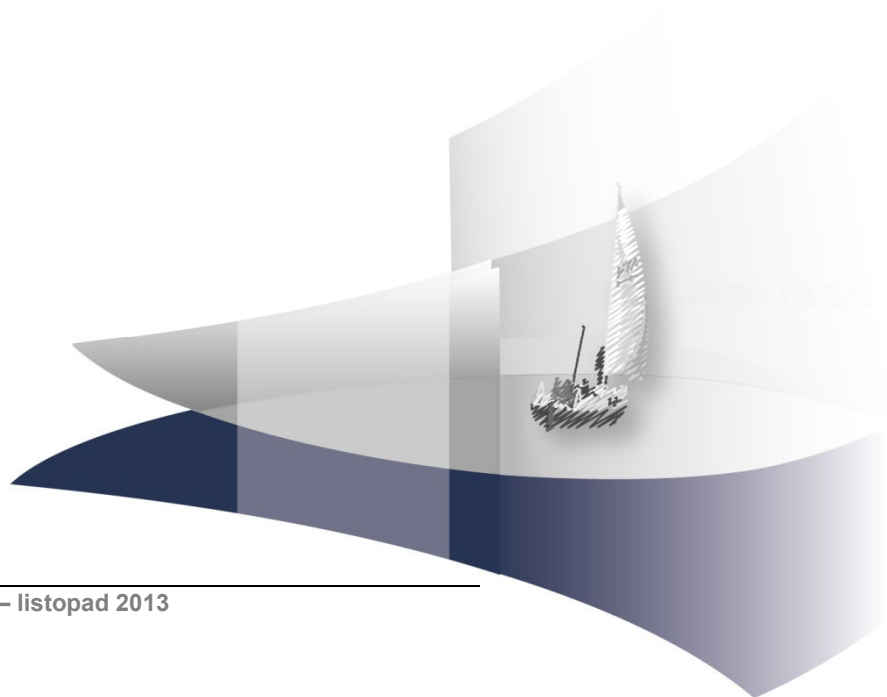


ANALIZA KLINICZNA

ANALIZA KLINICZNA DENOSUMABU W LECZENIU OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Wersja 1.00



[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]

[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]

[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

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	12
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
2.1. Populacja docelowa w analizie problemu decyzyjnego	13
2.2. Definicja	13
2.3. Epidemiologia.....	13
2.4. Budowa kości	15
2.5. Etiologia i przebieg choroby	16
2.6. Rozpoznanie	18
2.7. Rokowanie	20
2.8. Jakość życia kobiet z osteoporozą	20
2.9. Profilaktyka osteoporozy i złamań	21
2.10. Leczenie osteoporozy	22
2.10.1. Leczenie nefarmakologiczne.....	22
2.10.2. Leczenie farmakologiczne.....	22
2.10.3. Leki antyresorpcyjne	23
2.10.4. Leki anaboliczne	25
2.10.5. Leki mieszane	25
2.11. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta)	25
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	27
3.1. Interwencja.....	27
3.1.1. Denosumab.....	27
3.2. Terapia standardowa	29
3.2.1. Witamina D	29
3.2.2. Wapń.....	31
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	34
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	34
4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań klinicznych.....	34
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	35
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	36

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
bd	Brak danych
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
DENO	Denosumab
DXA	Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (<i>Dual energy X-ray – absorptiometry</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala oceny dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza (<i>Hormone replacement therapy</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat analysis</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność populacji
nd	Nie dotyczy
NNH	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>)
NNT	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>)

NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p-value</i>)
p.o.	Doustne podanie leku (<i>Per oral</i>)
PLC	Placebo
PTH	Parathormon (<i>Parathormone</i>)
Q3M	Podawanie leku co 3 miesiące (<i>Every 3 months</i>)
Q6M	Podawanie leku co 6 miesięcy (<i>Every 6 months</i>)
QW	Podawanie leku raz na tydzień (<i>Every week</i>)
RANK	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (<i>Receptor activator of nuclear factor NF-κB</i>)
RANK-Ligant (RANK-L)	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B (<i>Receptor activator of nuclear factor NF-κB-ligand</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SERM	Selektywny modulator receptora estrogenowego (<i>Selective estrogen receptor modulator</i>)
SMD	Standaryzowana średnia różnica (<i>Standardized mean difference</i>)
T	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (<i>T-score</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted mean difference</i>)

SŁOWNICZEK

Złamanie	Typ złamania / metoda diagnostyki
Złamania osteoporotyczne	złamania kręgowe oraz złamania pozakręgowe
Złamania morfometryczne kręgowe	złamania zdiagnozowane radiologicznie
Wielokrotne złamania kręgowe	wielokrotne złamania kręgowe zdiagnozowane radiologicznie
Kliniczne złamania kręgowe	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie
Złamania pozakręgowe	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie
Złamania szyjki kości udowej	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie
Złamania nadgarstka	złamania raportowane przez pacjenta, potwierdzone radiologicznie

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu (Prolia®) dodanego do standardowego leczenia w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) 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 (AOTM). 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 dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1218 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 104 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 4 badania RCT oraz 2 przedłużenia badań RCT, w których stosowano denosumab 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 dodanie denosumabu do terapii standardowej przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka:

- [REDACTED]
- klinicznych złamań kręgowych: RR = 0,32 CI_{95%} [0,21; 0,48]; NNT = 63 CI_{95%} [47; 94],
[REDACTED]
- złamań pozakręgowych: RR = 0,80 CI_{95%} [0,68; 0,94]; NNT = 69 CI_{95%} [40; 259],
- złamań biodra j: RR = 0,61 CI_{95%} [0,37; 0,98]; NNT = 231 CI_{95%} [118; 5121],

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Na podstawie danych dla subpopulacji wyodrębnionych w badaniu FREEDOM wykazano, że denosumab w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowego złamania kręgowego w subpopulacji o wysokim ryzyku złamania (wystąpienie ≥ 2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥ 1 złamania kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu), a także w pozostałych podgrupach.

Przedłużenia badań RCT

Na podstawie długoterminowych obserwacji pacjentek 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), a ponadto obserwowano dalszy wzrost BMD o:

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

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

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

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT

Dodanie denosumabu do terapii standardowej [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia odczynu miejscowego po iniekcji, infekcji, wycofania z badania lub przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zarówno ogółem, jak też działań niepożądanych związanych z leczeniem i ciężkich działań niepożądanych.

Przedłużenia badań RCT

Analiza profilu bezpieczeństwa przedłużenia terapii denosumabem o 3 lata w porównaniu z analogicznym okresem fazy randomizowanej (łącznie 6-letnia terapia denosumabem, badanie FREEDOM) wykazała podobne

lub niższe ryzyko działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (26% vs 5%) oraz ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu (2% vs 2%). Terapia denosumabem u pacjentek otrzymujących placebo w ramach badania RCT również nie powodowała wzrostu ryzyka działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (25% vs 26%) oraz ciężkich działań powodujących zgon (2% vs 2%).

■ Wnioski końcowe

Denosumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Wykazano, że dodanie denosumabu do terapii standardowej istotnie statystycznie redukuje ryzyko złamań osteoporotycznych, złamań klinicznych, morfometrycznych złamań kręgowych, wielokrotnych morfometrycznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra. Ponadto stosowanie denosumabu istotnie statystycznie zwiększa BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze, szyjce kości udowej oraz w kości promieniowej. Analiza w podgrupach wykazała skuteczność denosumabu w subpopulacjach pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia złamania.

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 pozwalało utrzymać niskie ryzyko złamań oraz prowadziło do dalszego wzrostu gęstości mineralnej kości, bez wzrostu ryzyka występowania działań niepożądanych.

1. WSTĘP

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu (DENO) dodanego do standardowego leczenia w porównaniu z PLC dodanym do terapii standardowej w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

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

Populacja:

- kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Interwencja:

- denosumab dodany do terapii standardowej.

Komparator:

- placebo dodane do terapii standardowej.

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,
- infekcje,
- reakcje w miejscu iniekcji.

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

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa w analizie problemu decyzyjnego

Populację docelową w niniejszym dokumencie stanowią kobiety w wieku pomenopauzalnym z pierwotną osteoporozą, ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

2.2. 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]

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 50 roku życia osteoporozę rozpoznaje się na podstawie pomiaru BMD biodra lub kręgow łędźwiowych i obliczonego na tej podstawie wskaźnika T, który w przypadku wystąpienia osteoporozy wynosi $<-2,5$, a przy zaawansowanej osteoporozie wynosi $<-2,5$ przy wystąpieniu złamania osteoporotycznego, które definiuje się jako złamanie pod wpływem siły, która nie łamie zdrowej kości, złamanie po upadku z pozycji stojącej albo po upadku z wysokości 1 metra lub niższej, gdy wykluczono inne przyczyny złamania patologicznego. [3, 4]

Według polskich „Zasad profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości”, stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. [5]

2.3. 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. Na świecie osteoporoza powoduje więcej niż 9 milionów złamań kości rocznie, co oznacza pojawienie się nowego złamania co 3 sekundy. Aż 51% złamań występuje w Europie i obu Amerykach. Do roku 2050 spodziewany jest 240-procentowy wzrost częstości złamań osteoporotycznych u kobiet. [6–8]

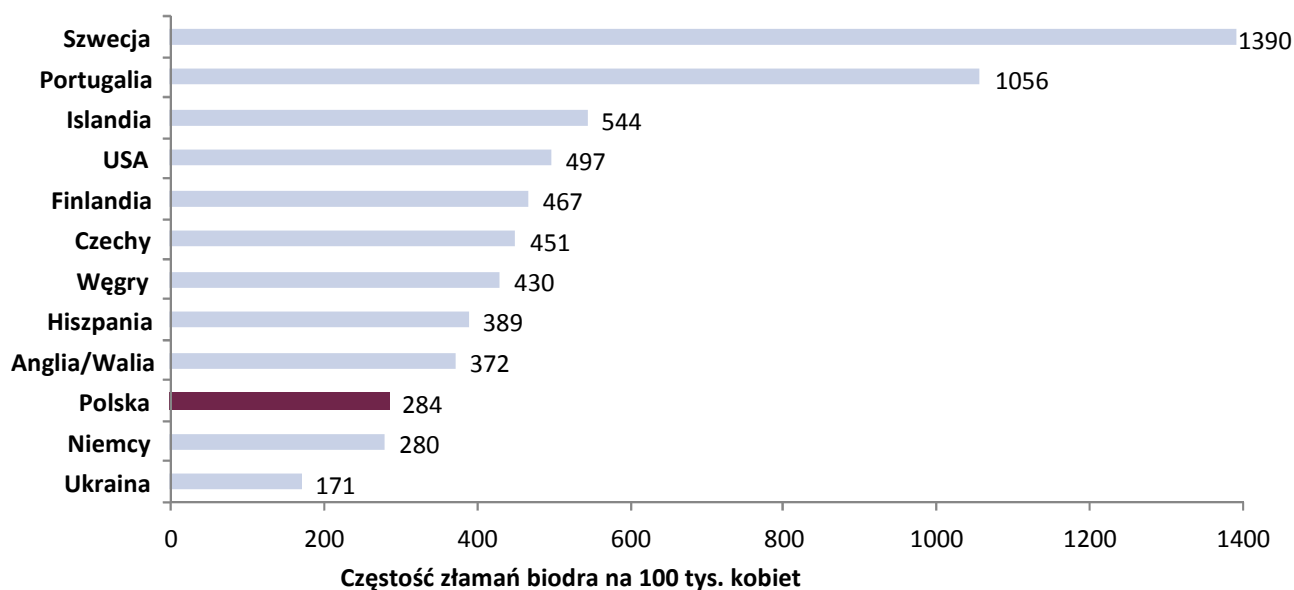
W Polsce osteoporozę stwierdza się u około 7% kobiet w wieku 45–54 lat, około 25% w wieku 56–74 lata oraz u blisko 50% w wieku 75–84 lata. [4] Na podstawie badania EVOS (*European Study of*

Vertebral Osteoporosis) stwierdzono, że częstość występowania osteoporozy u mieszkanki Warszawy wynosi 20,5%, natomiast w populacji kobiet w Szczecinie 27%. [9]

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania. W Polsce częstość złamań osteoporotycznych u osób po 50 r.ż. jest następująca:

- u 25% kobiet dochodzi do złamania kręgosłupa, w tym aż 60% przypadków złamań kręgosłupa jest bezobjawowych,
- złamania biodra¹ są trzykrotnie częstsze u kobiet niż u mężczyzn,
- w 2008 roku było ok. 2,6 mln osób ze złamaniami osteoporotycznymi (w tym 83% kobiet),
- częstość złamań biodra u kobiet wynosi 284/100 tys. i jest zbliżona do częstości obserwowanej w populacji kobiet niemieckich (Rysunek 1), [11]
- niezależnie od wieku, w 2005 roku zdiagnozowano 17 625 złamań biodra, [11–13]
- u kobiet poniżej 40 roku życia ryzyko złamania biodra wynosi 0,01%, rosnąc stopniowo z wiekiem (do 70 lat) i osiągając 1,55% po 80 roku życia, [13]
- co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [3]

Rysunek 1.
Częstość złamań biodra w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w wieku ≥ 50 lat [11]



¹ Nazewnictwo zgodne z obowiązującą nomenklaturą oraz rejestracją produktu (charakterystyka produktu leczniczego) [10]

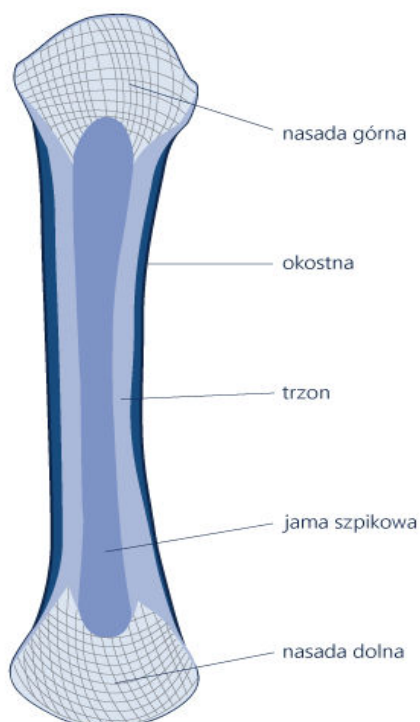
2.4. Budowa kości

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. [14]

Rysunek 2 przedstawia schematyczną budowę kości długiej. Nasady górna oraz dolna kości są zbudowane z istoty gąbczastej (beleczkowej), natomiast trzon kości z istoty zbitej.

Rysunek 2.
Budowa kości długiej [15, 16]



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. [14]

2.5. Etiologia i przebieg choroby

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. [17]

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. [4]

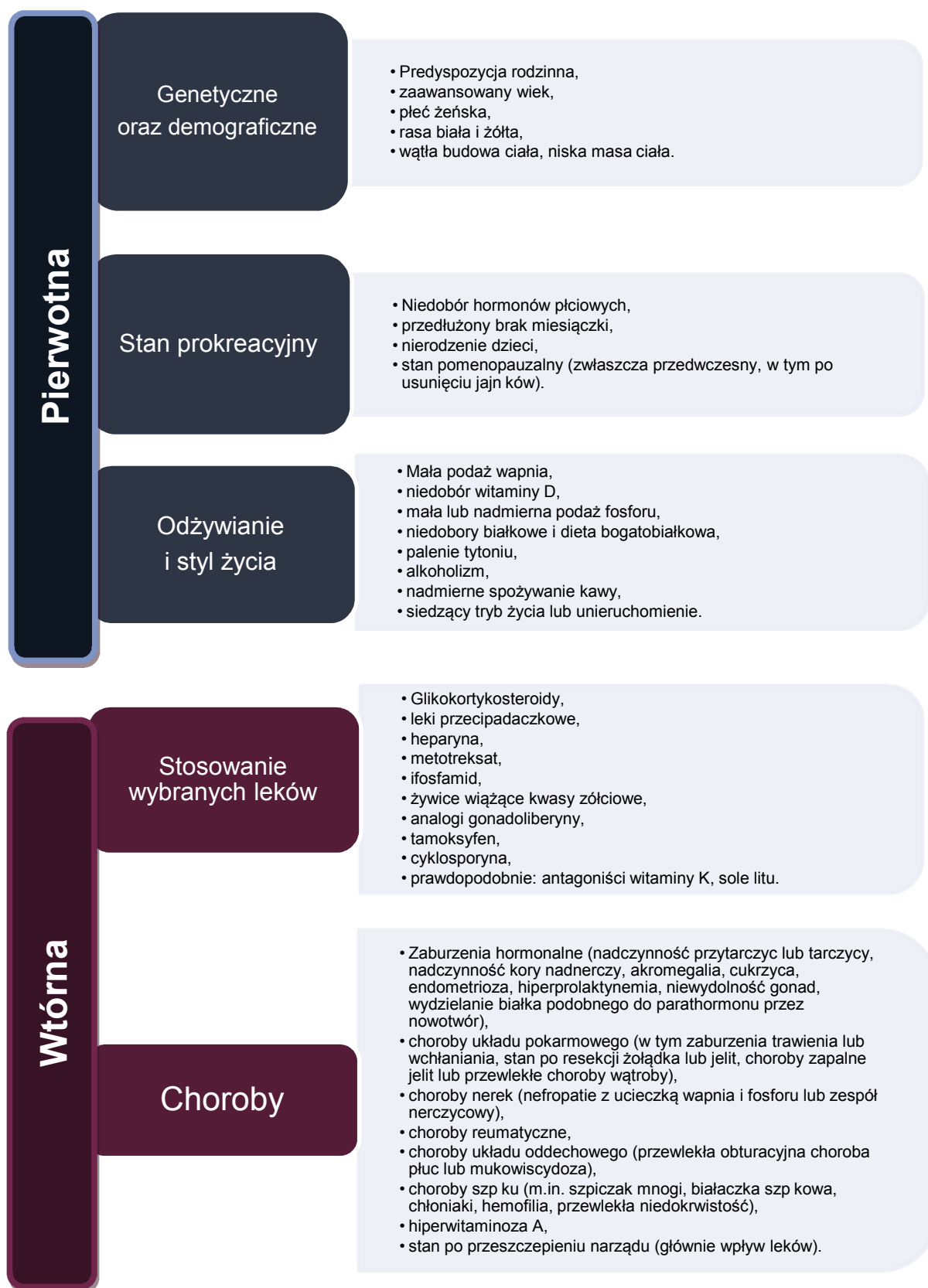
Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek o około 1,2–2% rocznie 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. [4, 17]

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 skojarzone jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [4]

Osteoporoza pierwotna rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [4] **Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [4]

Rysunek 3 przedstawia główne czynniki ryzyka zarówno osteoporozy pierwotnej, jak i wtórnej. [4]

Rysunek 3.
Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [4]



Przebieg choroby

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. [4] 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 złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [3, 4, 18]

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. [19]

2.6. Rozpoznanie

Stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, 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). [5]

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. [17]

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania oraz monitorowania osteoporozy zostały opracowane w oparciu o **metodę densytometryczną**, którą jest DXA (*Dual Energy X-ra – Absorptiometry*; dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska). Jest to metoda pozwalająca na ocenę gęstości mineralnej kości (BMD). [3, 4]

Uzyskany wynik pozwala na wyznaczenie **wskaźnika T** wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych, 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. [3, 4]

U młodych dorosłych i dzieci należy dodatkowo uwzględnić wskaźnik Z (punkt odniesienia, którym jest grupa rówieśników). [3]

Jednakże, współcześnie, wyniki badania densytometrycznego traktuje się jako jeden z czynników ryzyka złamania. Opisane powyżej kryterium rozpoznania osteoporozy (wskaźnik $T < -2,5$) niestety 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. [5]

Najnowsze zasady WHO jako podstawę decyzji terapeutycznej wskazują obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania (metodą FRAX), opartego o czynniki ryzyka osteoporozy, m.in. wiek, BMD, niski wskaźnik masy ciała, czy wcześniej przebytych złamań. [5]

U każdej kobiety po 65. r.ż. lub mężczyzny powyżej 70. r.ż., a także u każdego pacjenta – niezależnie od wieku – obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić **10 letnie ryzyko złamań** za pomocą kalkulatora ryzyka **FRAX**. 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. Za ryzyko wysokie, równoważne z progiem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- ≥ 10 -procentowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- > 3 -procentowe ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [20]

10-letnie ryzyko złamania jest zależne od wieku pacjentki i wzrasta w miarę starzenia. Ryzyko to jest również tym większe, im niższe wartości osiąga wskaźnik T. Tabela 1 przedstawia zależność 10-letniego ryzyka złamań od wieku i wskaźnika T pacjentki. [21]

Tabela 1.
10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [21]

Wiek	Wskaźnik T					
	$> -2,0$	$-2,0$ do $-2,5$	$-2,5$ do $-3,0$	$-3,0$ do $-3,5$	$-3,5$ do $-4,0$	$< -4,0$
50 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie
55 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
60 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
70 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
75 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Wiek	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
80 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
85 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Ryzyko niskie <10%; ryzyko średnie 10–20%; ryzyko wysokie >20%.

