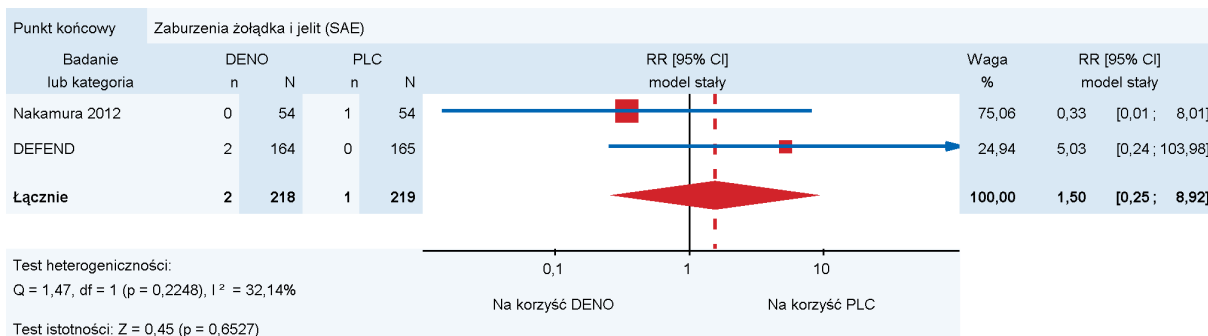
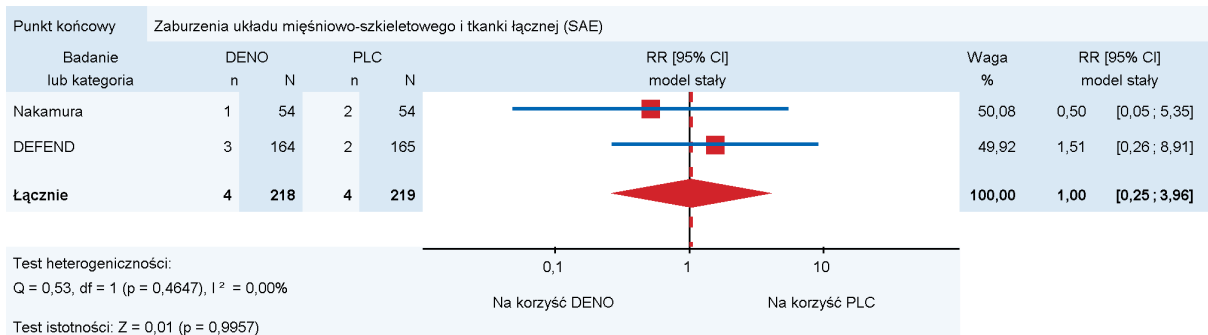
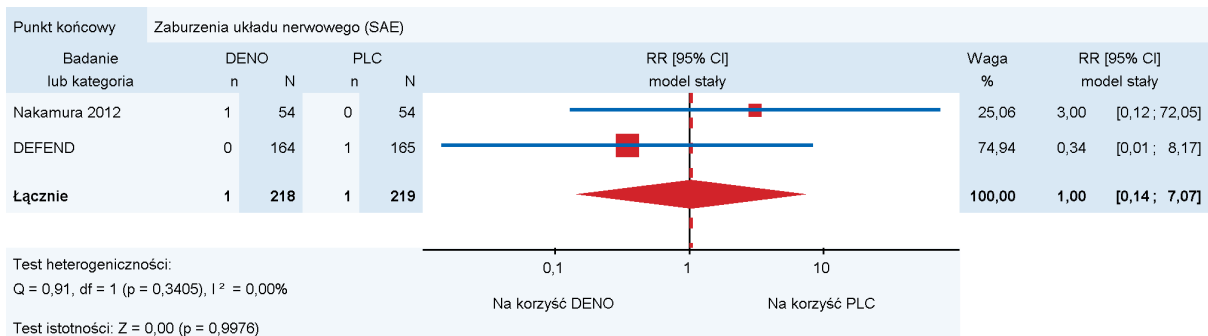
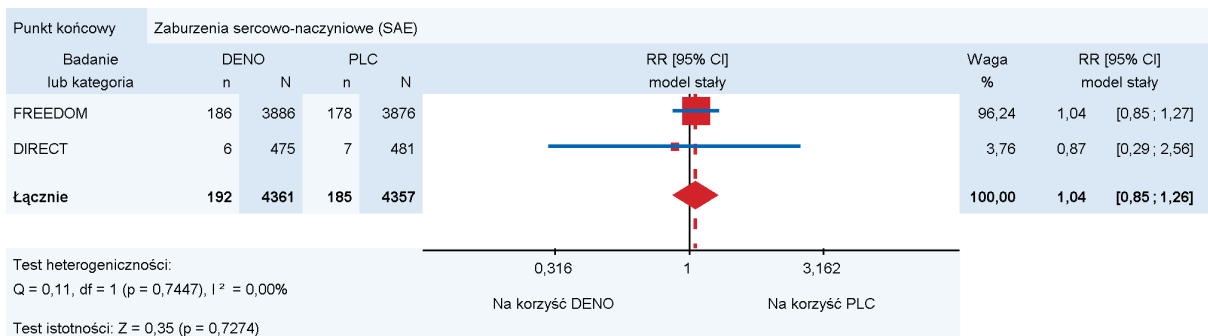