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. W okresie menopauzy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem kości przez osteoblasty a jej resorpcją przez osteoklasty, czego skutkiem jest postępująca utrata masy kostnej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określenie 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. [22] W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty. W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [12]

2.7. Rokowanie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, 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. [17] 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. [3]

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 udowej następuje:
 - 6-krotny wzrost ryzyka złamania biodra po drugiej stronie. [12]

2.8. Jakość życia kobiet z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Złamania powodują psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i izolacji od społeczeństwa. Obniżona jakość życia u kobiet z osteoporozą i towarzyszącymi jej złamaniami została dobrze udokumentowana. Raportowana jakość życia pacjentek różni się w zależności typu złamań,

ich liczby, czasu pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentów z subklinicznymi (przebiegającymi bezobjawowo) złamaniami kręgow, mimo iż spadek BMD przebiega generalnie bezobjawowo. Dodatkowe czynniki takie jak współistniejące choroby oraz ból pleców także mogą wpływać na jakość życia, szczególnie w przypadku starszych kobiet. [23–25]

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 kobiet po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. [23]

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. Złamania takie powodują zmniejszenie pojemności płuc, serca, brzucha i układu moczowego, znacznie redukując tym samym jakość życia chorych. [23]

2.9. Profilaktyka osteoporozy i złamań

Profilaktykę osteoporozy (prewencja pierwotna) należy zastosować w szczególności u osób z co najmniej średnim 10-letnim ryzykiem złamania >5%. Profilaktyka ta obejmuje przede wszystkim właściwe odżywianie oraz ograniczenie ryzyka upadków (Rysunek 4). [3] Innym ważnym aspektem profilaktyki osteoporozy jest unikanie szkodliwych dla metabolizmu kości czynników, takich jak palenie czy nadmierne picie alkoholu. [17]

Rysunek 4.
Profilaktyka osteoporozy [3]

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 ok. 1000 mg, w przeliczeniu na wapń elementarny; głównym źródłem wapnia w diecie powinno być mleko i jego przetwory,

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).

2.10. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. [4] Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [26]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [27]

2.10.1. Leczenie niefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie osteoporozy obejmuje podobne założenia do tych opisanych w przypadku prewencji tej choroby. 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. [4] Odpowiednie spożycie białka jest niezbędne do podtrzymania sprawności układu mięśniowo-szkieletowego, a także usprawnia gojenie się złamań. [4] W ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [4]

2.10.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu osteoporozy zaleca się suplementację wapnia i witaminy D. Preparaty wapnia (w postaci węglanu wapnia lub innych związków takich jak: glukonian, glukonolaktozobionian, laktoglukonian wapnia) uzupełniają jego niedobory w diecie, tym samym zapobiegają uwalnianiu tego pierwiastka z kości. Przyjmuje się je doustnie w dawce dobowej 0,5–1 g. Witaminę D suplementuje się codzienną dawką 800–1200 IU lub większą w razie zapotrzebowania. Najczęściej stosowane preparaty witaminy D to cholekalcyferol lub jego analogi, takie jak alfakalcydol, kalcyfediol oraz kalcytriol. [4]

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 przeciwwłamaniowy. Efekt ten może dotyczyć kręgosłupa lub złamań pozakręgowych. [27]

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy dzieli się na:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniary, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM], kalcytonina),
- anaboliczne (teryparatyd, parathormon – PTH),
- o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu). [3, 4]

2.10.3. Leki antyresorpcyjne

2.10.3.1. 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. [3, 12]

Bisfosfoniany podawane doustnie są wskazane w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie 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 dożylnego². 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 2). [4, 12, 28, 29]

Tabela 2.
Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [27]

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

p.o. – podanie doustne; i.v. – podanie dożylnie

2.10.3.2. 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

² 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 zmniejsza ryzyko złamań u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wiekowym oraz u mężczyzn poddanych terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego. Denosumab podawany jest podskórnie raz na 6 miesięcy. Lek ten jest wskazany do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Może być stosowany również u chorych, którzy uprzednio stosowali bisfosfoniany, jak również u chorych leżących oraz tych z niewydolnością nerek. [3, 4, 12]

2.10.3.3. 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. [17]

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. [4]

2.10.3.4. Kalcytonina

Kalcytonina stosowana donosowo prawdopodobnie zmniejsza ryzyko złamań kręgow. Jest to jednak obecnie rzadko stosowana metoda leczenia ze względu na brak działania zapobiegającego złamaniom pozakręgowym. Donosowy sposób podania jest zaletą tego leku i umożliwia zastosowanie go w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do terapii preparatami w formie doustnej. Kalcytonina ma udokumentowany efekt przeciwbólowy. Ze względu na zwiększanie ryzyka nowotworu złośliwego nie zaleca się stosowania tego leku do przewlekłego leczenia osteoporozy. [3, 4, 12]

2.10.3.5. Raloksyfen

Raloksyfen należy do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Selektywnie aktywuje lub blokuje receptor estrogenowy, w zależności od lokalizacji. 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. [4, 12, 17]

2.10.4. Leki anaboliczne

Peptydy parathormonu (PTH) mają działanie anaboliczne na szkielet, w wyniku czego stymulują proces tworzenia kości. [30]

Rekombinowany ludzki PTH (1–84) jest dostępny w niektórych krajach do leczenia osteoporozy u kobiet z wysokim ryzykiem złamań. Ma udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgosłupa, jednakże brak jest danych odnośnie jego skuteczności w stosunku do innych miejsc działania. [30]

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 18 miesięcy, po którym to czasie zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Teryparatyd znajduje zastosowanie u chorych z ciężką osteoporozą i licznymi złamaniami. Wpływa on zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań obwodowych, jak i złamań kręgosłupa. Terapia teryparatydem wydaje się być najskuteczniejsza spośród dostępnych w zaawansowanej osteoporozie, jednakże jest też bardzo kosztowna. [4, 12]

2.10.5. Leki mieszane

Przykładem terapii o mieszanym mechanizmie działania jest ranelinian strontu. Ranelinian strontu pobudza tworzenie kości oraz zmniejsza ich resorpcję. Lek ten skutecznie zapobiega złamaniom osteoporotycznym niezależnie od wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami. Jest alternatywą dla kobiet po menopauzie niemogących stosować bisfosfonianów. Ranelinian strontu należy przyjmować doustnie każdego dnia. [3, 4]

2.11. 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 podczas terapii bisfosfonianami, zawarto informacje, że w większości badań europejskich i amerykańskich współpraca ta jest wciąż niewystarczająca. Jedynie jedno badanie przeprowadzone w Singapurze, oraz jedno europejskie przeprowadzone w Bułgarii, wskazywało 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. [31]

W innym przeglądzie systematycznym (Kothawala 2007), w którym oceniano stopień współpracy pacjentek leczonych głównie bisfosfonianami, wykazano że nawet co druga pacjentka nie przestrzega zaleceń lekarskich i nie przyjmuje leków, w sposób zalecony przez lekarza. Stopień współpracy pacjentów 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 (7–24-miesiące). Wytrwałość pacjentów 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 pacjenta podczas terapii na poziom skuteczności leczenia ani na ryzyko wystąpienia złamania kości. [32]

Retrospektywne badanie GRAND zostało zaprojektowane celem analizy stopnia współpracy (*compliance*) oraz wytrwałości pacjentów (*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 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 ($p = 0,0147$). [33]

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. [34]

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. [35]

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). [10]

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 beleczkowej. [10]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [10]

Wskazania do stosowania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz biodra),
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow). [10]

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 ≥ 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. [10]

Działania niepożądane

Tabela 3 zawiera najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

Tabela 3.
Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [10]

Częstość występowania		
Często	Niezbędnie często	Rzadko
<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie układu moczowego, • zakażenie górnych dróg oddechowych, • rwa kulszowa, • zaćma, • zaparcie, • wysypka, • ból kończyn. 	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie uchyłka jelita grubego, • zapalenie tkanki łącznej, • zakażenie ucha, • wyprysk. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość, • hipokalcemia, • martwica kości szczęki, • atypowe złamania kości udowej.

Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską. Pozwolenie obowiązuje na terenie Unii Europejskiej i jest ważne przez 5 lat, po upływie których musi zostać odnowione. [10]

Status refundacyjny w Polsce

Lek jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, na poziomie odpłatności 30% ceny leku na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku. [36] Niepowodzenie terapii bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych zostało zdefiniowane jako wystąpienie nowego złamania niskoenergetycznego po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany, mierzonej w tym samym miejscu i tym samym aparatem, techniką DXA. Najmniejsza znacząca zmiana dla kręgow to >4%, dla szyjki kości udowej >2%. Przeciwwskazaniami do leczenia bisfosfonianami doustnymi są: czynna choroba wrzodowa żołądka, zaburzenia połykania, choroba refluksowa, resekcja żołądka, uczulenie na lek lub udokumentowany inny stan pacjenta uniemożliwiający regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Za nietolerancję należy uważać zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wystarczająco poważne dla decyzji o przerwaniu leczenia. [37]

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. Preparaty wapnia i witaminy D należą do grupy leków o kategorii dostępności OTC (dostępne bez recepty, ang. *Over The Counter Drug*) i są dostępne na rynku pod wieloma postaciami różniącymi się dawką, składem i postacią farmaceutyczną. Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, umożliwiające jednoczesną suplementację obu substancji. [12, 38]

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), [39]
- cholekalcyferol (A11CC05), [40]
- kalcyfediol (A11CC06). [41]

Mechanizm działania

Witamina D (cholekalcyferol) 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. [39–41]

Postać farmaceutyczna

Z zależności od preparatu witamina D jest dostępna w różnych postaciach farmaceutycznych, np. w postaci miękkich kapsułek czy też płynu doustnego. [39–41]

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,
- niedoczynność przytarczyc,
- zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami,
- osteodystrofia nerkowa. [39, 41]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki preparatu należy ustalić indywidualnie, biorąc pod uwagę ilość jednocześnie przyjmowanego wapnia (zarówno w diecie, jak i w postaci produktów leczniczych). [40]

Działania 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. [40]

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. [40]

Status rejestracyjny

- 29 czerwca 1990 roku firma GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Alfadiol (alfakalcydol) do obrotu. [39] W Polsce dostępny jest także preparat One-Alpha w postaci roztworu do wstrzykiwań, jednakże w zarejestrowany jest on we wskazaniach nie dotyczących osteoporozy. [38]

- 7 września 1986 roku firma Medana Pharma SA uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devikap (cholekalcyferol) do obrotu. [40] W Polsce zarejestrowane są także preparaty Juvit D3, Vigantol, Vigantolekten 500 i 1000. [38]
- 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. [41]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Alfadiol (0,25 µg i 1 µg) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku). Preparat Devisol-25 jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej, jednakże osteoporoza nie pojawia się w jego wskazaniach rejestracyjnych. [36]

3.2.2. Wapń

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Związki wapnia (A12AA) oraz mieszaniny wapnia z innymi lekami (A12AX). [42]

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, przeciwozrękowe, 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. [42]

Postać farmaceutyczna

Preparaty wapnia są dostępne pod różnymi postaciami, np. 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. [38]

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. [42]

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. [43]

Dawkowanie i sposób podawania

Preparaty wapnia:

- i.v. jednorazowo 2,25–4,5 mmol,
- p.o. zazwyczaj do 50 mmol/d. W leczeniu osteoporozy u dorosłych p.o. 500–2000 mg/d. [42]

Działania 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. [44]

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). [38]

Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, np. Calcilac (tabletki do rozgryzania i żucia). [43]

Status refundacyjny w Polsce

Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [36]

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 kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych:

Populacja

- Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla kobiet z osteoporozą pomenopauzalną 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), dodany do terapii standardowej.

Komparator

- placebo dodane do terapii standardowej.

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,
- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego,
- infekcje,
- reakcje w miejscu iniekcji.

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 (wykluczone zostały badania dostępne wyłącznie w postaci abstraktów),
- badania z okresem obserwacji co najmniej 12 miesięcy.

Kryteria wykluczenia

- badania obejmujące populację azjatycką.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych). [45]

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych zostało przeprowadzone w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

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 (Tabela 4). 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 (■). Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Rozdz. 16.1.

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

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. [45] 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 badań klinicznych pierwotnych 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),
- National Library of Medicine (NLM),
- WHO International Clinical Trials Registry Platform,
- 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,
 - 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 dwóch analityków będących współautorami analizy (██████). 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, czas od menopauzy, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra i szyjki kości udowej, wcześniejsze złamania osteoporotyczne lub kręgow),
- 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 AOTM). [45]

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [46]

4.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (■). 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*) lub standaryzowanej średniej różnicy (SMD, *standardized 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 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),
- xyExtract wersja 4.1 (2008).

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 ($p \geq 0,1$) przeprowadzono 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 1218 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 104 pozycje. Spośród nich kryteria włączenia spełniały: 4 badania RCT (9 publikacji) porównujące DENO z PLC w terapii dodanej do standardowego leczenia oraz 2 przedłużenia tych badań (4 publikacje, Rysunek 5, Tabela 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [47]

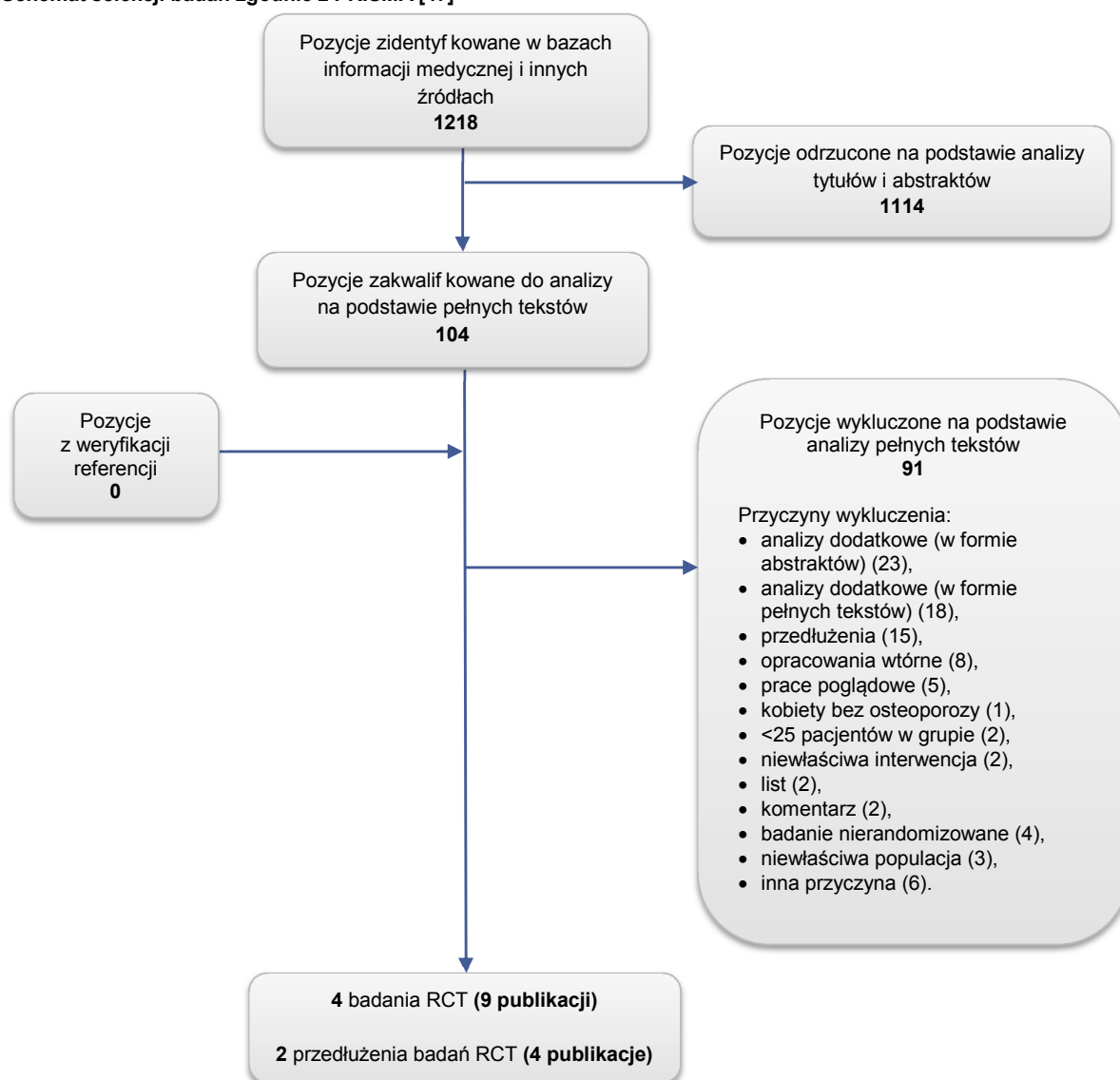


Tabela 5.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Typ	Referencja
DEFEND	Bone 2008	RCT	[48]
	Cummings 2009	RCT	[49]
FREEDOM	Boonen 2011	RCT	[50]
	McClung 2012a	RCT	[51]
	Bone 2013	Przedłużenie RCT	[52]
	Papapoulos 2012a	Przedłużenie RCT	[53]
	McClung 2006	RCT	[54]
McClung 2006	Lewiecki 2007	RCT	[55]
	Beck 2008	RCT	[56]
	Miller 2008	RCT	[57]
	Miller 2011	Przedłużenie RCT	[58]
	McClung 2013	Przedłużenie RCT	[59]
Seeman 2010	Seeman 2010	RCT	[60]

Odnaleziono także 18 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 (17 publikacji) oraz DEFEND (1 publikacja). Szczegółowy opis tych prac oraz podsumowanie ich wyników przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.5).