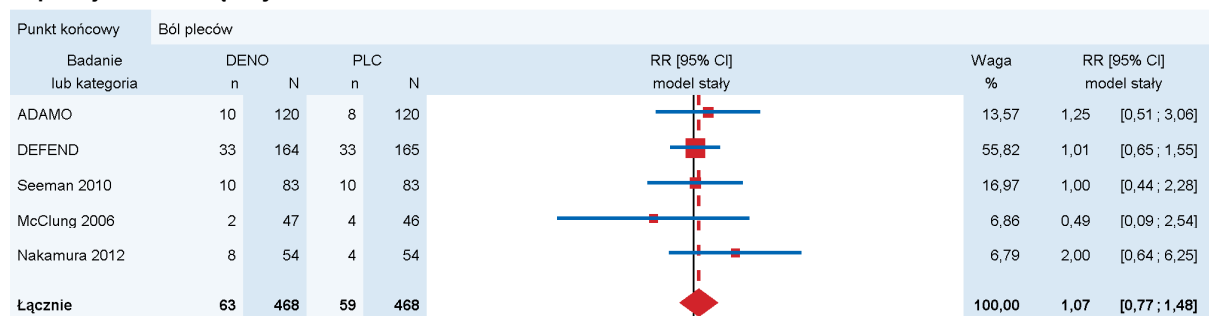






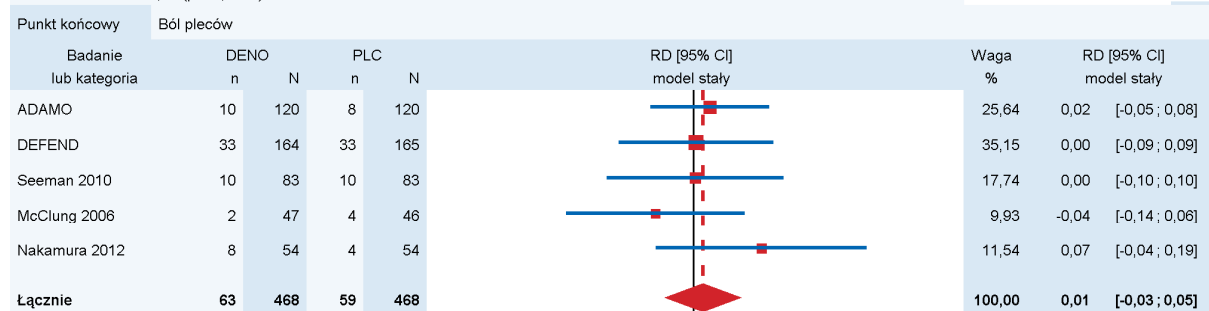


## Populacja kobiet i mężczyzn



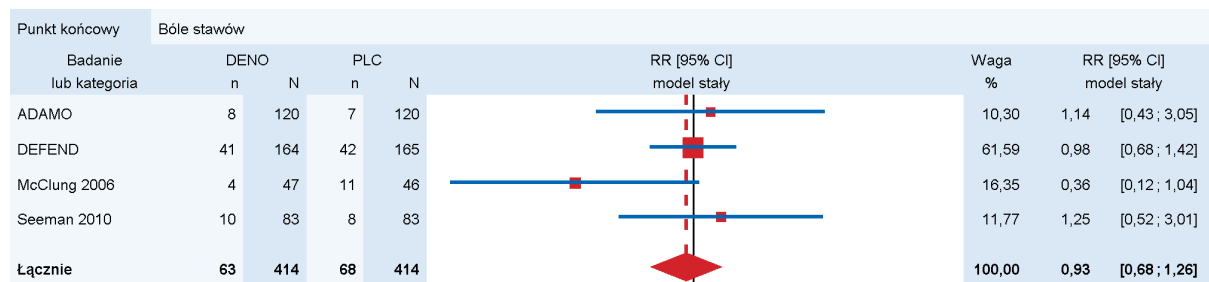
Test heterogeniczności:  
Q = 2,24, df = 4 (p = 0,6910), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = 0,41 (p = 0,6844)



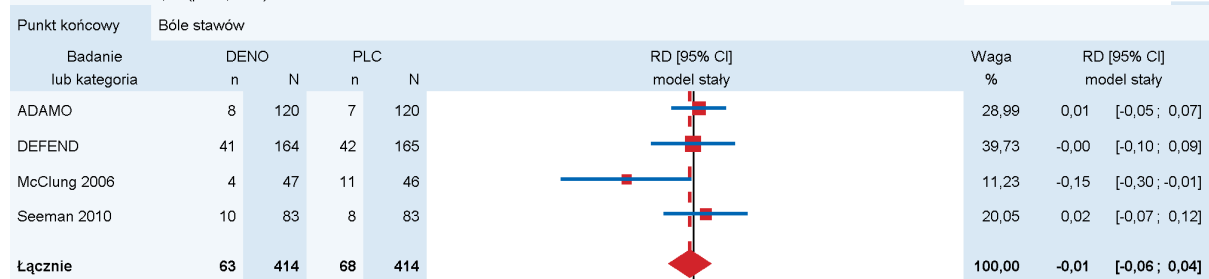
Test heterogeniczności:  
Q = 2,39, df = 4 (p = 0,6651), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = 0,41 (p = 0,6838)



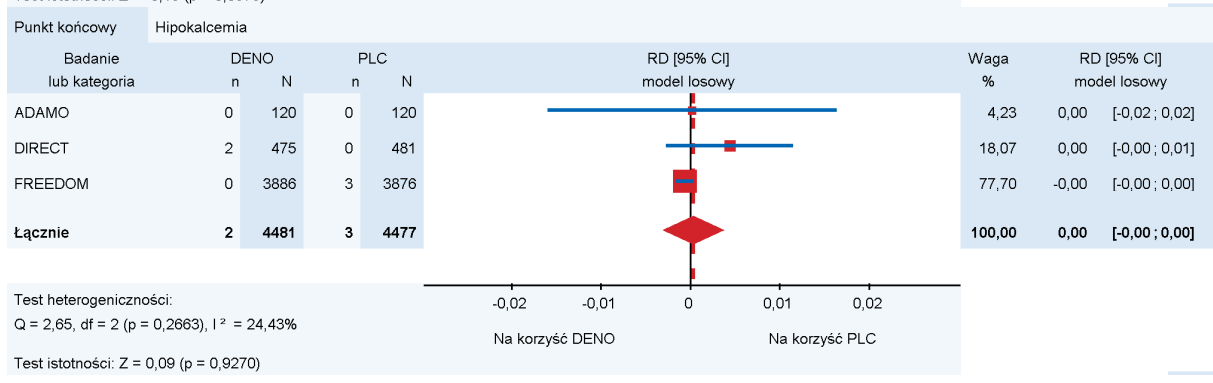
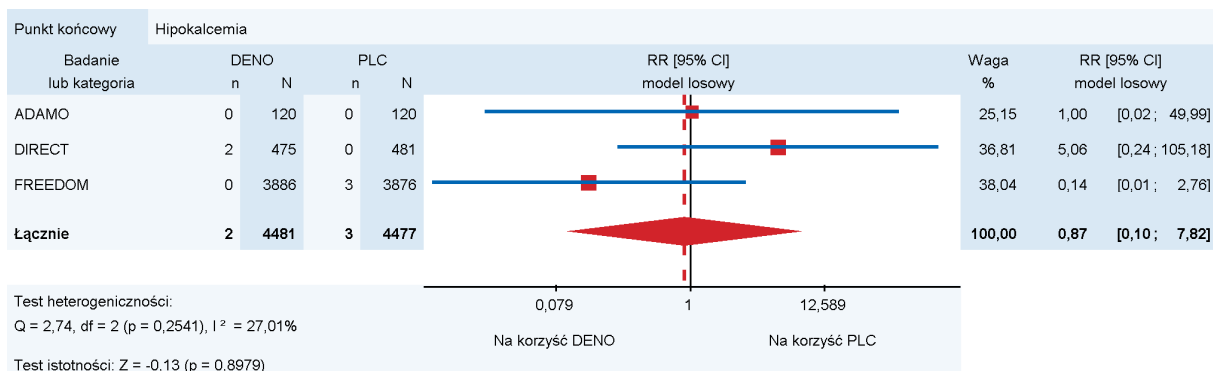
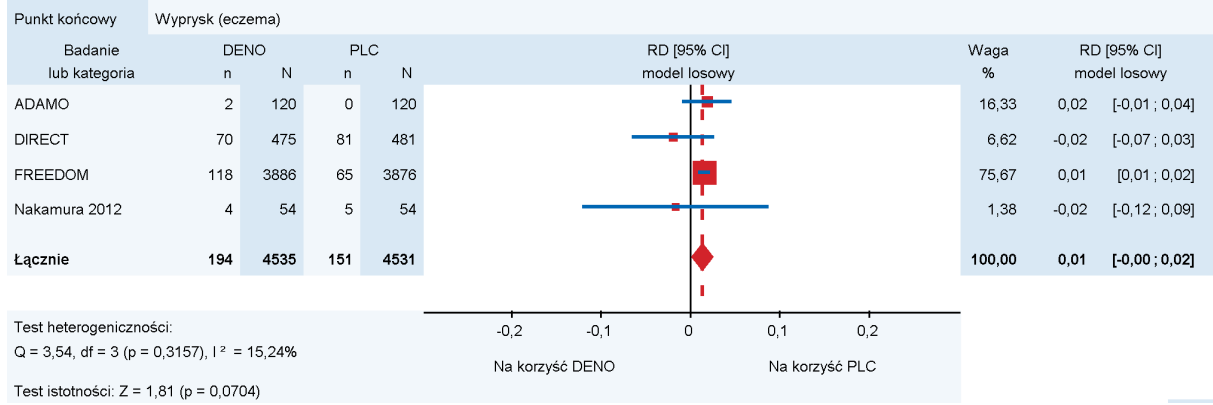
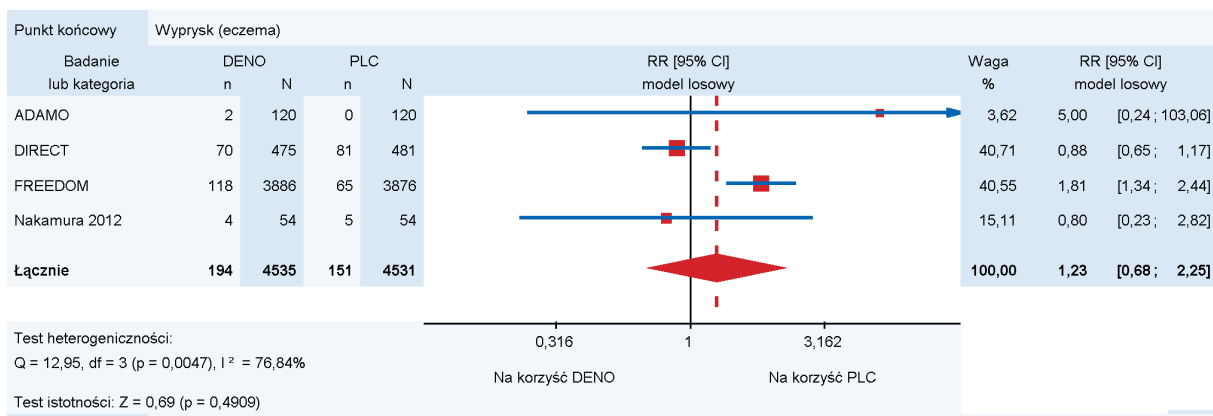
Test heterogeniczności:  
Q = 3,79, df = 3 (p = 0,2854), I<sup>2</sup> = 20,78%

Test istotności: Z = -0,48 (p = 0,6325)



Test heterogeniczności:  
Q = 4,60, df = 3 (p = 0,2037), I<sup>2</sup> = 34,76%

Test istotności: Z = -0,48 (p = 0,6307)



Punkt końcowy		AE potencjalnie związane z nadwrażliwością							
Badanie lub kategoria	DENO n	N	PLC n	N	RR [95% CI] model stały	Waga %	RR [95% CI] model stały		
ADAMO	3	120	3	120		2,79	1,00	[0,21; 4,86]	
DIRECT	90	475	105	481		97,21	0,87	[0,68; 1,12]	
<b>Łącznie</b>	<b>93</b>	<b>595</b>	<b>108</b>	<b>601</b>		<b>100,00</b>	<b>0,87</b>	<b>[0,68; 1,12]</b>	

Test heterogeniczności:  
Q = 0,03, df = 1 (p = 0,8622), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = -1,08 (p = 0,2784)

Punkt końcowy		AE potencjalnie związane z nadwrażliwością							
Badanie lub kategoria	DENO n	N	PLC n	N	RD [95% CI] model stały	Waga %	RD [95% CI] model stały		
ADAMO	3	120	3	120		20,07	0,00	[-0,04; 0,04]	
DIRECT	90	475	105	481		79,93	-0,03	[-0,08; 0,02]	
<b>Łącznie</b>	<b>93</b>	<b>595</b>	<b>108</b>	<b>601</b>		<b>100,00</b>	<b>-0,02</b>	<b>[-0,06; 0,02]</b>	

Test heterogeniczności:  
Q = 1,36, df = 1 (p = 0,2443), I<sup>2</sup> = 26,24%

Test istotności: Z = -1,09 (p = 0,2773)

Punkt końcowy		Zapalenie jamy gardłowo-nosowej							
Badanie lub kategoria	DENO n	N	PLC n	N	RR [95% CI] model stały	Waga %	RR [95% CI] model stały		
ADAMO	8	120	7	120		2,49	1,14	[0,43; 3,05]	
DIRECT	211	475	203	481		71,87	1,05	[0,91; 1,22]	
DEFEND	36	164	31	165		11,01	1,17	[0,76; 1,79]	
Seeman 2010	10	83	14	83		4,99	0,71	[0,34; 1,52]	
McClung 2006	7	47	6	46		2,16	1,14	[0,42; 3,14]	
Nakamura 2012	22	54	21	54		7,48	1,05	[0,66; 1,67]	
<b>Łącznie</b>	<b>294</b>	<b>943</b>	<b>282</b>	<b>949</b>		<b>100,00</b>	<b>1,05</b>	<b>[0,92; 1,20]</b>	

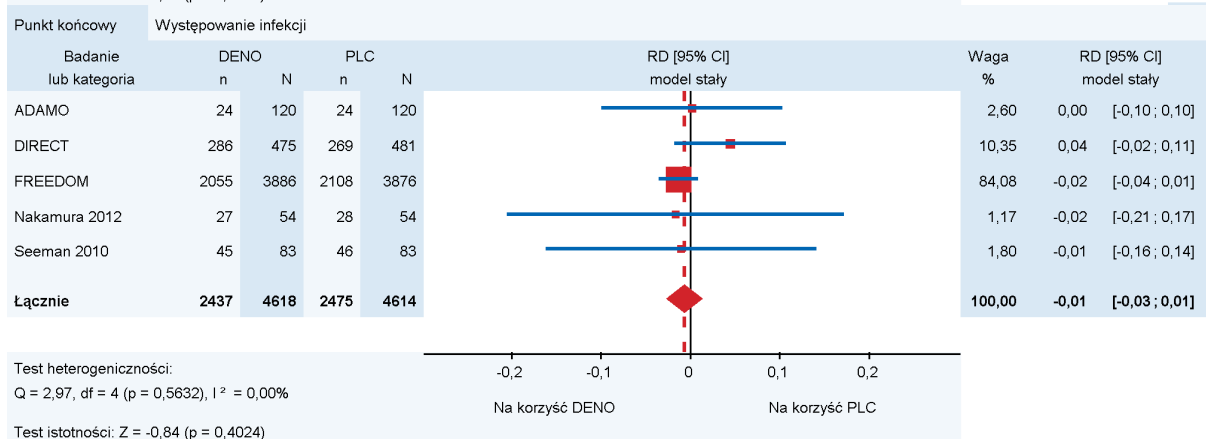
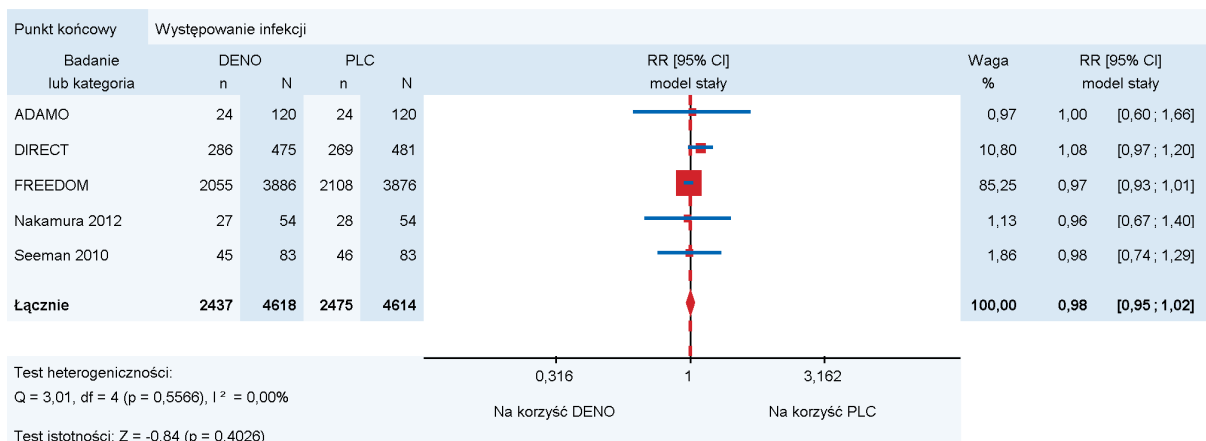
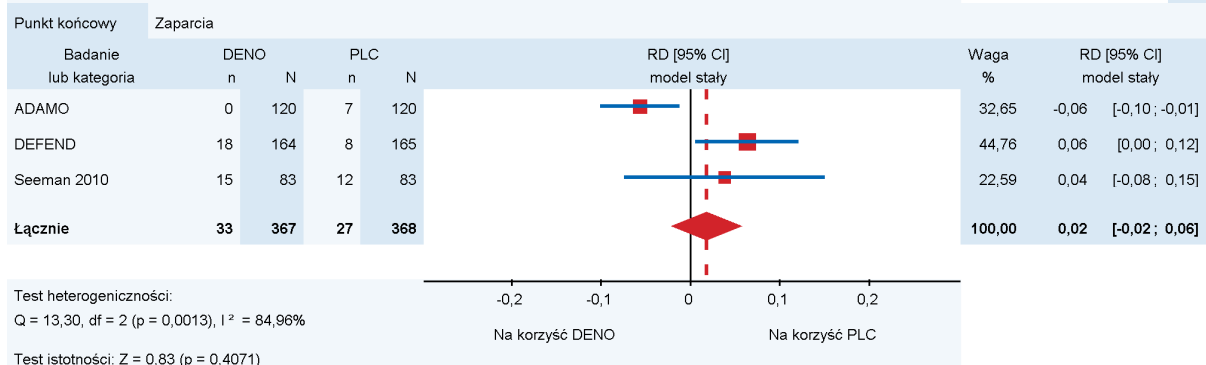
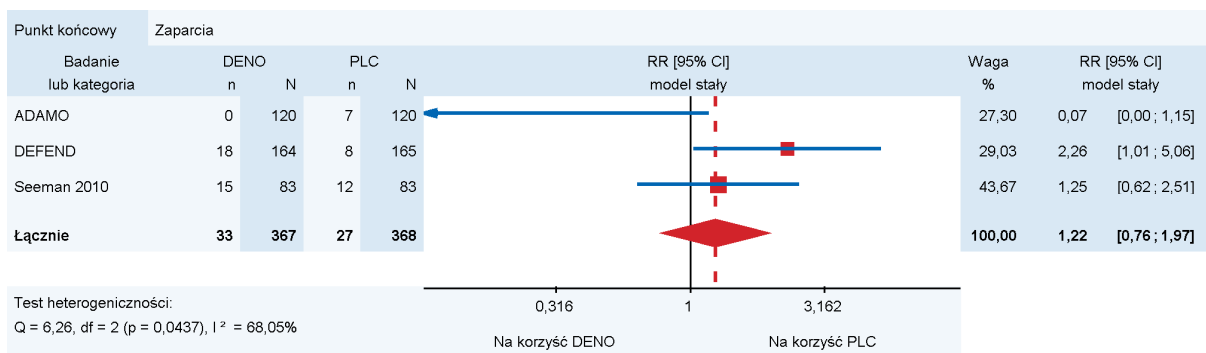
Test heterogeniczności:  
Q = 1,30, df = 5 (p = 0,9349), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = 0,77 (p = 0,4397)