5.2. Charakterystyka badań

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. W czwartym badaniu (Seeman 2010) porównywano DENO z PLC oraz z alendronianem. We wszystkich badaniach niezależnie od przydziału do grupy pacjentki stosowały suplementację wapnia i witaminy D.

W największym badaniu klinicznym dla DENO (FREEDOM), obejmującym ponad 6 tys. pacjentek, faza randomizowana trwała 36 mies., natomiast po jej zakończeniu pacjentki poddano dalszej obserwacji trwającej kolejne 36 mies. (łącznie czas obserwacji 6 lat). W kolejnych dwóch badaniach okres obserwacji wynosił 12 mies. (Seeman 2010) oraz 24 mies. (DEFEND), natomiast w ostatnim badaniu RCT, McClung 2006, okres obserwacji wynosił 24 mies., a jego przedłużenie trwało 72 mies. (łącznie czas obserwacji: 8 lat).

Badania FREEDOM oraz Seeman 2010 cechują się wysoką wiarygodnością, określoną na 5/5 punktów w skali Jadad, natomiast prace McClung 2006 i DEFEND oceniono nieco niżej w skali Jadad (odpowiednio 4/5 i 3/5 punktów). Wszystkie prace zostały opisane jako randomizowane próby

kliniczne z podwójnym zaślepieniem (z wyjątkiem jednego ramienia badania McClung 2006, gdzie grupa pacjentów przyjmujących alendronian była niezaslepiona). We wszystkich badaniach (z wyjątkiem DEFEND) opisano zastosowaną metodę randomizacji oraz podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami, natomiast metodę zaślepienia próby opisano tylko w badaniach FREEDOM oraz Seeman 2010. Wszystkie badania włączone do analizy to badania typu *superiority*.

Wystąpienie złamania osteoporotycznego w okresie 2 lat przed włączeniem do badania, złamanie kości długiej w okresie 6 miesięcy przed badaniem lub więcej niż jedno złamanie kręgowo 1 stopnia stanowiły kryteria wykluczenia w badaniu McClung 2006, natomiast w pracy DEFEND kryterium włączenia do badania był brak złamań kości po 25 roku życia. Autorzy badania Seeman 2010 wykluczali z badania pacjentki, które doświadczyły po 50 roku życia złamania z powodu kruchości kości. Z kolei w badaniu FREEDOM nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM wykluczano z oceny złamania, które określane były jako ciężki uraz, czyli złamania związane z upadkiem większym niż ze stołka, krzesła, pierwszego stopnia drabiny, lub inny silny uraz niezwiązany z wymienionym upadkami.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania DENO z PLC (Tabela 6).

Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.2).

Tabela 6.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres interwencji	Podtyp badania*	Jadad
DEFEND		166	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D	24 mies.	II A	3/5
		166	PLC + Ca + wit. D			
McClung 2006^a	Osteoporoza pomenopauzalna (bez złamań)	44	DENO s.c. 6 mg Q3M + Ca + wit. D	24 mies.	II A	4/5 ^b
		44	DENO s.c. 14 mg Q3M + Ca + wit. D			
		41	DENO s.c. 30 mg Q3M + Ca + wit. D			
		54	DENO s.c. 14 mg Q6M + Ca + wit. D			
		47	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D			
		42	DENO s.c. 100 mg Q6M + Ca + wit. D			
		47	DENO s.c. 210 mg Q6M + Ca + wit. D			
		47	Alendronian 70 mg Ca + wit. D			
		46	PLC + Ca + wit. D			
		Seeman 2010				
82	PLC + Ca + wit. D					

Badanie	Populacja	N	Interwencje	Okres interwencji	Podtyp badania*	Jadad
FREEDOM	Osteoporoza pomenopauzalna (populacja mieszana)	3902	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D	36 mies.	II A	5/5
		3906	PLC + Ca + wit. D			

* Według klasyfikacji doniesień naukowych zawartej w wytycznych AOTM. [45]

a) W niniejszej analizie uwzględniono pacjentki randomizowane do grup DENO 60 mg Q6M, natomiast pominięto ramiona, w których stosowano DENO w innych schematach.

b) Grupy DENO i PLC opisane jako podwójnie zaślepienie.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionych przedłużeń dla badań porównujących DENO z PLC (Tabela 7). Dokładne charakterystyki przedłużeń przedstawiono w Rozdz. 6.4.

Tabela 7.
Charakterystyka przedłużeń badań klinicznych dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Przedłużenie	N	Populacja pacjentek	Okres przedłużenia	Całkowity okres obserwacji
McClung 2006	McClung 2013	200	Pacjentki przyjmujące DENO + Ca + wit. D	72 mies.	96 mies.
	Miller 2011	200	Pacjentki przyjmujące DENO + Ca + wit. D	48 mies. ^b	
FREEDOM		2 343	Pacjentki kontynuujące leczenie DENO + Ca + wit. D	36 mies.	72 mies.
	Bone 2013	2 207	Pacjentki rozpoczynające leczenie DENO + Ca + wit. D po wcześniejszym leczeniu PLC + Ca + wit. D		
		2 343	Pacjentki kontynuujące leczenie DENO + Ca + wit. D	24 mies. ^b	
	Papapoulos 2012a	2 207	Pacjentki rozpoczynające leczenie DENO + Ca + wit. D po wcześniejszym leczeniu PLC + Ca + wit. D		

a) Przedłużenie dotyczyło fazy po zakończeniu przyjmowania leczenia DENO i PLC (faza „off treatment”).

b) W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji.

Uznano, że pomimo stwierdzenia pewnej różnorodności w zakresie populacji, interwencji i długości okresu obserwacji, uprawnione jest przeprowadzenie metaanalizy uwzględniającej wyniki dla poszczególnych punktów końcowych wszystkich włączonych do analizy badań dotyczących oceny DENO. Mając na uwadze heterogeniczność pomiędzy badaniami przeprowadzono metaanalizę w podgrupach w zależności od populacji włączonej do badania (kobiety bez wcześniejszych złamań lub z/bez złamań kręgowych albo osteoporotycznych – populacja mieszana). Ponadto przedstawiono wyniki każdego badania osobno celem oceny, jaki wpływ na ostateczne wyniki mają zaobserwowane różnice między poszczególnymi badaniami.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

W niniejszej analizie wyniki odnalezionych prac przedstawiono w podziale ze względu na populację pacjentek włączonych do poszczególnych badań. Dostępne są prace oceniające lek w grupie kobiet bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych (McClung 2006, DEFEND, Seeman 2010) lub w populacji mieszanej (FREEDOM). Populacja pacjentek włączonych do wszystkich odnalezionych badań dotyczących danego punktu końcowego stanowi populację ogólną (Tabela 8).

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

Typ populacji	Definicja populacji	Badania włączone do analizy
Populacja ogólna	Kobiety w wieku pomenopauzalnym 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	DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010, FREEDOM
Populacja mieszana	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, bez wcześniejszych złamań lub ze złamaniami kręgowymi lub innymi osteoporotycznymi (badania, w których nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, przedstawiono odsetek pacjentek z wcześniejszymi złamaniami (<100% populacji) a bo w ogóle nie podano informacji odnośnie częstości złamań).	FREEDOM
Populacja bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych	Kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną i bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji lub kryteriów włączenia / wykluczenia z badania (100% kobiet włączonych do badania)	DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010

6.1. Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności włączono 4 randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio DENO z PLC w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet bez wcześniejszych złamań (McClung 2006, DEFEND, Seeman 2010) lub kobiet, u których mogły wystąpić wcześniej złamania kręgowo lub inne osteoporotyczne – populacja mieszana (FREEDOM). W badaniu FREEDOM analizowano wyniki dla 12, 24 i 36 miesięcy obserwacji, w pracy McClung 2006 i Seeman 2010 dla 12 miesięcy obserwacji, a w pracy DEFEND po 24 miesiącach obserwacji. Kumulację ilościową wyników dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania.

W badaniach FREEDOM i DEFEND, w których raportowano liczbę złamań kręgowych i pozakręgowych, nie brano pod uwagę złamań czaszki, twarzy, żuchwy, kości śródreza, palców u rąk i nóg, ponieważ uznano, że złamania takie nie wiążą się ze spadkiem BMD. Nie włączano do analizy także złamań patologicznych i tych związanych z poważnym urazem (definiowanym jako

upadek z wysokości większej niż taboret, krzesło lub pierwszy stopień drabiny, albo poważny uraz inny niż upadek).

Wyniki szczegółowej analizy w podgrupach wydzielonych a priori oraz a posteriori przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.3.2)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

6.1.5. Odsetek pacjentek z klinicznymi złamaniami kręgowymi

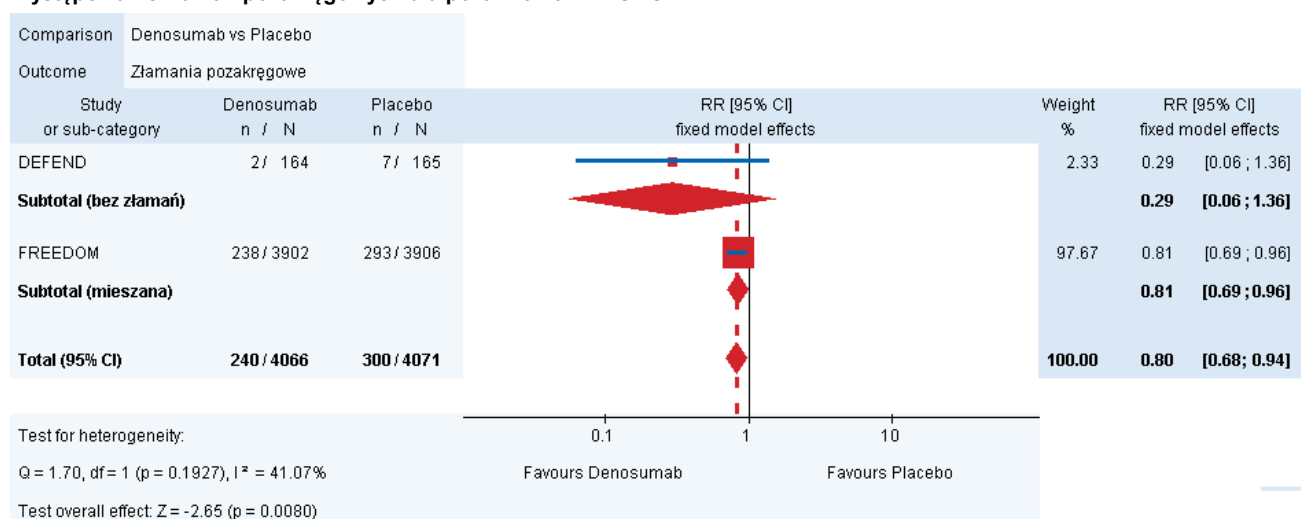
Występowanie klinicznych złamań kręgowych (złamań kręgowych raportowanych przez pacjenta potwierdzonych diagnostyką obrazową) analizowano w jednym badaniu (FREEDOM). W pracy dostępne były dane dla 36 miesięcy obserwacji.

6.1.7. Odsetek pacjentek ze złamaniami pozakręgowymi

Występowanie złamań pozakręgowych analizowano w 2 badaniach (FREEDOM, DEFEND) porównujących DENO z PLC. W badaniu FREEDOM dostępne były dane dla 36 miesięcy obserwacji, natomiast w DEFEND dla 24 miesięcy obserwacji. W pracy FREEDOM stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść DENO w porównaniu z PLC, natomiast w badaniu DEFEND różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Kumulacja wyników 2 badań dla 24–36 miesięcy okresu obserwacji wykazała, że DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych (RR = 0,80 [0,68; 0,94]). NNT wynosi 69 [40; 259], co oznacza, że stosując u 69 pacjentek DENO zamiast PLC przez okres 24–36 miesięcy, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia złamania pozakręgowego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Wykres 7, Tabela 43)

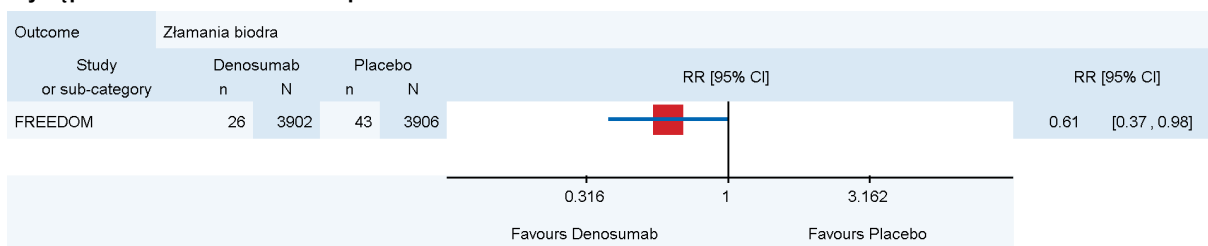
Wykres 7.
Występowanie złamań pozakręgowych dla porównania DENO vs PLC



6.1.8. Odsetek pacjentek ze złamaniami biodra

Występowanie złamań biodra analizowano tylko w jednym badaniu porównującym DENO z PLC (FREEDOM) po 36 miesiącach obserwacji. Wykazano, że DENO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko złamań biodra w porównaniu z PLC (RR = 0,61 [0,37; 0,98]). NNT wynosi 231 [118; 5121], co oznacza, że stosując u 231 pacjentek DENO zamiast PLC przez 36 miesięcy, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia złamania biodra. (Wykres 8, Tabela 44)

Wykres 8.
Występowanie złamań biodra dla porównania DENO vs PLC



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

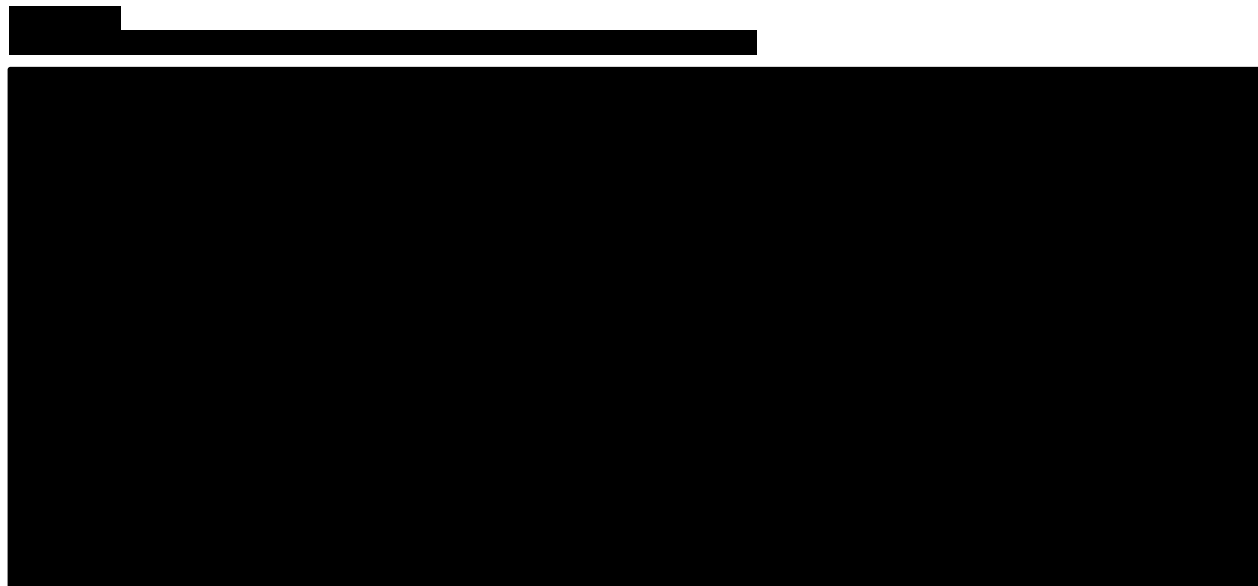
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

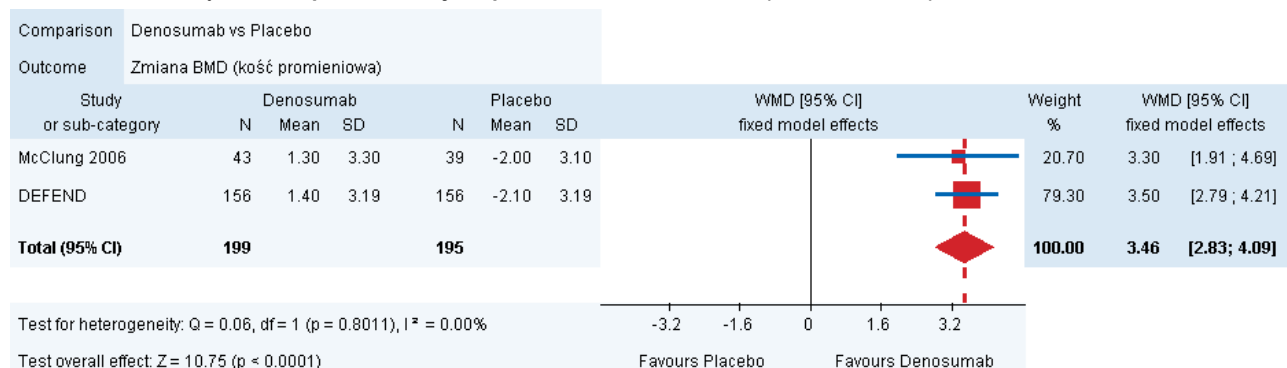


6.1.13. Zmiana gęstości mineralnej kości w obrębie kości promieniowej

Zmianę gęstości mineralnej kości (BMD) w obrębie kości promieniowej analizowano w dwóch badaniach porównujących DENO z PLC dla 12 miesięcy (McClung 2006, DEFEND) i 24 miesięcy (DEFEND). We wszystkich analizowanych okresach obserwacji stwierdzono, że DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa BMD w obrębie kości promieniowej.

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12-24 miesięcy) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść DENO w porównaniu z PLC w odniesieniu do zwiększenia BMD w obrębie kości promieniowej (WMD = 3,46% [2,83%; 4,09%]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Wykres 13, Tabela 49)

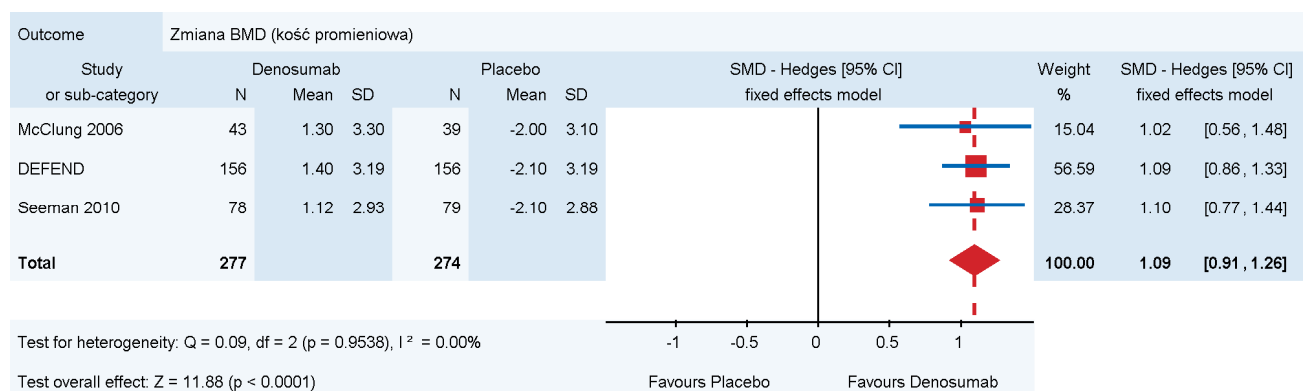
Wykres 13.
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej dla porównania DENO vs PLC (WMD dla 2 RCT)



Zmianę gęstości mineralnej kości w obrębie kości promieniowej analizowano także w badaniu Seeman 2010, przy czym wyniki wyrażono za pomocą wolumetrycznego BMD (vBMD raportowane

w jednostce g/m^3 , podczas gdy standardowe BMD jest wyrażone w jednostce g/m^2). Wobec powyższego zdecydowano o przeprowadzeniu kumulacji przy użyciu SMD (*standardized mean ratio*). Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania (12–24 miesiące) z użyciem SMD także wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść DENO w porównaniu z PLC w odniesieniu do zwiększenia BMD w obrębie kości promieniowej (SMD = 1,09 [0,91; 1,26]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Wykres 14, Tabela 49).

Wykres 14.
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej dla porównania DENO vs PLC (SMD dla 3 RCT)



6.1.14. Podsumowanie wyników analizy skuteczności DENO vs PLC

Poniżej przedstawiono w sposób zbiorczy wyniki analizy skuteczności dla porównania DENO z PLC po 12–36 miesiącach obserwacji łącznie dla wszystkich badań (Tabela 9) oraz w podziale na podgrupy w zależności od wcześniejszego występowania złamań kręgowych lub innych złamań osteoporotycznych (Tabela 10).

Tabela 9.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC

Odsetek pacjentów z określonym punktem końcowym	Okres obserwacji	Liczebność próby (liczba badań)	RR/WMD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
Punkty końcowe dychotomiczne					
Kliniczne złamania kręgowie	36 mies.	7808 (1)	RR = 0,32 [0,21; 0,48]	NNT = 63 [47; 94]	wysoki

Odsetek pacjentów z określonym punktem końcowym	Okres obserwacji	Liczebność próby (liczba badań)	RR/WMD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamania pozakręgowie	24–36 mies.	8137 (2)	RR = 0,80 [0,68; 0,94]	NNT = 69 [40; 259]	wysoki
Złamania biodra	36 mies.	7808 (1)	RR = 0,61 [0,37; 0,98]	NNT = 231 [118; 5121]	wysoki
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe ciągłe					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej	12–24 mies.	394 (2)	WMD = 3,46 [2,83; 4,09]	x	średni
		551 (3)	SMD = 1,09 [0,91; 1,26]	x	średni

Tabela 10. Zestawienie wyników analizy skuteczności DENO vs PLC(RR / WMD [95%CI]) – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	Populacja bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych (DEFEND, McClung, Seeman 2010)	Populacja mieszana (FREEDOM)
Punkty końcowe dychotomiczne		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kliniczne złamania kręgowie	x	RR = 0,32 [0,21; 0,48]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamania pozakręgowie	RR = 0,29 [0,06; 1,36]	RR = 0,81 [0,69; 0,96]
Złamania biodra	x	RR = 0,61 [0,37; 0,98]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe ciągłe		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej	WMD = 3,46 [2,83; 4,09] SMD = 1,09 [0,91; 1,26]	x

x – nie oceniano DENO względem PLC dla danego punktu końcowego w określonej subpopulacji.

6.2. Analiza skuteczności – subpopulacje badania FREEDOM

Pod względem charakterystyki do populacji docelowej, najbardziej zbliżona jest ogólna populacja z badania FREEDOM (populacja mieszana pod względem występowania złamań). Dokonano także dodatkowej analizy skuteczności dla wydzielonych podgrup z badania FREEDOM o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamania. W ramach badania FREEDOM wydzielono wiele podgrup pacjentek, w tym:

- podgrupy wydzielone *a priori*:
 - ██
 - ██
 - ██
 - ██
 - ██
- pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) $\leq -2,5$ oraz pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) $> -2,5$,
- obecne złamanie kręgowo (TAK/NIE),
- przebyte złamanie pozakręgowo w wieku ≥ 55 lat (TAK/NIE),
- wcześniejsze stosowanie leków przeciwosteoporotycznych (TAK/NIE).
- podgrupy wydzielone *a posteriori* (analizy *post-hoc*):
 - pacjentki z wysokim ryzykiem złamań (wystąpienie ≥ 2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥ 1 złamania kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu),
 - pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań (zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów),
 - pacjentki z wysokim ryzykiem złamań + wskaźnik T (wystąpienie ≥ 2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥ 1 złamania kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu + wskaźnik T (szyjka udowa) $\leq -2,5$),
 - pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań + wskaźnik T (zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów).

Wyniki analiz dla pozostałych w podgrup wydzielonych ██████████ a posteriori przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.3.2)

6.2.1. Odsetek pacjentek z nowymi złamaniami kręgowymi

W każdej z analizowanych podgrup wykazano istotną statystycznie przewagę DENO nad PLC pod względem zmniejszenia liczby nowych złamań kręgowych, także u pacjentek z wysokim ryzykiem złamań oraz takich, które wcześniej stosowały już leki przeciwosteoporotyczne (Tabela 11).

Tabela 11. 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> ^c	27/359 (8%)	57/343 (17%)	0,0002	bd	0,45 [0,29; 0,70]	11 [8; 24]
Pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań <i>post-hoc</i> ^d	59/3251 (2%)	202/3237 (6%)	<0,0001		0,29 [0,22; 0,39]	23 [19; 29]
Pacjentki z wysokim ryzykiem złamań + T <i>post-hoc</i> ^e	14/172 (8%)	31/154 (20%)	0,001	bd	0,40 [-0,91; 0,30]	9 [6; 23]
Pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań + T <i>post-hoc</i> ^f	72/3480 (2%)	230/3497 (7%)	<0,001		0,31 [-1,16; 0,13]	23 [19; 29]
Pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) ≤-2,5	40/1303 (3%)	130/1309 (10%)	<0,0001	0,6398	0,31 [0,22; 0,44]	15 [12; 21]
Pacjentki ze wskaźnikiem T (szyjka k. udowej) >-2,5	45/2380 (2%)	132/2367 (6%)	<0,0001		0,34 [0,24; 0,47]	28 [22; 39]
Obecne złamanie kręgowe	41/883 (5%)	116/853 (14%)	bd	0,9248	0,34 [0,24; 0,48]	12 [9; 16]
Brak obecnych złamań kręgowych	45/2727 (2%)	143/2727 (5%)	bd		0,31 [0,22; 0,44]	28 [22; 39]
Przebyte złamanie pozakręgowe w wieku ≥55 lat	39/1101 (4%)	105/1118 (9%)	bd	0,3545	0,38 [0,26; 0,54]	18 [13; 27]
Brak wcześniejszych złamań pozakręgowych w wieku ≥55 lat	47/2599 (2%)	159/2568 (6%)	bd		0,29 [0,21; 0,40]	23 [19; 31]
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		0,33 [0,25; 0,44]	22 [18; 29]

Komórki oznaczone na szaro przedstawiają wyniki dla podgrupy pacjentek zbliżonej do populacji docelowej.

- c) Wysokie ryzyko złamań definiowano jako wystąpienie ≥2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥1 złamanie kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.
d) Zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów.
e) 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.
f) Zwiększone ryzyko definiowano jako niespełnienie żadnego z powyższych kryteriów.

6.2.2. Odsetek pacjentek z nowymi złamaniami pozakręgowymi

Wykazano istotną statystycznie przewagę DENO nad PLC odnośnie do zmniejszenia liczby nowych złamań pozakręgowych w podgrupach pacjentek [redacted], pacjentek z BMD ≤ -2,5; pacjentek bez wcześniejszych złamań pozakręgowych, oraz u pacjentek, u których w momencie pomiaru występowało już złamanie kręgowe (Tabela 12).

Tabela 12. Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p	Wartość p dla interakcji	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) ≤-2,5	105/1384 (8%)	159/1406 (11%)	0,0006	0,0229	0,67 [0,53; 0,85]	NNT = 27 [17; 65]
Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) >2,5	128/2495 (5%)	131/2484 (5%)	0,7903			
Obecne złamanie kręgowie	84/929 (10%)	77/915 (9%)	bd	0,0377	1,07 [0,80; 1,44]	0,01 [-0,02; 0,03]
Brak obecnych złamań kręgowych	151/2864 (6%)	209/2854 (8%)	bd			
Przebyte złamanie pozakręgowie 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 pozakręgowych w wieku ≥55 lat	135/2737 (5%)	172/2724 (7%)	bd			

6.2.3. Odsetek pacjentek ze złamaniami biodra

Wykazano istotną statystycznie przewagę DENO nad PLC odnośnie do zmniejszenia liczby nowych złamań biodra w podgrupach pacjentek [REDACTED] kobiet z BMD ≤-2,5 oraz u pacjentek w wieku ≥75 lat z BMD ≤-2,5 (Tabela 13).

Tabela 13. Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach)

Podgrupa	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	Wartość p	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjentki z BMD (szyjka k. udowej) ≤-2,5	19/1384 (1%)	36/1406 (3%)	0,0227	0,54 [0,31; 0,93]	NNT = 85 [46; 628]
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	0,41 [0,19; 0,88]	NNT = 47 [26; 248]

Podgrupa	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			
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.

6.2.4. Zmiana gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej

W przypadku każdej z analizowanych podgrup wykazano istotną statystycznie przewagę DENO w porównaniu z PLC pod względem wzrostu gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej (Tabela 14).

Tabela 14.
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) ^a	≤-2,5	-2,9 (0,3)	5,1% [4,7%; 5,5%]	-2,9 (0,3)	-0,6% [-1,0%; -0,2%]	5,70 [5,13; 6,27]
	>-2,5	-1,7 (0,5)	4,1% [3,8%; 4,3%]	-1,8 (0,5)	-0,9% [-1,1%; -0,7%]	5,00 [4,68; 5,32]
Obecne złamanie kręgowę ^b	TAK	-2,3 (0,7)	4,7% [4,3%; 5,1%]	-2,3 (0,7)	-0,9% [-1,3%; 0,5%]	5,60 [4,62; 6,58]
	NIE	-2,1 (0,7)	4,3% [4,1%; 4,5%]	-2,1 (0,7)	-0,8% [-1,0%; -0,6%]	5,10 [4,82; 5,38]

MD – średnia różnica
a) Wartość p dla interakcji 0,28.
b) Wartość p dla interakcji 0,10.

6.3. Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio DENO z PLC w leczeniu pierwotnej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet bez wcześniejszych złamań (McClung 2006, DEFEND, Seeman 2010) lub kobiet, u których mogły wystąpić wcześniejsze złamania kręgowę lub inne osteoporotyczne – populacja mieszana (FREEDOM). W pracy FREEDOM działania niepożądane raportowano dla okresu 36 miesięcy obserwacji, w badaniu DEFEND dla 24 miesięcy obserwacji, w pracy McClung 2006 dla 12 i/lub 24 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniu Seeman 2010 dla 12 miesięcy.

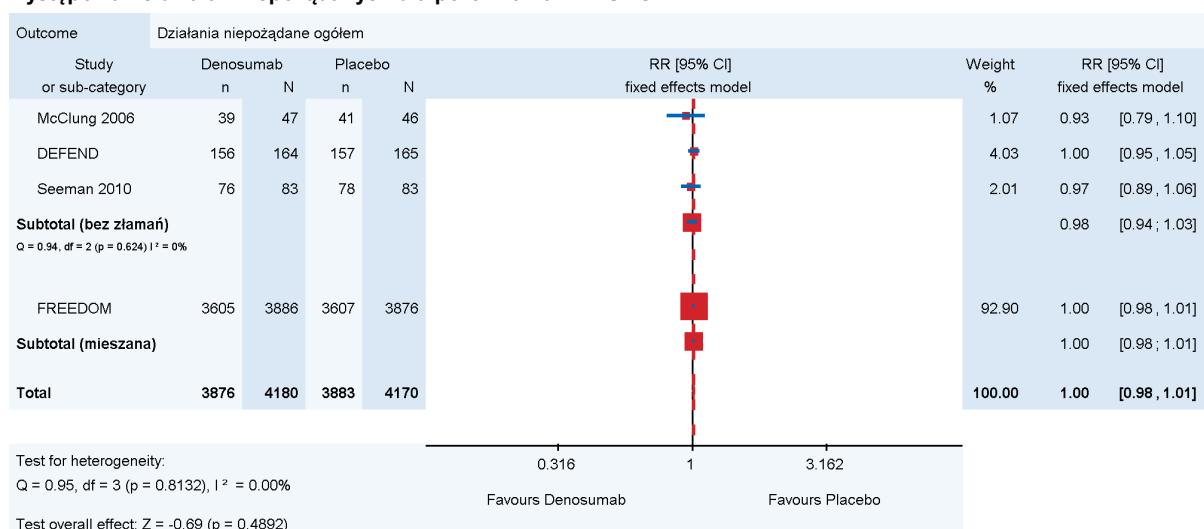
6.3.1. Odsetek pacjentek z działaniami niepożądanymi ogółem

Występowanie działań niepożądanych ogółem raportowano we wszystkich 4 badaniach porównujących DENO z PLC (FREEDOM, DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010). W badaniu FREEDOM dostępne były dane dla 36 miesięcy obserwacji, w pracy DEFEND dla 24 miesięcy,

natomiast w badaniach McClung 2006 i Seeman 2010 dla 12 miesięcy obserwacji. W pracy McClung 2006 raportowano dodatkowo występowanie działań niepożądanych dla 24 miesięcy obserwacji, jednak podano tylko wyniki w grupie PLC oraz łącznie dla wszystkich grup leczonych DENO, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy DENO w dawce 60 mg Q6M a PLC. W żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami. Kumulacja wyników dla 12–36 miesięcy obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC (RR = 1,00 [0,98; 1,01]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od występowania wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w żadnej z analizowanych podgrup. (Wykres 15).

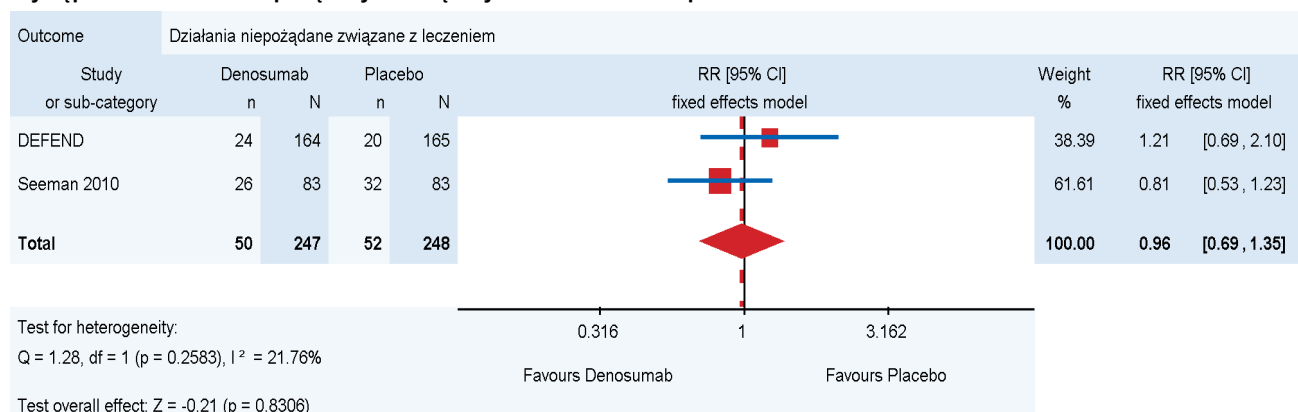
Wykres 15.
Występowanie działań niepożądanych dla porównania DENO vs PLC



6.3.2. Odsetek pacjentek z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem

Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem raportowano w badaniach DEFEND dla 24 miesięcy obserwacji oraz Seeman 2010 dla 12 miesięcy obserwacji. W pracach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR = 0,96 [0,69; 1,35]). (Wykres 16, Tabela 51)

Wykres 16.
Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania DENO vs PLC



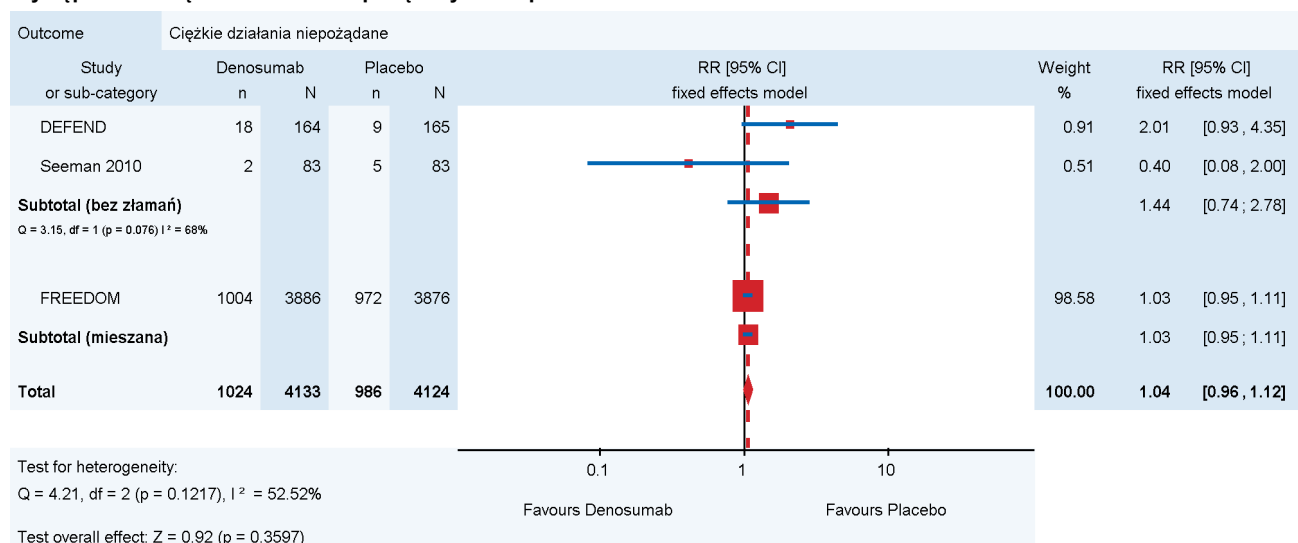
6.3.3. Odsetek pacjentek z ciężkimi działaniami niepożądanymi

Występowanie ciężkich działań niepożądanych raportowano we wszystkich 4 badaniach porównujących DENO z PLC (FREEDOM, DEFEND, McClung 2006). W badaniu FREEDOM dostępne były dane dla 36 miesięcy obserwacji, w pracy DEFEND dla 24 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniu Seeman 2010 dla 12 miesięcy. W badaniu McClung 2006 podano tylko wyniki w grupie PLC oraz łącznie dla wszystkich grup leczonych DENO, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy DENO w dawce 60 mg Q6M a PLC.