Punkt końcowy		Zapalenie jamy gardłowo-nosowej							
Badanie lub kategoria	DENO n	N	PLC n	N	RD [95% CI] model stały	Waga %	RD [95% CI] model stały		
ADAMO	8	120	7	120		12,69	0,01	[-0,05; 0,07]	
DIRECT	211	475	203	481		50,53	0,02	[-0,04; 0,08]	
DEFEND	36	164	31	165		17,39	0,03	[-0,06; 0,12]	
Seeman 2010	10	83	14	83		8,77	-0,05	[-0,15; 0,06]	
McClung 2006	7	47	6	46		4,91	0,02	[-0,12; 0,16]	
Nakamura 2012	22	54	21	54		5,71	0,02	[-0,17; 0,20]	
<b>Łącznie</b>	<b>294</b>	<b>943</b>	<b>282</b>	<b>949</b>		<b>100,00</b>	<b>0,02</b>	<b>[-0,02; 0,05]</b>	

Test heterogeniczności:  
Q = 1,60, df = 5 (p = 0,9014), I<sup>2</sup> = 0,00%

Test istotności: Z = 0,77 (p = 0,4393)



## 15.7. Dodatkowe analizy

Tabela 84.  
Dodatkowe analizy oparte o badania porównujące DENO vs PLC (FREEDOM, DEFEND, Seeman 2010)

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
<b>Badanie FREEDOM</b>						
<b>Adami 2012 [92]</b>	Ocena wpływu DENO na gojenie złamań pozakręgowych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.	Pozakręgowie złamania z opóźnionym gojeniem, powikłania złamań	303 vs 364	36 mies.	Liczba złamań pozakręgowych: 386 vs 465. Opóźnione gojenie złamań stwierdzono u 2 pacjentek w grupie DENO i 5 pacjentek w grupie PLC. Mniejsza częstość powikłań złamań pozakręgowych i powikłań leczenia złamań w przypadku DENO (1,7% vs 5,5% pacjentów). Opóźnione gojenie złamań/wystąpienie powikłań nie miały związku z odstępem czasowym pomiędzy złamaniem i podaniem denosumabu.	DENO nie opóźnia gojenia ran po złamaniu, może być podawany niezależnie od czasu wystąpienia złamania.
<b>Austin 2012 [30]</b>	Ocena związku między zmianami BMD a zmniejszeniem ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych.	Zmiana BMD, nowe złamania, pogarszające się złamania	3624 vs 3608	36 mies.	Stosowanie DENO było związane ze znaczącym zwiększeniem BMD w biodrze w 12., 24. i 36. miesiącu badania: różnica DENO vs PLC (średnia [CI95%]) = 3,3 [3,1; 3,4], 5,1 [4,9; 5,2], 6,4 [6,2; 6,6]. Zmiana BMD związana ze stosowaniem DENO może odpowiadać za 35–51% efektu leczenia w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka nowych/pogarszających się złamań kręgowych oraz za około 80% efektu leczenia w przypadku zmniejszenia ryzyka nowych/pogarszających się złamań pozakręgowych.	Zwiększenie BMD związane ze stosowaniem DENO powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka nowych złamań i pogarszających się złamań kręgowych oraz pozakręgowych.
<b>Bolognese 2013 [74]</b>	Ocena wpływu leczenia DENO na BMD.	BMD	3902 vs 3906	36 mies.	Wzrost BMD o >3% w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra i szyjki kości udowej u większego odsetka pacjentów leczonych DENO w porównaniu do grupy kontrolnej: 90% vs 30%; 74% vs 11% oraz 64% vs 17. Wzrost BMD o > 6% w wymienionych obszarach wystąpił u 77% vs 13%, 38% vs 3% oraz 33% vs 6% pacjentów w poszczególnych grupach. Wzrost BMD po 36 miesiącach był znacząco wyższy u pacjentów leczonych DENO w porównaniu do grupy PLC (p < 0,0001 dla wszystkich uwzględnionych miejsc pomiaru).	Terapia z użyciem DENO prowadziła do znaczącego klinicznie wzrostu BMD, który obserwowany był już na wczesnym etapie leczenia i zwiększał się w ciągu 36 miesięcy okresu badania.
<b>Brown 2013 [96]</b>	Ocena ryzyka złamań po przerwaniu terapii z użyciem DENO (po przyjęciu 2–5 dawek).	Złamania	327 vs 470	7-36 mies.	Po przerwaniu terapii, częstość złamań w grupie DENO wyniosła 9,7/100 pacjento-lat, natomiast w grupie PLC 13,5/100 pacjento-lat (HR = 0,82 CI95% [0,49; 1,38]).	Przerwanie leczenia z użyciem DENO nie jest związane ze zwiększeniem ryzyka złamań.