Kumulacja wyników trzech badań dla 12–36 miesięcy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do występowania ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,04 [0,96; 1,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od występowania wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w żadnej z analizowanych podgrup. (Wykres 17, Tabela 52)

Wykres 17.
Występowanie ciężkich działań niepożądanych dla porównania DENO vs PLC



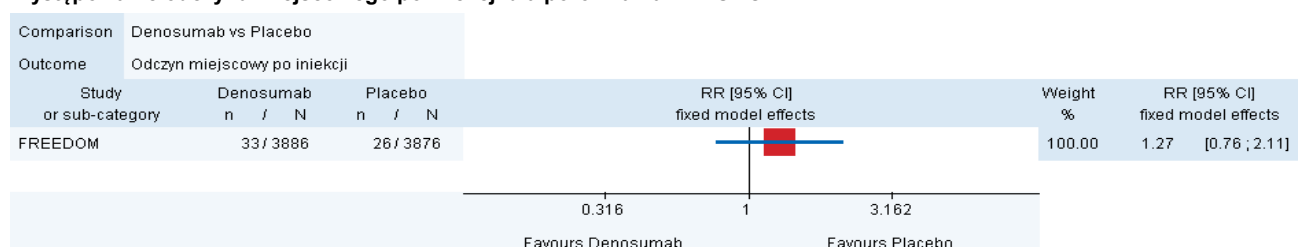
6.3.4. Odsetek pacjentek z ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem

Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem raportowano tylko w badaniu DEFEND. W okresie 24 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego związanego z leczeniem ani w grupie DENO, ani w grupie PLC. (Tabela 53)

6.3.5. Odsetek pacjentek z odczynem miejscowym po iniekcji

Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji raportowano jedynie w badaniu FREEDOM dla 36 miesięcy obserwacji. W pracy tej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i PLC w odniesieniu do występowania tego punktu końcowego (RR = 1,27 [0,76; 2,11]). (Wykres 18, Tabela 54)

Wykres 18.
Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji dla porównania DENO vs PLC



6.3.6. Odsetek pacjentek z infekcjami

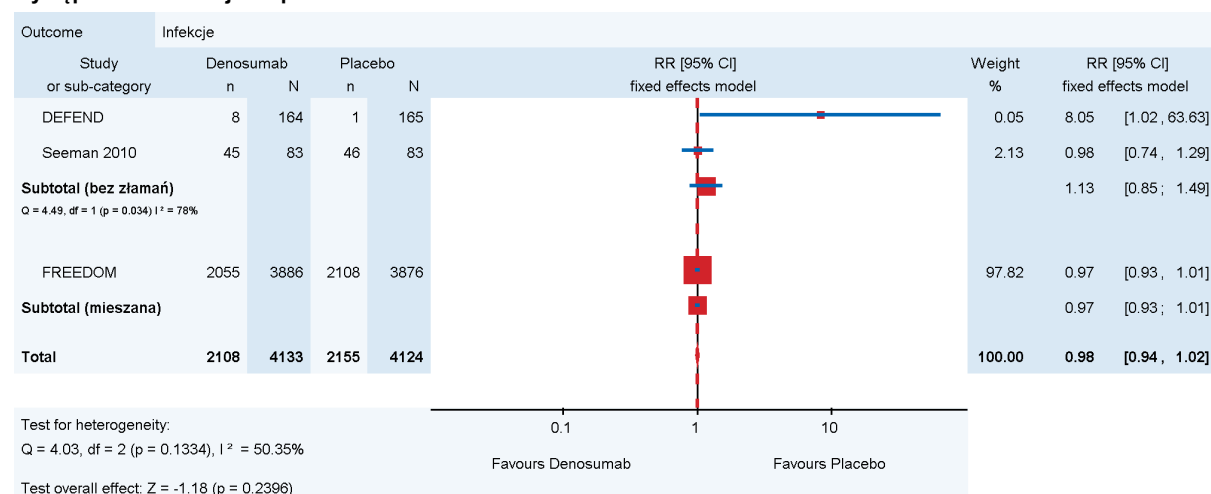
Występowanie infekcji raportowano we wszystkich 4 badaniach porównujących DENO z PLC (FREEDOM, DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010). W badaniu FREEDOM dostępne były dane dla

36 miesięcy obserwacji, w pracy DEFEND dla 24 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniu Seeman 2010 dla 12 miesięcy. W badaniu McClung 2006 podano tylko wyniki w grupie PLC oraz łącznie dla wszystkich grup leczonych DENO, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy DENO w dawce 60 mg Q6M a PLC.

Kumulacja wyników dwóch badań dla 12–36 miesięcy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i PLC odnośnie do ryzyka infekcji (RR = 0,98 [0,94; 1,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od występowania wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w żadnej z analizowanych podgrup. (Wykres 19, Tabela 55)

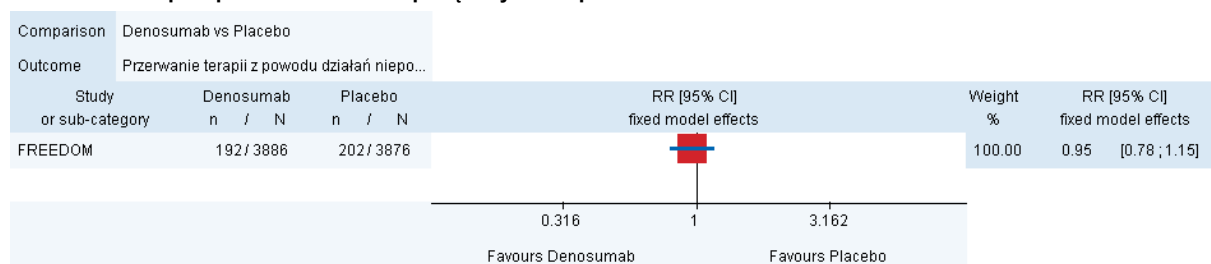
Wykres 19.
Występowanie infekcji dla porównania DENO vs PLC



6.3.7. Odsetek pacjentek przerywających terapię z powodu działań niepożądanych

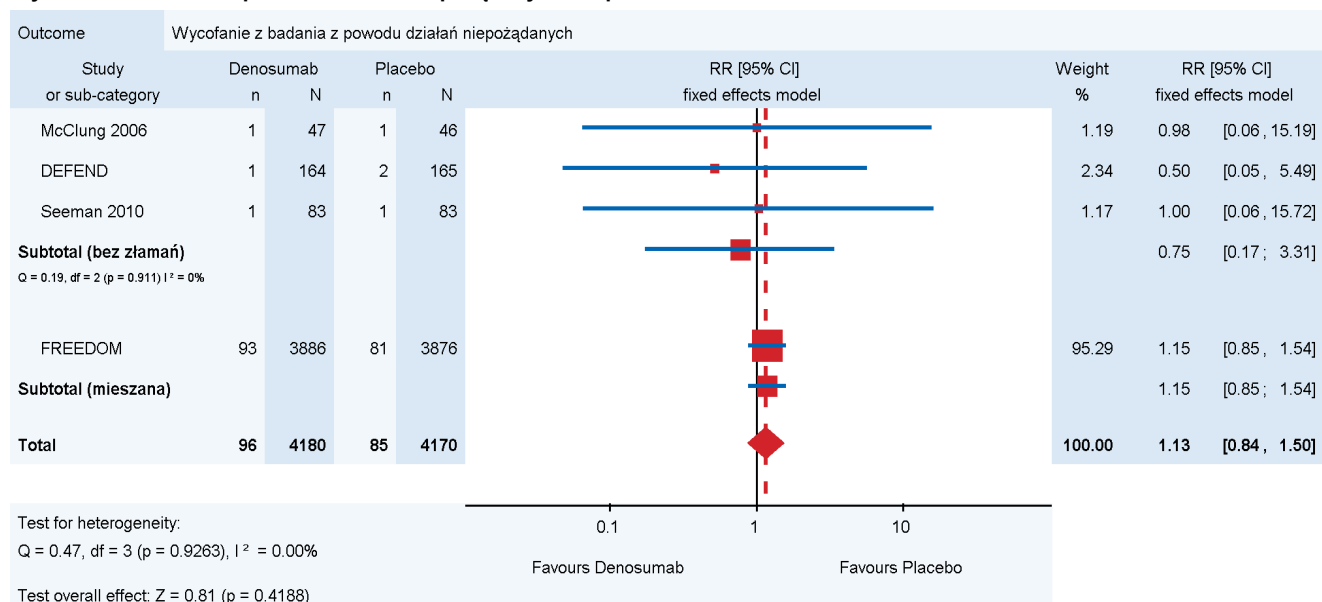
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych raportowano jedynie w badaniu FREEDOM dla 36 miesięcy obserwacji. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,95 [0,78; 1,15]) w odniesieniu do tego punktu końcowego. (Wykres 20, Tabela 56)

Wykres 20.
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych dla porównania DENO vs PLC



Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od występowania wcześniej złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w żadnej z analizowanych podgrup. (Wykres 22, Tabela 58)

Wykres 22.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania DENO vs PLC



6.3.10. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa DENO vs PLC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy profilu bezpieczeństwa dla porównania DENO z PLC po 12–36 miesiącach obserwacji łącznie dla wszystkich badań (Tabela 15) oraz w podziale na podgrupy w zależności od występowania wcześniej złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych (Tabela 16).

Tabela 15.
Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania DENO vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczebność próby (liczba badań)	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
AE ogółem	12–36 mies.	8350 (4)	RR = 1,00 [0,98; 1,01]	NS	wysoki
AE związane z leczeniem	24 mies.	495 (2)	RR = 0,96 [0,69; 1,35]	NS	średni
Ciężkie AE	24–36 mies.	8257 (3)	RR = 1,04 [0,96; 1,12]	NS	średni
Ciężkie AE związane z leczeniem	24 mies.	329 (1)	0 vs 0	0 vs 0	średni
Odczyn miejscowy po iniekcji	36 mies.	7762 (1)	RR= 1,27 [0,76; 2,11]	NS	średni
Infekcje	24–36 mies.	8257 (3)	RR = 0,98 [0,94; 1,02]	NS	średni
Przerwanie terapii z powodu AE	36 mies.	7762 (1)	RR = 0,95 [0,78; 1,15]	NS	wysoki

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczebność próby (liczba badań)	RR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	GRADE
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wycofanie z badania z powodu AE	24–36 mies.	8350 (4)	RR = 1,13 [0,84; 1,50]	NS	średni

Tabela 16. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa DENO vs PLC (RR [95%CI]) – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	Populacja bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych (DEFEND, McClung, Seeman 2010)	Populacja mieszana (FREEDOM)
AE ogółem	RR = 0,98 [0,94; 1,03]	RR = 1,00 [0,98; 1,01]
AE związane z leczeniem	RR = 0,96 [0,69; 1,35]	X
Ciężkie AE	RR = 1,44 [0,74; 2,78]	RR = 1,03 [0,95; 1,11]
Ciężkie AE związane z leczeniem	0 vs 0	X
Odczyn miejscowy po iniekcji	X	RR = 1,27 [0,76; 2,11]
Infekcje	RR = 1,13 [0,85; 1,49]	RR = 0,97 [0,93; 1,01]
Przerwanie terapii z powodu AE	x	RR = 0,95 [0,78; 1,15]
██████████	██████████	██████████
Wycofanie z badania z powodu AE	RR = 0,75 [0,17; 3,31]	RR = 1,15 [0,85; 1,54]

x – nie oceniano DENO względem PLC dla danego punktu końcowego w określonej subpopulacji.

6.4. Przedłużenia badań RCT

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa DENO względem PLC włączono 4 publikacje prezentujące wyniki przedłużenia badania FREEDOM (2 publikacje) oraz McClung 2006 (2 publikacje).

6.4.1. Przedłużenie badania FREEDOM

Zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące przedłużenia badania FREEDOM. W publikacji Papapoulos 2012 przedstawiono wyniki po 5-letnim okresie obserwacji (w tym 3 lata fazy randomizowanej), natomiast w pracy Bone 2013 raportowano wyniki po 6-letnim okresie obserwacji (w tym 3 lata fazy randomizowanej). W poniższej analizie przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji.

W badaniu wyodrębniono grupę pacjentek kontynuujących leczenie DENO (DENO 6 lat) oraz grupę pacjentek, które w pierwotnym badaniu (FREEDOM) przyjmowały PLC, a następnie po 3 latach rozpoczęły leczenie DENO (grupa PLC/DENO, Tabela 17). Analizie poddano występowanie złamań, zmiany w BMD, występowanie zdarzeń niepożądanych oraz utratę z badania.

Tabela 17.
Charakterystyka wyjściowa pacjentek w momencie włączenia do przedłużenia badania FREEDOM

Charakterystyka wyjściowa	DENO 6 lat	PLC/DENO	
Liczba pacjentek włączonych do fazy przedłużenia badania RCT	2 343	2 207	
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 (%)	573/2 343 (24,5%)	551/2 207 (25,0%)	
Wcześniejsze przypadki złamań pozakręgowych n/N (%)	780/2 343 (33,3%)	754/2 207 (34,2%)	
BMD	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,14%	-2,81%
	Biodro	-1,50%	-1,93%

Analiza występowania złamań

Wyniki uzyskane w ramach przedłużenia badania FREEDOM wskazują, że rozpoczęcie terapii DENO przez pacjentki z grupy PLC przyczyniło się do redukcji częstości występowania złamań klinicznych z 10,2% podczas 3-letniego okresu stosowania PLC, do 5,9% podczas analogicznego okresu leczenia DENO. Analogiczne zależności obserwowano w przypadku poszczególnych typów złamań (złamań kręgowych, nowych i pogarszających się złamań kręgowych, kręgowych złamań klinicznych oraz klinicznych złamań ogółem). W grupie kontynuującej terapię DENO częstość występowania złamań była podobna (a nawet nieco niższa) w porównaniu z tą, którą obserwowano podczas fazy RCT (Tabela 18, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8).

Tabela 18.
Odsetek nowych i pogarszających się złamań (badanie Bone 2013)

Typ złamania	DENO		PLC ^a	
	Faza RCT, 3 lata	Faza przedłużenia (3latat)	Faza RCT (3 lata)	Faza przedłużenia (3 lata)
Złamania kliniczne ogółem*	281/3 902 (7,2%)	103/2 343 (4,4%)	398/3 906 (10,2%)	130/2 207 (5,9%)
Nowe złamania kręgowe ^a	86/3 702 (2,3%)	82/2 343 (3,5%)	264/3 691 (7,2%)	62/2 207 (2,8%)
Nowe i pogarszające się złamania kręgowe ^b	89/3 702 (2,4%)	87/2 343 (3,7%)	269/3 691 (7,3%)	66/2 207 (3,0%)
Kliniczne złamania kręgowe*	31/3 902 (0,8%)	14/2 343 (0,6%)	102/3 906 (2,6%)	7/2 207 (0,3%)
Złamania pozakręgowe*	241/3 702 (6,5%)	89/2 343 (3,8%)	295/3 691 (8,0%)	124/2 207 (5,6%)
Główne złamania pozakręgowe ^c	203/3 902 (5,2%)	68/2 343 (2,9%)	250/3 906 (6,4%)	95/2 207 (4,3%)
Złamania w obrębie biodra	27/3 902 (0,7%)	9/2 343 (0,4%)	47/3 906(1,2%)	15/2 207 (0,7%)

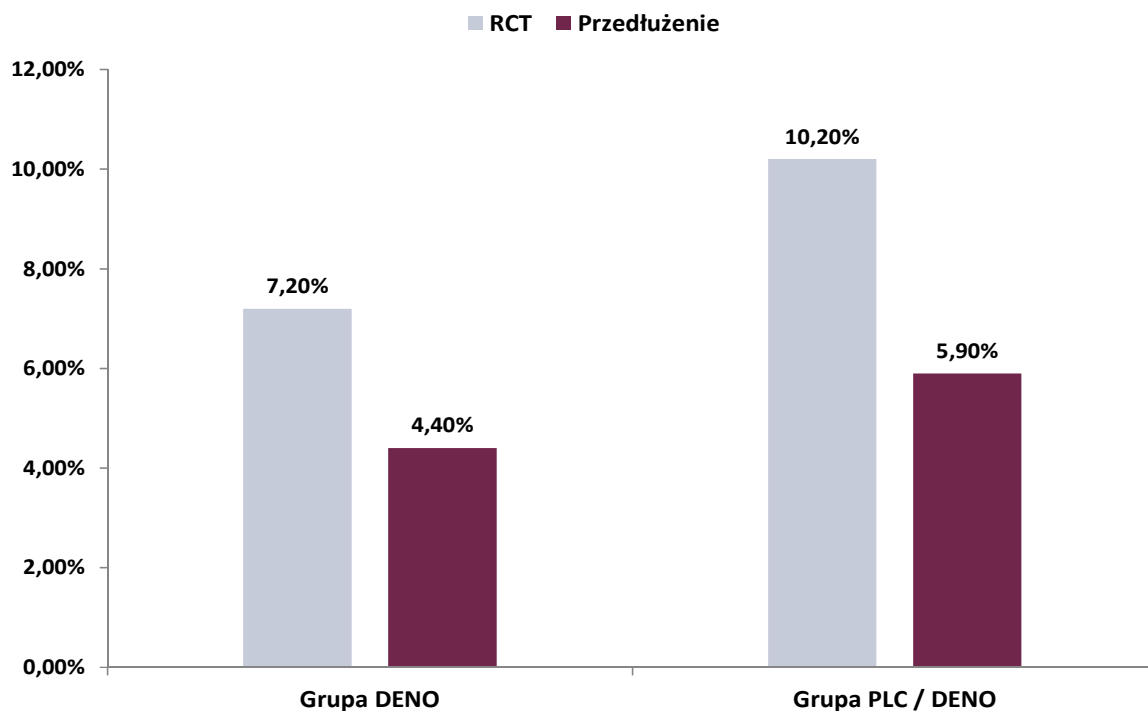
Odsetki nowych i pogarszających się złamań podane są w postaci danych surowych. * estymacja Kaplana-Meiera

a) PLC 3 lata, DENO 3 lata.

b) Odsetki nowych oraz nowych i pogarszających się złamań kręgowych w badaniu FREEDOM były liczone odpowiednio dla 3 702 pacjentek w grupie DENO i 3 691 pacjentek z grupy PLC.

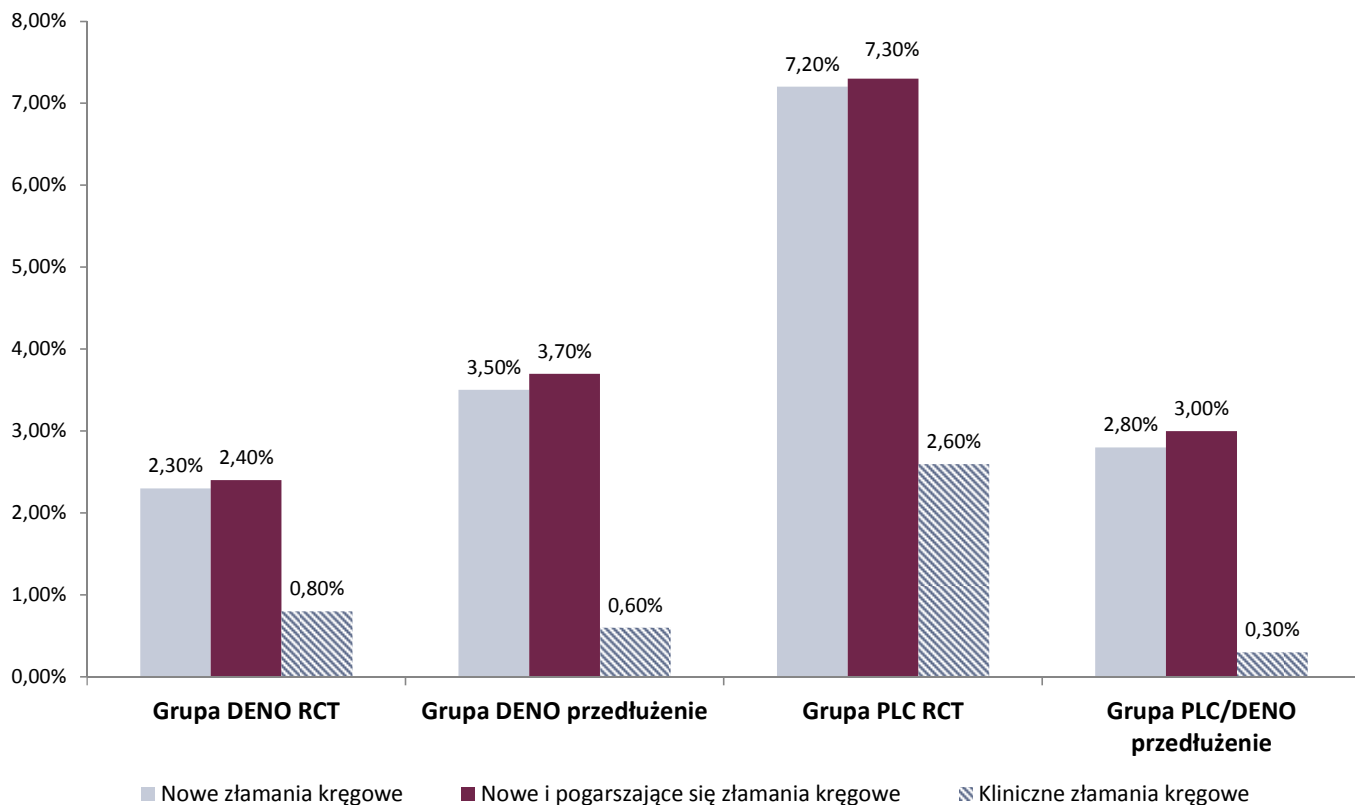
c) Główne złamania pozakręgowe obejmują złamania miednicy, dystalnej części kości udowej, kości piszczelowej, bliższego końca kości ramiennej, przedramienia oraz kości biodrowej.

Rysunek 6.
Odsetek pacjentek ze złamaniami klinicznymi ogółem (badanie FREEDOM i jego przedłużenie)



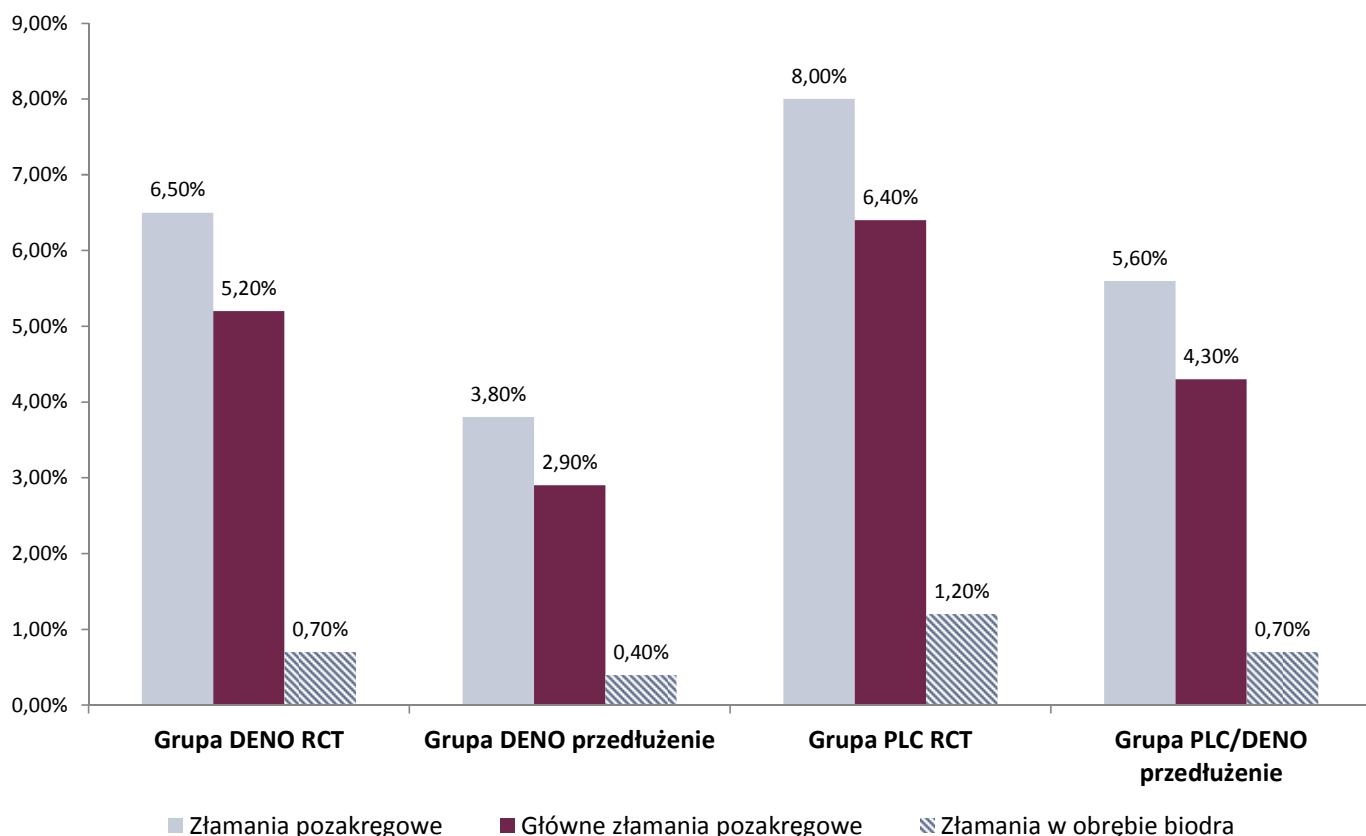
Pacjentki z grupy PLC/DENO przyjmowały PLC w fazie RCT, a następnie DENO w fazie przedłużenia badania.

Rysunek 7.
Odsetek pacjentek ze złamaniami kręgowymi (badanie FREEDOM i jego przedłużenie)



Pacjentki z grupy PLC/DENO przyjmowały PLC w fazie RCT, a następnie DENO w fazie przedłużenia badania.

Rysunek 8.
Odsetek pacjentek ze złamaniami pozakręgowymi (badanie FREEDOM i jego przedłużenie)

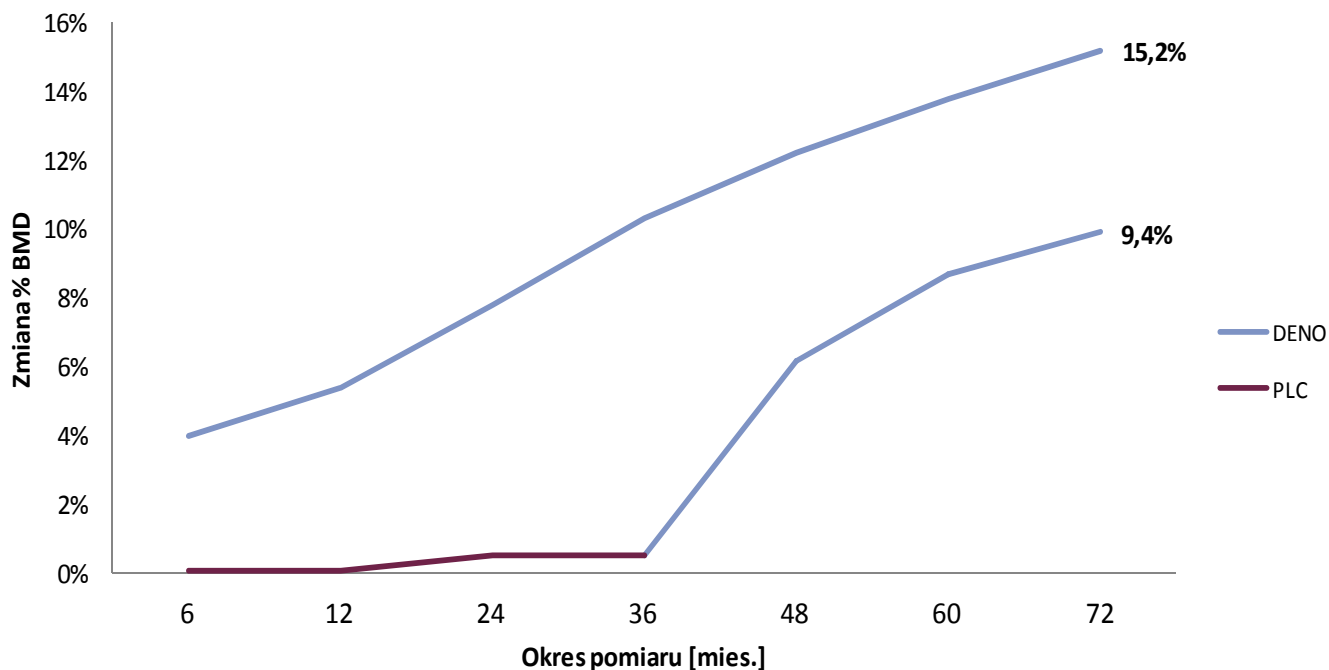


Pacjentki z grupy PLC/DENO przyjmowały PLC w fazie RCT, a następnie DENO w fazie przedłużenia badania.

Wpływ na gęstość mineralną kości

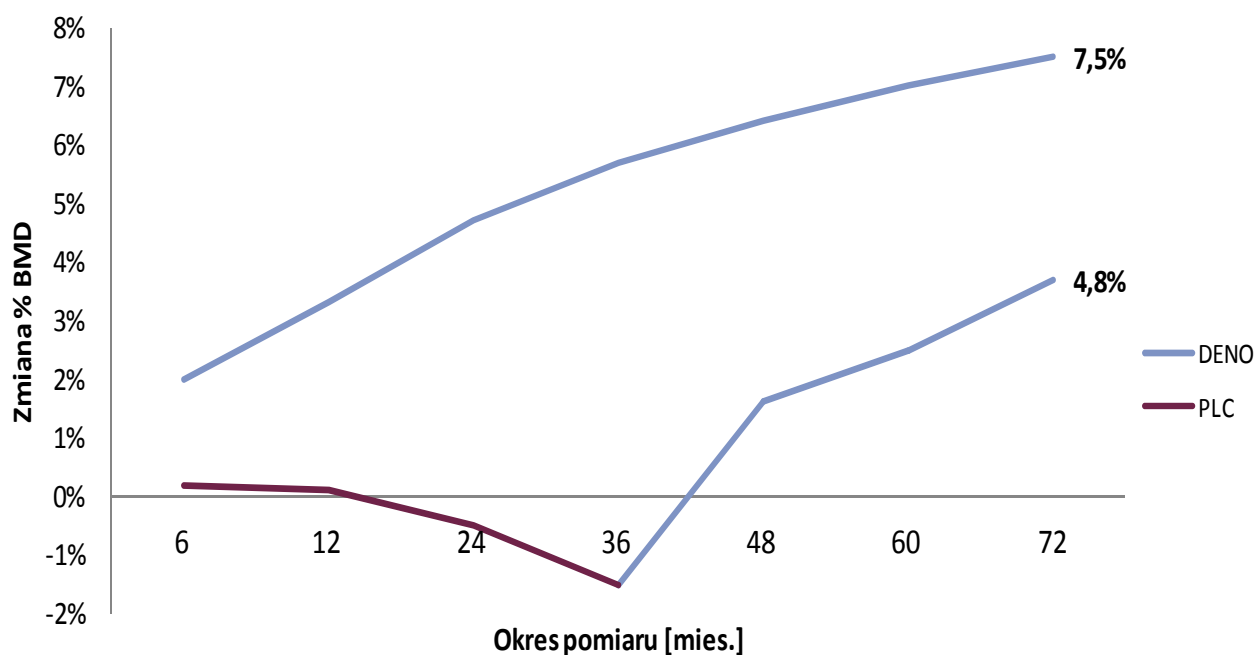
Analiza zmienności w czasie wskaźnika BMD mierzonego w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej wskazuje, że u pacjentek z grupy DENO obserwowano systematyczny wzrost gęstości mineralnej zarówno w fazie randomizowanej, jak również w fazie kontynuacji badania. W przypadku pacjentek, które rozpoczęły leczenie DENO po wcześniejszym stosowaniu PLC, zaobserwowano szybki wzrost BMD w porównaniu do poziomu z zakończenia badania FREEDOM (Rysunek 9, Rysunek 10, Rysunek 11, Rysunek 12, Aneks Rozdz. 16.4).

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



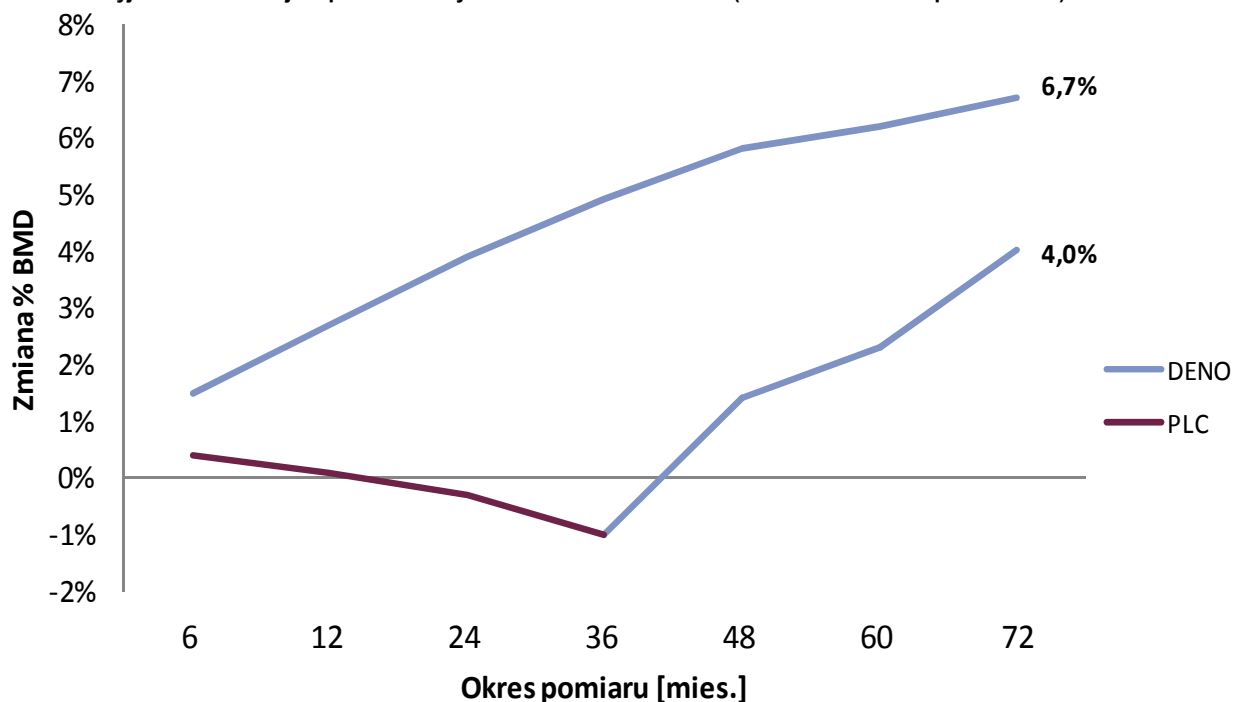
Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 6–60 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obciążone błędem.