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
<b>Brown 2014 [98]</b>	Ocena wpływu leczenia DENO przez okres 5 lat.	Histologia i histomorfometria kości	13 vs 28	60 mies.	Histologia i histomorfometria kości po leczeniu DENO na dobrym poziomie (prawidłowa struktura kości, mineralizacja i poziom szpiku kostnego w normie).	Leczenie DENO przez okres 5 lat nie wpływa negatywnie na jakość kości.
<b>Eastell 2011 [100]</b>	Ocena wpływu DENO na zmiany poziomu BTM.	Poziom BTM, BMD	96 vs 64	36 mies.	Odsetek pacjentek, u których w 36. miesiącu terapii (DENO vs PLC) stwierdzono wartości analizowanych BTM poniżej poziomu referencyjnego (dla okresu przed menopauzą): CTX – 56% vs 5%; PINP – 56% vs 3%; TRACP – 0% vs 0%; BALP - 22% vs 0%.	DENO jest silnym inhibitorem obrotu kostnego. Wpływ na poziom poszczególnych BTM różni się od innych leków stosowanych w terapii osteoporozy ze względu na odmienny mechanizm działania.
<b>Ferrari 2015 [102]</b>	Ocena wpływu długotrwałego stosowania DENO na redukcję częstości złamań pozakręgowych.	Złamania pozakręgowie, BMD	2343 vs 1731	84 mies.	Wskaźnik złamań pozakręgowych wyniósł 2,15/100 pacjento-lat po pierwszych 3 latach leczenia DENO i 1,36/100 pacjento-lat w 4 roku. Wyniki dotyczące częstości złamań pozakręgowych w latach 1–3 były porównywalne do wyników z lat 4–7. Zmniejszenie częstości złamań w 4 roku było najbardziej widoczne u pacjentów z utrzymującym się niskim BMD w obrębie biodra.	Leczenie DENO przez ponad 3 lata wiąże się z dalszą redukcją częstości złamań pozakręgowych.
<b>Gatti 2012 [104]</b>	Ocena wpływu DENO na zmiany poziomu sklerostyny, DKK1 oraz BTM (sCTX i bAP).	Poziom sklerostyny, DKK1, BTM (sCTX i bAP), BMD	24 vs 19	36 mies.	U pacjentek leczonych DENO zaobserwowano znaczące obniżenie poziomu BTM (sCTX i bAP) i DKK1 oraz podwyższenie poziomu sklerostyny. Zmiany poziomu sklerostyny były istotnie negatywnie skorelowane z poziomem bAP.	Prawdopodobnie wzrost poziomu sklerostyny jest balansowany przez spadek poziomu DKK1 co wpływa na osłabienie negatywnego wpływu na kościotworzenie w czasie długotrwałej terapii z użyciem DENO.
<b>Genant 2013 [105]</b>	Ocena wpływu DENO na BMD i BMC w obrębie biodra.	Zmiany BMD i BMC w obrębie biodra	36 vs 26	36 mies.	Zaobserwowano znaczące różnice pomiędzy zmianami BMD oraz BMC w grupie DENO i w grupie PLC: 6.4% vs -1.5% ( $p < 0,05$ ), oraz 4.8% vs -2.6% ( $p < 0,001$ ).	DENO istotnie zwiększa BMD, BMC w obrębie biodra.
<b>Hadji 2013 [156]</b>	Ocena skuteczności DENO w zależności od ryzyka złamań.	Złamania kręgowie, złamania biodra	3902 vs 3906	36 mies.	W grupie pacjentek z wyższym ryzykiem złamań DENO obniżył ryzyko nowych złamań kręgowych o 67% ( $p < 0,0001$ ), pozakręgowych o 23% ( $p = 0,0051$ ) i złamań biodra o 41% ( $p = 0,0353$ ). W grupie pacjentek o niższym ryzyku złamań, ryzyko złamań kręgowych zostało obniżone o 75% ( $p = 0,0004$ ), natomiast ryzyko złamań kręgowych i/lub pozakręgowych o 73% ( $p = 0,0005$ ).	DENO znacząco obniżył ryzyko złamań u pacjentek z grup niskiego i wysokiego ryzyka.



Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
<b>Jamal 2011 [107]</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO w zależności od funkcji nerek.	Nowe złamania, BMD, zmiany poziomu wapnia i kreatyniny w serum, AE	3902 vs 3906	36 mies.	Redukcja częstości złamań kręgowych (we wszystkich grupach niezależnie od funkcji nerek, jedynie u pacjentów ze stadium 4 CKD nieistotna statystycznie) i pozakręgowych (we wszystkich grupach niezależnie od funkcji nerek, u pacjentów ze stadium 3. i 4. CKD nieistotna statystycznie) oraz wzrost BMD (we wszystkich grupach niezależnie od funkcji nerek) u pacjentów leczonych DENO w porównaniu do PLC. Wzrost BMD w grupie leczonej DENO: kręgosłup lędźwiowy 8,8%; szyjka kości udowej 5,2%; biodro 6,4%. W analizie warstwowej w zależności od funkcji nerek, nie stwierdzono różnic w częstości AE pomiędzy grupą leczoną DENO i PLC.	Leczenie z zastosowaniem DENO jest skuteczne pod względem redukcji ryzyka złamań i jednocześnie bezpieczne (nie powoduje zwiększenia ryzyka AE), niezależnie od funkcji nerek.
<b>Keaveny 2014 [109]</b>	Ocena wpływu DENO na wytrzymałość kości udowej i kręgosłupa.	BMD, wytrzymałość kości	51 vs 48	36 mies.	Po 36 miesiącach, w grupie DENO, w porównaniu do grupy PLC, wytrzymałość kości w obrębie biodra wzrosła o 14,3% ( $p < 0,0001$ ), natomiast w obrębie w kręgosłupa o 22,4% ( $p < 0,0001$ ). Korzystne zmiany wywołane stosowaniem DENO dotyczyły zarówno istoty gąbczastej, jak i istoty zbitiej kości.	DENO zwiększa wytrzymałość kości udowej oraz kręgosłupa.
<b>McCloskey 2012 [93]</b>	Ocena skuteczności DENO w zależności od wyjściowego ryzyka złamań obliczonego z użyciem metody FRAX.	Złamania kręgowe i pozakręgowe; złamania biodra	3902 vs 3906	36 mies.	Przy 10% prawdopodobieństwie złamania, DENO obniża ryzyko o 11% ( $p = 0,629$ ), a przy 30% prawdopodobieństwie złamania o 50% ( $p = 0,001$ ).	DENO znacząco zmniejsza ryzyko złamań. Skuteczność DENO jest większa u osób z umiarkowanym i wysokim ryzykiem złamania (wg FRAX)
<b>McClung 2013b [94]</b>	Ocena wpływu DENO na parametry kości w obrębie biodra i kręgosłupa lędźwiowego.	Zmiana BMD, BMC	112 vs 97	36 mies.	Zmiany BMD w grupie DENO w porównaniu do PLC: 21,8% w obrębie istoty gąbczastej kości kręgosłupa ( $p < 0,0001$ ); 7,8% w obrębie biodra ( $p < 0,0001$ ); 5,9% w szyjce kości udowej ( $p < 0,0001$ ).	DENO w sposób istotny zwiększa BMD w obrębie kręgosłupa, biodra i szyjki kości udowej (zarówno w przypadku istoty gąbczastej, jak i istoty zbitiej kości).
<b>Poole 2015 [95]</b>	Mapowanie 3D kości po leczeniu DENO.	Zmiany kostne	80	36 mies.	Leczenie DENO w ciągu 3 lat zwiększyło grubość i gęstość masy części korowej kości udowej o 5,4% w stosunku do PLC.	DENO zwiększa grubość i gęstość masy części korowej kości udowej.
<b>Reid 2010 [97]</b>	Ocena wpływu DENO na wynik badania histomorfometrycznego kości.	Wskaźniki strukturalne, tworzenia kości, dynamiczne oraz resorpcji kości.	52 vs 51	36 mies.	Zaobserwowano znaczące różnice pomiędzy grupą DENO i grupą PLC w odniesieniu do wskaźników tworzenia kości (powierzchnia, szerokość i objętość osteoidu), dynamiki (powierzchnia mineralizacji, szybkość przywarstwiania kości, szybkość tworzenia kości (%/rok), okres tworzenia, częstość aktywacji) oraz resorpcji (powierzchnia erozji, liczba osteoklastów). Brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametrów strukturalnych (objętość istoty gąbczastej kości, szerokość istoty zbitiej kości).	DENO znacząco hamuje obrót kostny.