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



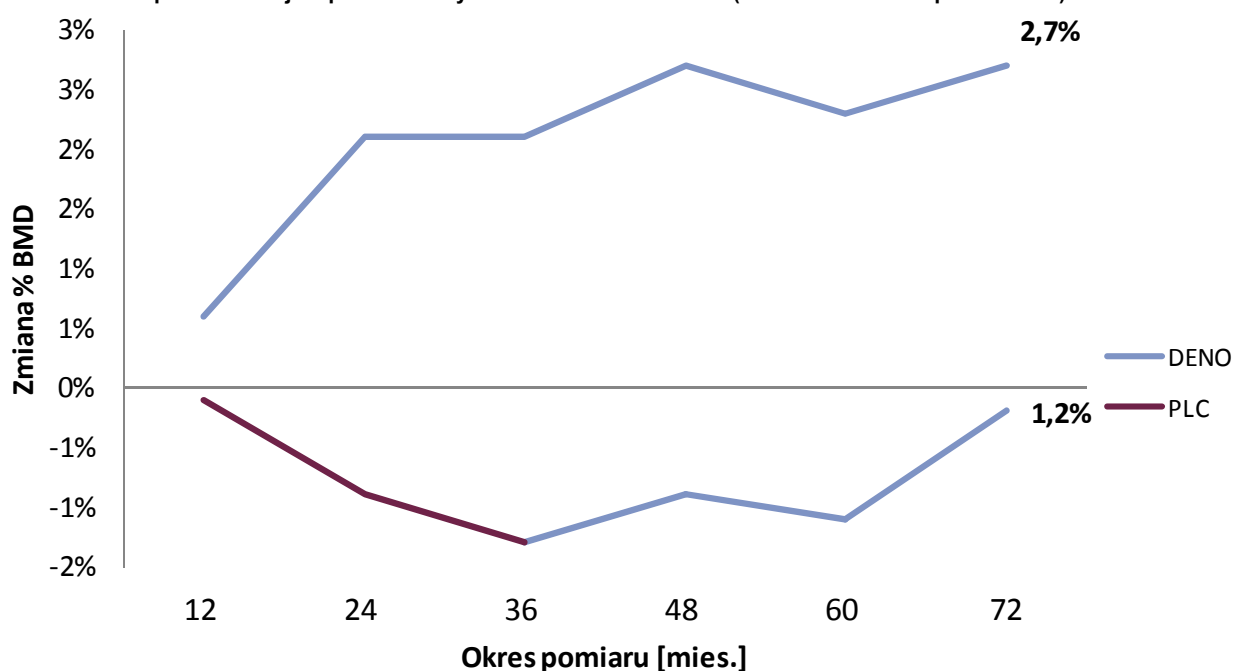
Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 6–60 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obciążone błędem.

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



Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 6–60 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obarczone błędem.

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



Wykres opracowany w oparciu o wyniki badania na odrębnej subpopulacji pacjentek. Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 6–60 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obarczone błędem.

Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych wskazują, że liczba AE ogółem, ciężkich działań niepożądanych (SAE) oraz ciężkich zdarzeń powodujących zgon, które wystąpiły podczas 3 lat przedłużenia badania w grupie pacjentek kontynuujących stosowanie DENO była zbliżona lub niższa niż liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w fazie RCT. Zbliżone było również ryzyko nowotworów, zmian skórnych, hipokalcemii, zapalenia trzustki oraz ciężkich infekcji (Tabela 19, Tabela 20).

Analiza bezpieczeństwa w grupie pacjentek stosujących 3-letnie leczenie DENO poprzedzone 3-letnim przyjmowaniem PLC wykazała podobną lub niższą liczbę działań niepożądanych w stosunku do badania FREEDOM (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Odszetek pacjentek (n/N (%)) z poszczególnymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w fazie RCT oraz w fazie kontynuacji badania FREEDOM

Punkt końcowy	DENO		PLC		PLC/DENO ^a	
	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6
AE ogółem	3 598/3 879 (93%)	2 067/2 343 (88%)	3 614/3 883 (93%)	1 944/2 206 (88%)		
Infekcje	2 052/3 879 (53%)	1 070/2 343 (46%)	2 113/3 883 (54%)	1 054/2 206 (48%)		
Nowotwory	187/3 879 (5%)	120/2 343 (5%)	167/3 883 (4%)	108/2 206 (5%) ^a		
Zmiany skórne	119/3 879 (3%)	65/2 343 (3%)	67/3 883 (2%)	57/2 206 (3%)		
Hipokalcemia	0/3 879 (0%)	1/2 343 (≤1%)	3/3 883 (≤1%)	6/2 206 (≤1%)		
Zapalenie trzustki	7/3 879 (≤1%)	4/2 343 (≤1%)	3/3 883 (≤1%)	2/2 206 (≤1%)		
SAE ogółem	1 002/3 879 (26%)	597/2 343 (25%)	974/3 883 (25%)	573/2 206 (26%)		
SAE powodujące zgon	70/3 879 (2%)	45/2 343 (2%)	90/3 883 (2%)	41/2 206 (2%)		
Infekcje (SAE)	160/3 879 (4%)	82/2 343 (3%)	134/3 883 (3%)	81/2 206 (4%)		
Zapalenie tkanki podskórnej	12/3 879 (≤1%)	5/2 343 (≤1%)	1/3 883 (≤1%)	1/2 206 (≤1%)		

a) PLC 3 lata, DENO 3 lata, wyniki dla okresu stosowania DENO.

b) Najczęściej rozwijającymi się nowotworami w grupie pacjentek PLC/DENO były rak podstawnomórkowy (0,4 przypadki na 100 pacjentek rocznie) oraz rak piersi (0,2 przypadki na 100 pacjentek rocznie).

Tabela 20.
Wskaźnik^a działań niepożądanych na 100 pacjento-lat

Punkt końcowy	DENO		PLC		PLC/DENO ^a	
	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6
AE ogółem	104,2	106,2	106,2	156,1		
Infekcje	25,0	23,4	23,4	30,7		
Nowotwory	1,8	1,9	1,9	1,6		
Zmiany skórne	1,0	1,0	1,0	0,6		

Punkt końcowy	DENO		PLC	PLC/DENO ^a
	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6
Hipokalcemia	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
SAE ogółem	10,9	10,6	10,6	10,4
SAE powodujące zgon	0,7	0,7	0,7	0,8
SAE Infekcje	1,4	1,3	1,3	1,3
Zapalenie tkanki podskórnej	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

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

b) Najczęściej rozwijającymi się nowotworami w grupie pacjentek PLC/DENO były rak podstawnokomórkowy (0,4 przypadki na 100 pacjentek rocznie) oraz rak piersi (0,2 przypadki na 100 pacjentek rocznie).

Utrata z badania

Do fazy RCT badania FREEDOM włączono 3902 pacjentki otrzymujące DENO oraz 3906 pacjentek przypisanych do grupy PLC. Fazę RCT ukończyło odpowiednio 3272 oraz 3206 pacjentek. Do przedłużenia badania włączono 2343 pacjentek stosujących wcześniej DENO oraz 2207 pacjentek stosujących PLC w fazie RCT. Przedłużenie badania FREEDOM ukończyło po 78% pacjentek w obu badanych grupach. Także odsetek pacjentek utraconych z powodu AE był taki sam w obu grupach (3%). Przyczyny utraty pacjentek z badania przedstawia Tabela 21.

Tabela 21.
Utrata pacjentek (n/N (%)) z przedłużenia badania FREEDOM

Przyczyna utraty	DENO 6 lat	PLC 3 lata, DENO 3 lata
Utrata ogółem	516/2 343 (22%)	487/2 207 (22%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	194/2 343 (8%)	192/2 207 (9%)
AE	60/2 343 (3%)	56/2 207 (3%)
Zgon	44/2 343 (2%)	38/2 207 (2%)
Lost to follow-up	31/2 343 (1%)	33/2 207 (2%)
Inne	187/2 343 (8%)	168/2 207 (8%)

6.4.2. 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). [58] W drugim zaprezentowano je po 8 latach od randomizacji (w tym 2 lata fazy RCT). [59] W poniższej analizie przedstawiono wyniki badania z najdłuższym dostępnym okresem obserwacji na podstawie pracy McClung 2013. [59]

W fazie randomizowanej uczestniczyło 319 pacjentek stosujących DENO w różnych dawkach (Tabela 23), ALN oraz PLC. Następnie pacjentki zostały zakwalifikowane do pierwszego etapu przedłużenia,

trwającej również 2 lata, którą ukończyły 262 chore. W okresie tym większość pacjentek stosowała DENO w dawce zarejestrowanej (Tabela 22). W kolejnym, drugim etapie przedłużenia badania trwającym 4 lata, wszystkie włączone pacjentki stosowały DENO w dawce zarejestrowanej. Charakterystykę populacji uczestniczącej w fazie przedłużenia badania McClung 2006 przedstawia Tabela 23.

Tabela 22.
Wcześniejsze leczenie w trakcie trwania badania McClung 2006 w fazie RCT oraz jej przedłużeniu (podział na lata 1–2 oraz 3–4)

Faza RCT, lata 1–2		Przedłużenie, lata 3–4		Przedłużenie, lata 5–8		
N	Leczenie	Leczenie	N ^a	N ^b	Leczenie	N ^c
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
Razem: 412	x	x	Razem: 262	Razem: 200	x	Razem: 138

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 23.
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
BMD	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-1,55%
	Biodro	-1,21%
	Kość promieniowa	-1,35%

Analiza występowania złamań

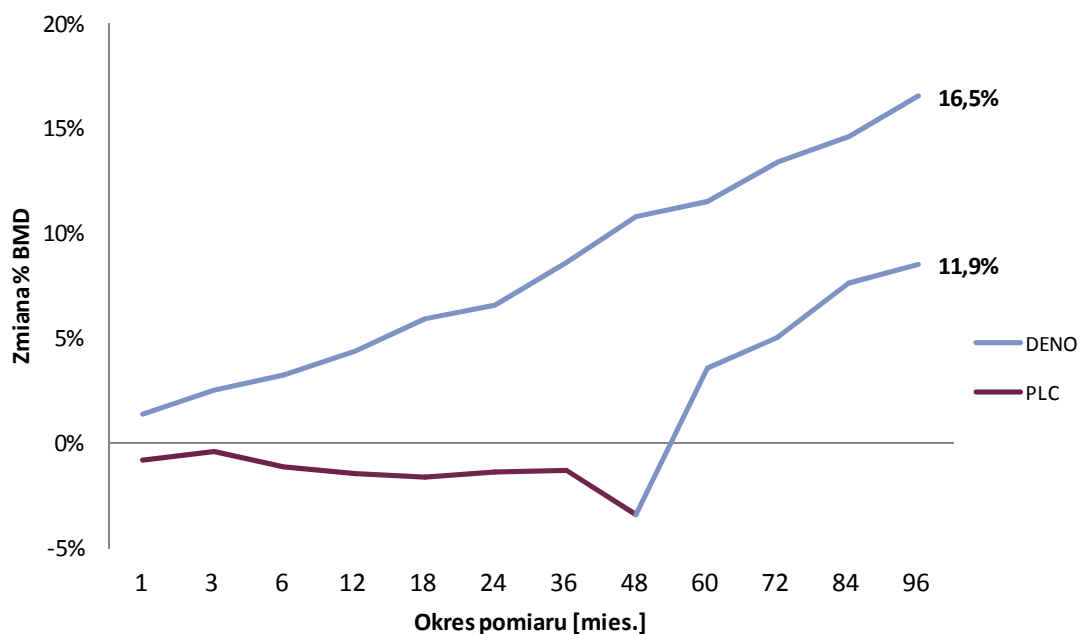
Złamania raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa. U 9 (4,5%) uczestniczek badania wystąpiło złamanie osteoporotyczne.

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

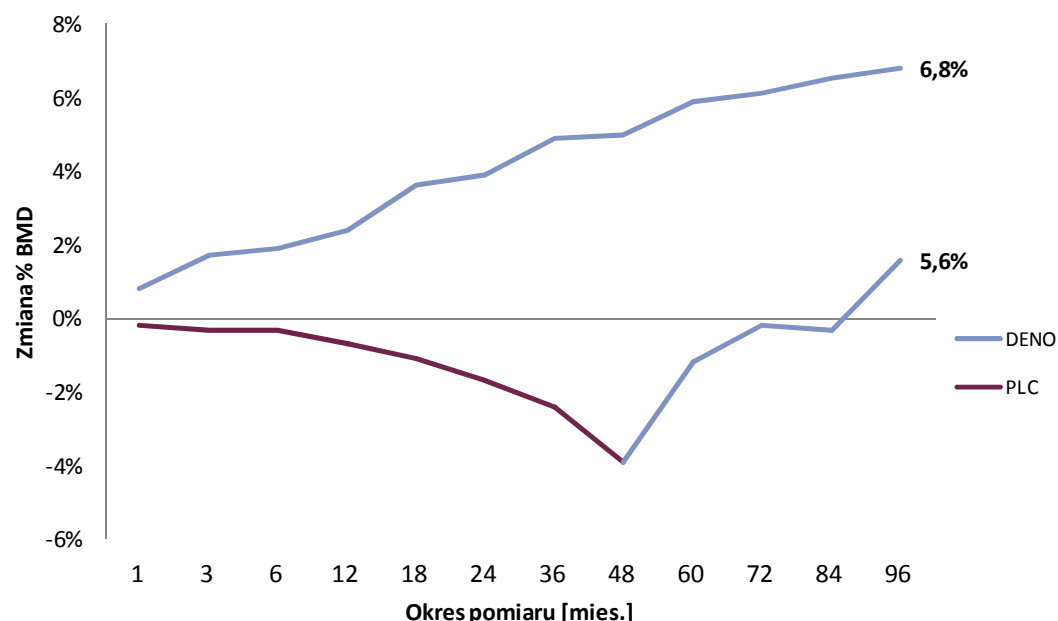
oraz kości ramieniowej. W grupie kontrolnej podczas stosowania PLC obserwowano zmniejszenie BMD, natomiast wdrożenie terapii DENO pozwoliło na poprawę gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz biodra (Rysunek 13, Rysunek 14, Rysunek 15, Aneks: Tabela 64).

Rysunek 13.
Zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza RCT oraz faza przedłużona)



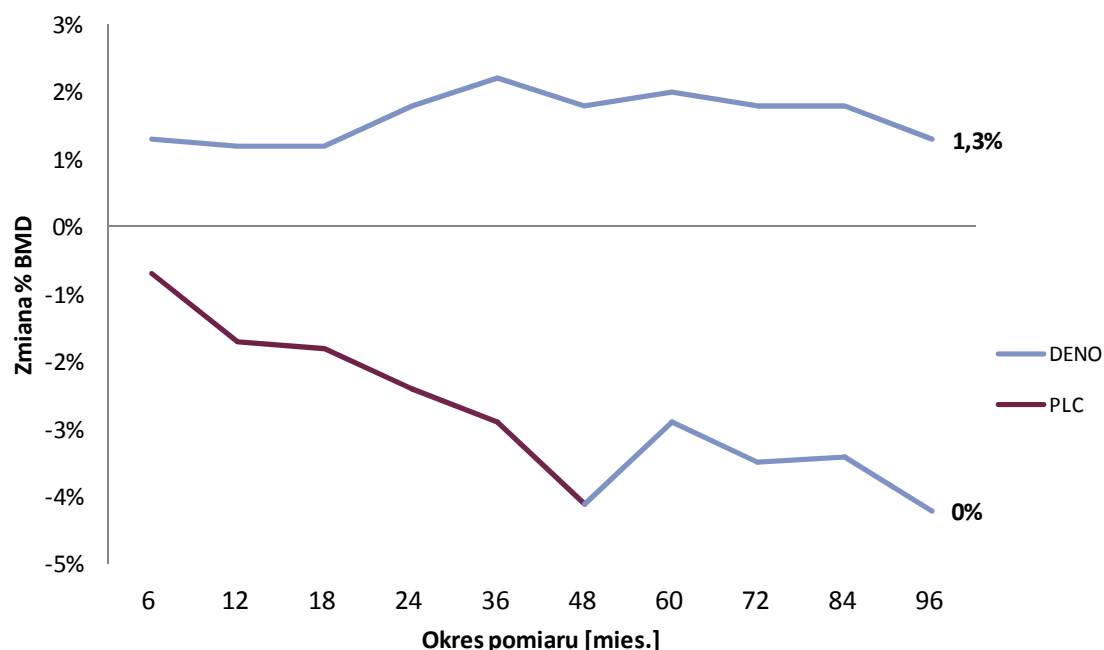
Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 3–84 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obarczone błędem.

Rysunek 14.
Zmiana BMD biodra na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza RCT oraz faza przedłużona)



Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 3–84 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obarczone błędem.

Rysunek 15.
Zmiana BMD kości promieniowej na podstawie wyników badania McClung 2006 (faza RCT oraz faza przedłużona)



Wartości przedstawione po prawej stronie wykresu dotyczą zmiany % w BMD od momentu rozpoczęcia stosowania DENO. Wartości dla miesięcy 3–84 odczytano z wykresu, odczyty te mogą być obarczone błędem.

Analiza bezpieczeństwa

Spośród wszystkich kobiet biorących udział w przedłużeniu badania McClung 2006, 92% raportowało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, natomiast SAE wystąpiły u ponad 1/5 badanych kobiet (22,5%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały infekcje, w tym infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle stawów (Tabela 24).

Tabela 24.
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 ^a	24/200 (12,0%)
Infekcje wymagające hospitalizacji	7/200 (3,5%)
AE występujące u ≥10% pacjentek	
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%)

Punkt końcowy	Pacjentki przyjmujące DENO n/N (%)
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 podstawnokomórkowy, 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 podstawnokomórkowy, u 1 pacjentki rozwinął się rak podstawnokomórkowy 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 25.

Tabela 25.
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%)
Zgon	8/200 (4%)
Utrata z obserwacji	5/200 (2,5%)
Decyzja administracyjna	3/200 (1,5%)
Inne	16/200 (8%)

7. POSZERZONA ANALIZA 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).

Prolia®

Na stronie URPL odnaleziono komunikat dla pracowników ochrony zdrowia z 31 stycznia 2013 roku, wydany przez firmę Amgen. Dotyczy on rzadkich przypadków występowania atypowego złamania kości udowej podczas leczenia produktem Prolia® (DENO). Komunikat ten został opublikowany również przez MHRA w lutym 2013 roku. W komunikacie wskazano na konieczność zgłaszania przez pacjentów wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. Pacjenci, u których występują tego typu bóle, powinni być zdiagnozowani pod kątem wystąpienia niecałkowitego złamania kości. 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. [61, 62]

Odnaleziono komunikaty, w których CHMP (EMA) zaakceptował wprowadzenie zmiany do charakterystyki produktu leczniczego Prolia®:

- z kwietnia 2013 roku, dotyczące wprowadzenia informacji o pojawiających się reakcjach anafilaktycznych,
- ze stycznia 2013 roku, dotyczące wprowadzenia ostrzeżenia o rzadkich przypadkach nietypowego złamania kości udowej,
- z listopada 2012 roku, dotyczące wprowadzenia informacji o przypadkach ciężkiej, objawowej hipokalcemii,
- z lutego 2012 roku dotyczące wpływu DENO na rozwój pre- i postnatalny (badania przeprowadzone na małpach). [63, 64]

Na stronie EMA odnaleziono także decyzję wydaną w 2013 roku o konieczności zbadania przypadków pojawiania się zapalenia naczyń u pacjentów stosujących produkt Prolia®. Doniesienia mają zostać sprawdzone przez współpracujący z EMA komitet PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). [65]

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

- 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®.[66]

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. [67]

Xgeva®

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. [68, 69]

Odnaleziono informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej dotyczącej produktu Xgeva®, 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® i Prolia® 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® w ciąży. [70, 71]

Denosumab (produkt leczniczy Xgeva®) znajduje się na liście leków będących pod szczególnym nadzorem, gdyż jest lekiem o nowych właściwościach biologicznych. [72]

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 11 opracowań wtórnych dotyczących porównań:

- DENO vs PLC,
- DENO vs alendronian,
- DENO vs inne interwencje (ryzedronian, kwas ibandronowy, kwas zoledronowy, ranelinian strontu, PTH, teryparatyd, kalcytonina).