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
<b>Samelson 2014 [99]</b>	Ocena wpływu DENO na zwapnienie zastawki aortalnej i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych.	Zmiana stopnia zwapnienia zastawki, zdarzenia sercowo-naczyniowe	1221 vs 1142	36 mies.	Stosowanie DENO nie miało wpływu na progresję zwapnienia zastawki aortalnej w ciągu 3 lat trwania badania (OR = 1,00 CI95% [0,74; 1,34]). Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych była podobna w obu grupach.	DENO nie zwiększa ryzyka progresji zwapnienia zastawki aortalnej ani ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.
<b>Schwartz 2013 [101]</b>	Ocena wpływu DENO na metabolizm glukozy.	FPG, zmiana masy ciała, rozpoznanie cukrzycy	3535 vs 3541	36 mies.	Brak istotnych różnic pomiędzy grupą DENO i grupą PLC w odniesieniu do FPG, czy też wystąpienia cukrzycy.	DENO nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na FPG, czy też ryzyko cukrzycy.
<b>Silverman 2012 [103]</b>	Ocena jakości życia po złamaniu.	Jakość życia (OPAQ-SV)	3902 vs 3906	36 mies.	Obniżenie jakości życia u kobiet, u których wystąpiło złamanie (najbardziej wyraźna zmiana w krótkim okresie czasu po złamaniu).	Złamanie wpływa na jakość życia kobiet.
<b>Simon 2013 [73]</b>	Ocena wpływu DENO na szkielet obwodowy.	BMD, BMC, PMI kości promieniowej, złamania nadgarstka	QCT: 62 vs 48 DXA: 232 vs 209	36 mies.	W grupie DENO, w porównaniu do grupy PLC, zaobserwowano znaczący wzrost BMD, BMC, PMI w obrębie istoty gąbczastej i istoty zbitkiej kości promieniowej (p<0,05). U pacjentów z wartością wskaźnika T szyjki kości udowej $\leq 2,5$ DENO znacząco obniżył ryzyko złamania nadgarstka (ARR = 1,6%, p = 0,03), efekt nieistotny statystycznie dla całej badanej próby.	DENO istotnie zwiększa gęstość, masę i wytrzymałość kości promieniowej oraz u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka obniża ryzyko złamania nadgarstka.
<b>Watts 2012 [106]</b>	Ocena wpływu DENO na ryzyko infekcji.	AE związane z infekcjami	3886 vs 3876	36 mies.	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą DENO i grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich AE związanych z infekcjami układu pokarmowego (p = 0,3322), nerek i układu moczowego (p = 0,2105). Znaczące różnice zaobserwowano w przypadku AE związanych z uchem i układem błędnikowym (p = 0,026), jednak w większości przypadków wystąpiły one u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka.	Infekcje u kobiet leczonych DENO charakteryzują się różnorodną etiologią. Brak związku pomiędzy występowaniem infekcji a ekspozycją na DENO (lub długością terapii z użyciem DENO).
<b>Zysset 2015 [108]</b>	Porównanie metod oceny zmian kostnych.	Zmiany kostne	51 vs 47	36 mies.	Korzystając z alternatywnej metody oceny zmian kostnych, zaobserwowano korzystny wpływ DENO w porównaniu do PLC na wytrzymałość kości (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, kość udowa). Wyniki były spójne w porównaniu z inną metodą.	DENO korzystnie wpływa na wytrzymałość kości.

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
<b>Badanie DEFEND</b>						
<b>Genant 2010 [90]</b>	Ocena wpływu DENO na gęstość i wytrzymałość kości promieniowej.	BMD, BMC, PMI, inne parametry kości (grubość, obwód, objętość)	166 vs 166	24 mies.	DENO spowodował istotny wzrost BMD w obrębie istoty zbitej, BMC oraz grubości kości w obrębie kości promieniowej. Stosowanie DENO było związane ze istotnym wzrostem BMD istoty gąbczastej, natomiast w grupie PLC nastąpił nieznaczny spadek BMD ( $p = 0,026$ ). Wytrzymałość kości wzrosła znacząco w grupie DENO w porównaniu do PLC po 6 miesiącach terapii (największy wzrost po 24 miesiącach terapii).	DENO istotnie poprawia parametry strukturalne i wytrzymałościowe kości (zarówno istoty zbitej, jak i gąbczastej).
<b>Bone 2011 [91]</b>	Ocena wpływu DENO oraz PLC na BMD, BTM oraz bezpieczeństwo po 24 mies. od zaprzestania stosowania terapii	BMD, BTM, bezpieczeństwo	128 vs 128	48 mies.	Po przerwaniu terapii poziom BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, obrębie biodra oraz kości promieniowej spadł w obu grupach, jednakże pozostał wyższy w grupie pacjentek stosujących DENO. Poziom BTM po zaprzestaniu leczenia wzrósł w 3 mies. oraz 6 mies., lecz powrócił do poziomu baseline w 48 mies. Bezpieczeństwo nie różniło się pomiędzy obiema grupami.	Przerwanie leczenia z użyciem DENO nie jest związane z negatywnym wpływem na BMD i BTM.
<b>Seeman 2010</b>						
<b>Zebaze 2014</b>	Ocena wpływu DENO oraz alendronianu na strukturę kości.	Parametry kości (porowatość, objętość kości)	83 vs 82 vs 82	12 mies.	DENO zmniejsza proces przebudowy kości w warstwie korowej i gąbczastej znacznie szybciej w stosunku do alendronianu oraz PLC.	DENO istotnie poprawia parametry strukturalne istoty zbitej i gąbczastej kości.
<b>Brown 2011 [111]</b>	Ocena wpływu DENO oraz PLC na BMD oraz BTM zaprzestaniu stosowania terapii	BMD, BTM, bezpieczeństwo	15	25 mies. <sup>a</sup>	Wyniki pomiarów biopsji kości pacjentek, które zaprzestały terapii DENO porównano z grupą „kontrolną” (pacjentki stosujące PLC z badania FREEDOM). Pomiedzy tymi grupami zaobserwowano brak różnic odnośnie do BMD, BTM oraz bezpieczeństwa.	Wpływ DENO na kości jest w pełni odwracalny.

AE – działania niepożądane (*adverse events*); BMC – zawartość składników mineralnych (*bone mineral content*); BTM – markery obrotu kostnego (*bone turnover markers*); CKD – przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disease*); FPG – poziom glukozy na czczo (*fasting plasma glucose*); PMI – biegunowy moment bezwładności (*polar moment of inertia*); SC – poziom kreatyniny w osoczu (*serum creatinine*).  
a) Czas od zaprzestania terapii do przeprowadzenia oceny.

## 15.8. Badania kliniczne nieopublikowane lub w toku

Tabela 85.  
Zestawienie nieopublikowanych i zakończonych badań RCT dotyczących DENO w leczeniu osteoporozy

Tytuł /identyfikator/faza badania	Typ badania	Etap badania	Populacja (planowana wielkość próby)	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
<b>A Study in Korean Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab(NCT01457950)<sup>a</sup> (III faza) [157]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Koreańskie kobiety po menopauzie w wieku 60–90 lat, BMD ze wskaźnikiem T między -4,0 a -2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub stawie biodrowym; (135)	DENO 60 mg s.c. vs PLC	BMD, AE, markery obrotu kostnego, przeciwciała	Listopad 2011/Czerwiec 2013
<b>A Study in Indian Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab (NCT01495000)<sup>a</sup> (III faza) [158]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Indiańskie kobiety po menopauzie z osteoporozą w wieku 55–75 lat, ze wskaźnikiem T między -4,0 a -2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub stawie biodrowym; (250)	DENO 60 mg s.c. vs PLC	BMD, AE, markery obrotu kostnego, przeciwciała przeciwko DENO	Styczeń 2012/Luty 2013
<b>A Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Assess the Immunogenicity and Safety of Denosumab in Pre-Filled Syringe Compared to Vial in Subjects With Low Bone Mineral Density (NCT00515463) (III faza) [159]</b>	RCT, O	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety z niską BMD u kobiet po menopauzie; (311)	DENO 60 mg s.c. Q6M (fiolka vs wypełniona wcześniej strzykawka)	Przeciwciała przeciwko DENO	Maj 2007/Marzec 2009
<b>A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Denosumab Produced by Two Different Processes in Postmenopausal Women With Osteoporosis (NCT02157948) (III faza) [160]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety po menopauzie, po 55 roku życia i starsze, z wynikiem BMD $\leq$ T-score -2,5; (394)	DENO (CP2) vs DENO (CP4)	Marker obrotu kostnego, przeciwciała przeciwko DENO, AE	Maj 2014/Lipiec 2015
<b>The Treatment of Osteoporosis Using a Combination of Teriparatide (Forteo) and Denosumab (NCT02130973) (IV faza) [161]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety po menopauzie, po 45 roku życia i starsze; (60)	TRD s.c.+ DENO (cykl 18 miesięczny) vs TRD s.c.+ DENO s.c. (3 cykle 6 miesięczne)	BMD, markery obrotu kostnego	Sierpień 2013/Sierpień 2018
<b>Denosumab vs Placebo in Patients With Thalassemia Major and Osteoporosis (NCT02559648) (II faza) [162]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci > 30 roku życia z niską BMD $\leq$ T-score -2,5, z ciężką talasemią i osteoporozą; (80)	DENO 60 mg s.c. Q6M vs PLC	BMD, marker obrotu kostnego, AE	Wrzesień 2014/Grudzień 2015

Tytuł /identyfikator/faza badania	Typ badania	Etap badania	Populacja (planowana wielkość próby)	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
<b>Denosumab, Teriparatide or Both for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis (DATA) (NCT00926380) (II faza) [163]</b>	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Kobiety po menopauzie po 55 roku życia i starsze, z osteoporozą z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań; (90)	DENO 60 mg s.c. Q6M vs teriparatide 20 mcg s.c. QD vs DENO+teriparatide	BMD	Czerwiec 2009/Luty 2016
<b>Safety and Efficacy Study to Evaluate Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis (NCT01732770) (IV faza) [164]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety po menopauzie po 55 roku życia i starsze, leczone doustnymi bisfosfonianami przynajmniej 2 lata przed wizytą; (643)	DENO 60 mg s.c. Q6M + PLC (ZLN i.v. raz w roku) vs ZLN i.v. raz w roku + PLC (DENO 60 mg s.c. Q6M)	BMD	Listopad 2012/Styczeń 2015
<b>Zoledronic Acid to Maintain Bone Mass After Denosumab Discontinuation (AfterDmab) (NCT02499237) (IV faza) [165]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety po menopauzie po 50 roku życia i starsze, z osteopenią (T-score > -2,5 ale < -1,0) po leczeniu DENO; (90)	DENO 60 mg s.c. Q6M vs ZLN 5 mg i.v. raz w roku	BMD, markery obrotu kostnego	Lipiec 2015/Lipiec 2018
<b>Denosumab and Teriparatide Study (DATA-2) (NCT02176382) (IV faza) [166]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety po menopauzie po 45 roku życia i starsze, z osteoporozą z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań; (70)	DENO s.c. Q6M + teriparatide s.c. QD (standardowa dawka) vs DENO s.c. Q6M + teriparatide s.c. QD (podwyższona dawka)	BMD	Sierpień 2014/Grudzień 2016
<b>Denosumab China Phase III Study (NCT02014467) (III faza) [167]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety chińskiego pochodzenia po menopauzie w wieku 60-90 lat, z niską BMD ze wskaźnikiem T<-2.5 i >-4.0; (487)	DENO 60 mg vs PLC	BMD, markery obrotu kostnego, AE, przeciwciała przeciwko DENO	Styczeń 2014/Sierpień 2015
<b>Denosumab in Enhancement of Bone Bonding of Hip Prosthesis in Postmenopausal Women (ProliaHip) (NCT01926158) (IV faza) [168]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Kobiety między 65 a 85 rokiem życia z pierwotną/podstawową chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego będącą wskazaniem do wymiany kości biodrowej; (68)	DENO 60 mg vs PLC	BMD	Grudzień 2013/Sierpień 2016
<b>China HVT Safety, PK, PD (NCT02135640) (I faza) [169]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety lub mężczyźni chińskiego pochodzenia między 18 a 65 rokiem życia; (64)	DENO 60 mg vs DENO 120 mg vs PLC	AE	Lipiec 2014/Luty 2015
<b>Registrational Study With AMG 785 to Treat Postmenopausal Osteoporosis (FRAME) (NCT01575834) (III faza) [170]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną (z niską BMD) między 55 a 90 rokiem życia; (7 180)	AMG 785 + DENO vs PLC	BMD, złamania kręgowce	Marzec 2012/Luty 2017

Tytuł /identyfikator/faza badania	Typ badania	Etap badania	Populacja (planowana wielkość próby)	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
<b>Phase 2 Study of AMG 785 in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density (NCT00896532) (II faza) [171]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Kobiety po menopauzie między 55 a 85 rokiem życia z niskim poziomem BMD (T-score między -2.0 i -3.5); (419)	AMC 785 (70, 140 lub 210 mg) lub PLC QM vs TRD vs AMC 785 (140 lub 210 mg) lub PLC Q3M vs ALN 70 mg QW vs DENO 60 mg lub PLC Q6M vs AMC 785 210 mg QM vs Kwas alendronowy 5 mg/brak leczenia	BMD, AE	Czerwiec 2009/Kwiecień 2016
<b>The Treatment of Osteoporosis Using a Combination of Teriparatide (Forteo) and Denosumab (NCT02130973) (IV faza) [161]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety dowolnej rasy po menopauzie w wieku > 45 roku życia, z osteoporozą ze wskaźnikiem T <-2,5 w odcinku lędźwiowym, w stawie biodrowym lub szyjce kości udowej, dodatkowo kobiety z potwierdzoną deformacją kręgową oraz ze złamaniem związanym z osteoporozą > 45 roku życia ze wskaźnikiem T <-1,5 w jednym lub kilku odcinkach szkieletu; (60)	DENO iv w 18., 24., 30. tyg. + TRD s.c. QD przez 18 tyg. vs DENO iv w 6., 18., 30. tyg. + TRD s.c. QD 3 cykle po 6 tyg.	BMD, markery obrotu kostnego	Sierpień 2013/Sierpień 2018
<b>Denosumab and Teriparatide Study (DATA-2) (NCT02176382) (IV faza) [166]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Kobiety po menopauzie w wieku > 45 roku życia z osteoporozą z wysokim ryzykiem złamań; (70)	TRD standardowa dawka s.c.QD + DENO iv Q6M vs TRD wysoka dawka s.c.QD + DENO iv Q6M	BMD	Sierpień 2014/Grudzień 2016
<b>Effects of Teriparatide or Denosumab on Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis (NCT01753856) (IV faza) [172]</b>	RCT, O	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety po menopauzie z osteoporozą w wieku 55–89 lat, ze wskaźnikiem T BMD <-2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w stawie biodrowym, lub szyjce kości udowej z lub bez atraumatycznego złamania pomenopauzalnego, lub ze wskaźnikiem T BMD <-1,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w stawie biodrowym lub szyjce kości udowej z jednym lub większą ilością złamań atraumatycznych (kręgowych, pozakręgowych); (69)	TRD 20 µg s.c. QD przez 6 miesięcy vs DENO 60 mg s.c. Q6M	BMD	Styczeń 2013/Czerwiec 2014

Tytuł /identyfikator/faza badania	Typ badania	Etap badania	Populacja (planowana wielkość próby)	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
<b>Changes of Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density After Denosumab and/or Teriparatide Treatment in Japanese Osteoporotic Patients NCT02156960 (IV faza) [173]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci >1 roku życia z osteoporozą; (100)	DENO vs TRD vs DENO + TRD	BMD, markery obrotu kostnego	Maj 2014/Maj 2015
<b>Phase 2 Study of AMG 785 in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density NCT00896532 (II faza) [171]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Kobiety po menopauzie w wieku $\geq 55$ i $\leq 85$ lat, z niską BMD ze wskaźnikiem T między -2,0 a -3,5; (419)	AMG 785 (70 mg, 140 mg, 210 mg s.c. QM)/PLC vs TRD (20 $\mu$ g s.c. QD) vs AMG 785 (70 mg, 140 mg, 210 mg s.c. Q3M) vs ALN (70 mg p.o. QW) vs DENO (60 mg s.c. Q6M)/PLC vs AMG 785 (210 mg s.c. QM) vs $\pm$ ZLN (5 mg i.v)	BMD, markery obrotu kostnego, AE	Czerwiec 2009/Kwiecień 2016
<b>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab Compared With Risedronate in Individuals Taking Glucocorticoids (GIOP) NCT01575873 (III faza) [174]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Kobiety i mężczyźni $\geq 18$ roku życia leczeni glikokortykosteroidami, pacjenci $< 50$ roku życia muszą mieć złamanie jak dorośli, a pacjenci $> 50$ roku życia przyjmujący glikokortykosteroidy muszą spełniać wartości BMD określone w protokole badania; (795)	DENO/PLC vs RIS/PLC	BMD	Marzec 2012/Sierpień 2017
<b>Safety and Efficacy Study to Evaluate Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis NCT01732770 (IV faza) [164]</b>	RCT, Z	Zakończone (brak publikacji)	Kobiety po menopauzie w wieku $> 55$ roku życia, które zakończyły leczenie bisfosfonianami przynajmniej 2 lata przed rozpoczęciem badania; (643)	DENO 60 mg s.c. Q6M + PLC dla ZLN vs ZLN 5 mg iv jaz w roku + PLC dla DENO	BMD	Listopad 2012/Styczeń 2015

ALN – alendronian; AMG 785 – romosozumab; DENO – denosumab; ; RIS – ryzedronian; TRD – teryparatyd; QM – każdego miesiąca (ang. *every month*); Q3M – co 3 miesiące (ang. *every three months*); QW – każdego tygodnia (ang. *every week*); Q6M – co 6 miesięcy (ang. *every six months*); Z – badanie podwójnie zaślepienie; ZLC – kwas zoledronowy;

## 15.9. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa (komunikaty MHRA i EMA)

Tabela 86.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme”<sup>a</sup>

Zdarzenia niepożądane	Denosumab [132]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	2 436
Ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych	135
Ogólna liczba raportów	852
Infekcje	187/2 436 10/135
Komplikacje związane z ciążą i porodem	1/2 436 0/135
Komplikacje związane z podaniem leku	84/2 436 1/135
Nieprawidłowe wyniki badań	117/2 436 0/135
Nowotwory	34/2 436 4/135
Procedury medyczne i chirurgiczne	27/2 436 0/135
Wady wrodzone	1/2 436 0/135
Zaburzenia endokrynologiczne	10/2 436 0/135
Zaburzenia krwi	13/2 436 1/135
Zaburzenia metaboliczne	152/2 436 3/135
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	352/2 436 0/135
Zaburzenia naczyniowe	38/2 436 1/135
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	71/2 436 1/135
Zaburzenia oddechowe	103/2 436 1/135
Zaburzenia ogólne	406/2 436 109/135
Zaburzenia oka	62/2 436 0/135
Zaburzenia psychiczne	40/2 436 0/135
Zaburzenia serca	38/2 436 3/135
Zaburzenia skóry	220/2 436 0/135
Zaburzenia społeczne	26/2 436 0/135
Zaburzenia ucha	9/2 436 0/135
Zaburzenia układu immunologicznego	16/2 436 0/135
Zaburzenia układu nerwowego	167/2 436 1/135



Zdarzenia niepożądane	Denosumab [132]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8/2 436 0/135
Zaburzenia wątroby	10/2 436 0/135
Zaburzenia żołądka i jelit	244/2 436 0/135

a) Wartości podane w danym polu w pierwszym wierszu wskazują na ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych, wartości podane w drugim wierszu tego samego pola wskazują na ogólną liczbę śmiertelnych zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 87.**  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

Zdarzenia niepożądane	Denosumab [175]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	32 710
Ogólna liczba raportów	14 955
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	2 432/32 710
Komplikacje związane z ciążą i porodem	3/32 710
Komplikacje związane z podaniem leku	2 209/32 710
Nieprawidłowe wyniki badań	1 692/32 710
Nowotwory	1 259/32 710
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 072/32 710
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	27/32 710
Zaburzenia endokrynologiczne	193/32 710
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	355/32 710
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	1 950/32 710
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	4 928/32 710
Zaburzenia naczyniowe	777/32 710
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	742/32 710
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 169/32 710
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 835/32 710
Zaburzenia oka	495/32 710
Zaburzenia psychiczne	715/32 710
Zaburzenia serca	841/32 710
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 375/32 710
Zaburzenia społeczne	333/32 710
Zaburzenia ucha i błędnika	253/32 710
Zaburzenia układu immunologicznego	352/32 710
Zaburzenia układu nerwowego	2 047/32 710
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	152/32 710
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	164/32 710
Zaburzenia żołądka i jelit	2 340/32 710

## 15.10. Badania wykluczone z analizy

Tabela 88.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Adami 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[91]
2.	Austin 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[30]
3.	Bolognese 2013	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[94]
4.	Brown 2013	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[96]
5.	Brown 2014	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[98]
6.	Eastell 2011	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[100]
7.	Ferrari 2015	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[102]
8.	Gatti 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[104]
9.	Genant 2010	METODYKA	Analiza dodatkowa badania DEFEND	[89]
10.	Genant 2013	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[105]
11.	Jamal 2011	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[107]
12.	Keaveny 2014	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[109]
13.	McCloskey 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[92]
14.	McClung 2013b	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[93]
15.	Poole 2015	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[95]
16.	Reid 2010	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[97]
17.	Samelson 2014	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[99]
18.	Schwartz 2013	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[101]
19.	Silvermann 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[103]
20.	Simon 2013	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[73]
21.	Torring 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne	[176]
22.	Watts 2012	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[106]
23.	Zebaze 2014	METODYKA	Analiza dodatkowa badania Seeman 2010	[110]
24.	Zysset 2015	METODYKA	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	[108]
25.	Bekker 2005	POPULACJA	Kobiety po menopauzie bez osteoporozy	[177]
26.	Smith 2009	POPULACJA	Mężczyźni z rakiem prostaty	[178]
27.	Bone 2011	INTERWENCJA	Przedłużenie DEFEND, pacjenci nie otrzymywali leczenia	[90]
28.	Pitale 2015	INTERWENCJA	Interwencja stosowana przez <12 mies.	[179]
29.	bd 2009	INNE	Komentarz redakcyjny	[180]
30.	bd 2006	INNE	Komentarz redakcyjny	[181]