Tabela 26.
Opracowania wtórne dotyczące DENO

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
Anastasilakis 2009 [73] ^a	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO	24 mies.	9 (3 w metaanalizie)	10 329 (360 w metaanalizie)	BMD, markery obrotu kostnego, złamania, ciężkie działania niepożądane, ciężkie infekcje, nowotwory, wycofanie z badania z powodu ciężkich działań niepożądanych, 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. DENO istotnie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji. Istnieje konieczność prowadzenia obszerniejszych badań oceniających DENO.
Bolland 2010 [74] ^a	DENO, RYZ, RS ZLN, PLC	Ocena wpływu skutecznej terapii osteoporozy na śmiertelność	≥1 rok	8 (10) ^c	33 090 (analiza I ^o) 39 549 (analiza II ^o) ^c	Zgony	Poszczególne leki wykazują zbliżony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności (bisfosfoniany, SR, DENO). U starszych i słabych pacjentów z osteoporozą, u których występuje duże ryzyko złamań, redukcja ta wynosi około 10%.
Bridgeman 2011 [75]	DENO, PLC i ALN	Ocena farmakologii klinicznej, właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i tolerancji na DENO w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	bd	7 RCT (3 RCT fazy II i 4 RCT fazy III)	bd	Złamania kręgowo, markery obrotu 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 ilości złamań kręgowych i zwiększania BMD. DENO jest dobrze tolerowany.
Freemantle 2013 [76] ^{a,b}	DENO ALN, TRD, RS, RLX, ZLN, IBAND (p.o.), RYZ, ETD, bisfosfoniany łącznie PLC	Porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	≥1 rok	33	bd	Nowe złamania kręgowo, złamania pozakręgowo, złamania kliniczne, złamania biodra i nadgarstka	Wszystkie leki oprócz ETD znacząco obniżają ryzyko nowych złamań kręgowych w porównaniu z PLC. DENO, RYZ i ZLN znacząco obniżają ryzyko złamań pozakręgowych i złamań biodra, a ALN, RS i TRD znacząco zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych. Analiza MTC wskazała na istotną statystycznie przewagę DENO nad RS, RLX, ALN i RYZ odnośnie zapobiegania nowym złamaniom kręgowym.
Gallacher 2010 [77]	DENO, PTH (TRD), bisfosfoniany, RS, PLC	Ocena wpływu różnych terapii osteoporozy pomenopauzalnej na jakość kości	bd	79	bd	Jakość kości, BMD, m kroarchitektura kości, histomorfometria kości, markery obrotu kości	DENO wykazuje wyraźny, szybki i utrzymujący się wpływ na resorpcję kości, który jest znacząco wyższy niż w przypadku doustnego ALN. Ponadto, w porównaniu z ALN, DENO warunkuje większy przyrost BMD i zmniejsza obrót kostny.

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
Gauthier 2012 [78]	DENO, ZLN, RLX, PLC	Ocena korzyści i szkód spowodowanych leczeniem pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną	bd	6	bd	Skuteczność: złamania (biodra, kręgowy, pozakręgowy i inne), jakość życia (włączając ból, status funkcjonalny, niezależność), hospitalizacja i opieka długoterminowa, BMD Bezpieczeństwo: śmiertelność, działania niepożądane, poważne działania niepożądane, wycofanie z badania w związku z działaniami niepożądanymi.	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.
Hopkins 2011 [79]^a	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 (kręgowy, pozakręgowy, biodra, nadgarstka)	TRD, ZLN i DENO mają największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznymi w obniżaniu ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych.
Lin 2012 [80]^a	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 zwiększenia BMD. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w redukcji ryzyka złamań oraz w profilu bezpieczeństwa.
Migliore 2013 [81]^b	DENO, ZLN, ALN, RYZ, IBAND, PLC	Ocena skuteczności w prewencji kręgowych złamań osteoporetycznych	≥3 lata	9	31 393	Nowe kliniczne złamania: złamania kręgowy, złamania pozakręgowy, złamania biodra	Pod względem zmniejszania ilości nowych złamań, ZLN jest z największym prawdopodobieństwem najlepszą interwencją w porównaniu z PLC (52% prawdopodobieństwa), klasyfikując się tuż przed DENO (46% prawdopodobieństwa).
Silva -Fernandez 2013 [82]^a	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa	bd	25	bd	Markery obrotu kostnego, działanie niepożądane, BMD, nowe lub pogarszające się złamania, stosowanie się do zasad terapii, preferencje pacjenta i satysfakcja z leczenia, wytrzymałość ud i odcinka lędźwiowego kręgosłupa, jakość życia, histomorfometria kości 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.

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
von Keyserlingk 2011[39] ^a	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 – raloksyfen, RS – ranelinian strontu, RYZ – ryzedronian, TRD – teryparatyd, ZLN – kwas zoledronowy

a) Przegląd zawiera metaanalizę.

b) Przegląd zawiera pośrednie porównanie interwencji poprzez analizę MTC (ang. *Mixed treatment comparison*).

c) Analiza pierwszorzędowa obejmowała 8 badań, a analiza drugorzędowa 10. Do analizy pierwszorzędowej nie zostały włączone 2 badania, ze względu na zastosowaną w nich dawkę ALN na odmienną niż zatwierdzona.

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

W populacji ogólnej stosowanie denosumabu wiązało się ze znamioną 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.

Na podstawie danych dla subpopulacji wyodrębnionych w badaniu FREEDOM wykazano, że DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowego złamania kręgowego w subpopulacji o wysokim ryzyku złamań oraz u pacjentek stosujących wcześniej leki przeciwosteoporotyczne, a także w pozostałych wydzielonych podgrupach. Ponadto, wykazano przewagę DENO nad PLC odnośnie zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamania pozakręgowego w podgrupach pacjentek ze zwiększonym ryzykiem złamań (analiza *a priori*), pacjentek z BMD $\leq -2,5$, pacjentek bez wcześniejszych złamań pozakręgowych oraz u pacjentek, u których w momencie pomiaru występowało już złamanie kręgowe. Przewagę DENO zanotowano także pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamania biodra w podgrupach pacjentek z wysokim ryzykiem złamań (analiza *a priori*) oraz kobiet z BMD $\leq -2,5$. Stosowanie DENO także istotnie statystycznie zwiększało BMD w obrębie szyjki kości udowej w podgrupie pacjentek, u których w momencie pomiaru występowało już złamanie kręgowe.

W badaniach stanowiących kontynuację prób randomizowanych wykazano, że dalsze 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 częstości występowania działań niepożądanych.

10. OGRANICZENIA

1. Nie odnaleziono badań dla populacji, której charakterystyka dokładnie odpowiada populacji docelowej (kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami/nietolerancją do ich stosowania).
2. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i wartości p, 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 / błędu standardowego / 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 takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów (w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją – rezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałoby się to ze zbyt dużym błędem odczytu).

11. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa denosumabu (Prolia®) stosowanego u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) 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 wraz z terapią standardową (suplementacja wapnia oraz witaminy D).

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 pacjentek w wieku powyżej 60 lat z osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami doustnymi, w polskich warunkach refundacyjnych brak jest aktualnie innej alternatywy terapeutycznej, poza leczeniem standardowym, polegającym na suplementacji wapnia oraz witaminy D.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM [45] 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 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 4 badań RCT (i przedłużeń dla 2 z nich), w których oceniano denosumab względem placebo w populacji kobiet po menopauzie. We wszystkich badaniach uczestniczyły pacjentki dotychczas nieleczone bisfosfonianami.

Na podstawie analizy 4 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 [REDACTED] i złamań pozakręgowych [REDACTED] [REDACTED] oraz [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] oraz NNT = 69 [40; 259]). Siła interwencji DENO odnośnie do redukcji ryzyka złamań biodra wydaje się

mniej (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 [84, 85] obejmujących pacjentów bez wcześniejszych złamań (DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010) oraz pacjentów ujętych w podgrupie mieszanej, w której takie złamania mogły, ale nie musiały wystąpić (FREEDOM), a także wyniki w subpopulacjach pochodzących z badania FREEDOM, które wyodrębniono w zależności od oceny ryzyka wystąpienia złamania, były w większości spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Skuteczne działanie denosumabu potwierdzono także w różnych podgrupach pacjentek o zwiększonym ryzyku złamań, w tym subpopulacji obejmującej pacjentki z wysokim ryzykiem złamań, zdefiniowanym jako wystąpienie ≥ 2 złamań kręgowych w przeszłości i/lub ≥ 1 złamania kręgowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, a także w subpopulacji pacjentek stosujących wcześniej leki przeciwosteoporotyczne.

Na podstawie odnalezionych przedłużeń badań FREEDOM i McClung 2006 wykazano, że terapia DENO także w długim przedziale czasu (od 6 do 8 lat) powoduje utrzymanie się pozytywnego efektu terapeutycznego, co przejawiało się poprzez dalszy wzrost gęstości mineralnej kości. Przykładowo, w badaniu FREEDOM, zmiana BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa wynosiła 9,4% po 36 mies. fazy randomizowanej, a po kolejnych 36 mies. kontynuacji terapii zwiększyła się do 15,2% względem wartości sprzed randomizacji. Długoterminowe stosowanie DENO ma także wpływ na występowanie złamań, utrzymując ich liczbę na poziomie podobnym lub niższym niż z faz RCT (przykładowo, odsetek złamań klinicznych w trakcie 3-letniej fazy RCT badania FREEDOM wyniósł 7,2%, a w trakcie kolejnych 3 lat terapii DENO częstość występowania złamań klinicznych wyniosła 4,4%). Korzyści obserwowano również u pacjentek z badania FREEDOM, które w ramach fazy randomizowanej otrzymywały PLC, a następnie w trakcie kontynuacji badania rozpoczęły terapię DENO. Ryzyko wystąpienia złamania klinicznego spadło z 10,2% w trakcie pierwszych 3 lat (terapia PLC), do 5,9% w trakcie kolejnych 3 lat (terapia DENO). Jednocześnie, o ile w pierwszym okresie obserwowano nikły wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynoszący 0,5%, o tyle w trakcie 3-letniej terapii denosumabem obserwowano wzrost o 9,4%.

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 punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, [REDACTED]

[REDACTED] Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa oparte o przedłużenia dwóch badań RCT wykazały, że nawet 8-letnie stosowanie DENO nie wpływa na zwiększoną liczbę występowania działań niepożądanych – w 3-letniej fazie RCT badania FREEDOM odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi był podobny do odsetka raportowanego po 3-letniej fazie przedłużenia (93% vs 88%).

W oparciu o analizy *post hoc* przeprowadzone na podstawie wyników badania FREEDOM wykazano, że DENO jest bezpieczny u pacjentek z zaburzonymi funkcjami nerek. [86] 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. [87] W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zidentyfikowano komunikaty o rzadkich przypadkach atypowego złamania kości udowej, hipokalcemii, zapalenia naczyń, ciężkich infekcji, supresji obrotu kostnego, prowadzącej do martwicy kości szczęki, oraz powikłań w gojeniu złamań.

Wyniki opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w niniejszej analizie. W dwóch najnowszych pracach obejmujących ocenę DENO względem PLC wykazano, że dodanie DENO do terapii standardowej istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych [76, 88], a także przyczynia się do wzrostu BMD i redukcji markerów obrotu kostnego. [82] Ponadto, w najświeższym 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. [81]

Nie odnaleziono żadnego badania odpowiadającego kryteriom włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej, w którym pacjentki stosowałyby 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 $p < 0,0001$). [89, 90]

Podsumowując, DENO w dawce 60 mg podawany raz na 6 miesięcy jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, niezależnie od wcześniejszego wystąpienia złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych. 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 przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.


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

Tabela 27.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<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. 5.1.	str. 40–41
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 13–36
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3.2	str. 29–33
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 5.1.	str. 40–41
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2	str. 34–35
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	str. 81–84
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 4.2	str. 34
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 4.2 Rozdz. 3.1.1	str. 34 str. 27–28
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 4.2	str. 34–35
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5	str. 40–43
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks rozdz. 16.1.	str. 103–106
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 40
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 16.2.	str. 107–111
6. 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. 16.3, 16.4	str. 112–127
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7	str. 78–80
§ 4.4		
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. 
2. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html (3.10.2013).
3. Goncerz G. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *WYDANIE SPECJALNE REUMATOLOGIA*. 2013; (1):1–44.
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna.
5. Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2012; 1(6):95–101.
6. Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* <http://www.cof.org.cn/pdf/2007/1/An%20estimate%20of%20the%20worldwide.pdf>.
7. Kanis JA. WHO Report. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level.
8. IOF. Facts and Statistics. <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>.
9. Anna Sobczuk. Osteoporoza pomenopauzalna. *Sluzba Zdrowia* nr 18-19. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=2911&art=5.
10. Charakterystyka produktu leczniczego. Prolia. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
11. Czerwiński E. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Medycznych* <http://www.pnmedycznych.pl/shown.php?ktery=3970>.
12. Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf.
13. IOF. The Eastern European & Central Asia Regional Audit. *Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010*.
14. Kazmirowicz M. Budowa i funkcje tkanki kostnej. http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza_3.html.
15. Ruch - Układ szkieletowy człowieka. *Biologia. Opracowania.pl* http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad_szkieletowy_cz%C5%82owieka/.
16. Przekrój przez kość długą. http://static.opracowania.pl/images/187031/przegr%C3%B3j_przez_ko%C5%9B%C4%87_d%C5%82ug%C4%85.jpg.
17. Stetkiewicz T. Osteoporoza – diagnostyka i terapia. <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
18. Bogna Drozdowska. Złamania osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska*. 2009; 60(6):
19. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
20. Buczkowski K. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDkQFjAB&url=http%3A%2F%2Fczasopisma.viamedica.pl%2Ffmr%2Farticle%2Fdownload%2F19701%2F15415&ei=xaNOUuyNH-qH4ASv2lDwBg&usq=AFQjCNGV1rLqOevSozHWHThzs1Cm-_KECg&sig2=WNkq6liBFZQaWBIB0iv6ew&bvm=bv.53537100,d.bGE.
21. Osteoporoza - Zalecenia. Terapia http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/polish_consensus_original.pdf.
22. Lewandowski B, Kita K, Kita J, i in. Osteoporosis – part 3. Usefulness of biochemical markers of bone remodeling and the perspectives in diagnosis of the osteoporosis. *Nowa Medycyna*.
23. Madureira M. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. <http://www.scielo.br/pdf/clin/v67n11/a16v67n11.pdf>.

24. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, i in. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14(1):251.
25. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, i in. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3(1):78.
26. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, i in. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012; 27(3):687–693.
27. Przedklacki J. Współczesne zasady postępowania w osteoporozie. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf.
28. Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Postępy Nauk Medycznych* <http://www.pnmedycznych.pl/spnm.php?ktory=460>.
29. ChPL. Ostolek. www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-04-05_ostolek_70_mg-chpl-5-wersja_ostateczna.doc.
30. Wytyczne NOGG. http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
31. Vieira HP, Leite IA, Sampaio TMA, i in. Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. *International Archives of Medicine*. 2013; 6(1):24.
32. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, i in. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(12):1493–1501.
33. Hadji P, Claus V, Ziller V, i in. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2012; 23(1):223–231.
34. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, i in. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(1):317–326.
35. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, i in. Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications--a study on Polish postmenopausal women. *Ginekologia polska*. 2012; 83(7):511–516.
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf.
37. Komunikat Ministerstwa Zdrowia dla świadczeniodawców i lekarzy w sprawie wskazań do zastosowania substancji czynnej denosumabum w osteoporozie pomenopauzalnej. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/komswiadczdenosumabum_201209111256.pdf.
38. OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 12 kwietnia 2013. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf.
39. Charakterystyka produktu leczniczego. Alfadiol. http://leki.urpl.gov.pl/files/Alfadiol_0_25.pdf.
40. Charakterystyka produktu leczniczego. Devikap. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/327.devikap.html#ind>.
41. Charakterystyka produktu leczniczego. Devisol-25. http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol_25.pdf.
42. Wapń (opis profesjonalny). *Medycyna Praktyczna* http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3632.
43. Charakterystyka produktu leczniczego. Calcilac. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Calcilac_chpl.pdf.
44. Ulotka leku. Calperos (Calcii carbonas) - zastosowanie i działanie lecznicze. <http://www.doz.pl/leki/p1822-Calperos>.
45. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecien 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
46. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
47. PRISMA 2009 Flow Diagram. <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
48. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, i in. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(6):2149–2157.
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, i in. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756–765.
50. Boonen S, Adachi JD, Man Z, i in. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(6):1727–1736.

51. McClung MR, Boonen S, Törring O, i in. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(1):211–218.
52. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, i in. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;
53. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, i in. 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*. 2012; 27(3):694–701.
54. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, i in. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(8):821–831.
55. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, i in. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007; 22(12):1832–1841.
56. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, i in. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(3):351–359.
57. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, i in. 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*. 2008; 43(2):222–229.
58. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, i in. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(2):394–402.
59. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, i in. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):227–235.
60. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, i in. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(8):1886–1894.
61. MHRA. Denosumab. Latest advice for medicines users.
62. AMGEN. Ryzyko wystąpienia atypowego złamania kości udowej u pacjentów leczonych produktem Prolia (denosumab).
63. EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001120/WC500107471.pdf.
64. EMA. Opinions on safety variations EMA/28123/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf.
65. PRAC. PRAC. Minutes of the meeting on 2-5 September 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/10/WC500152672.pdf.
66. FDA. Safety information _Prolia (denosumab). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm307218.htm>.
67. AMGEN. Important drug warning. http://www.proliahcp.com/pdf/dear_healthcare_professional_letter.pdf.
68. AMGEN. Przypadki objawowej hipokalcemii, w tym przypadki zakończone zgonem, u pacjentów leczonych produktem XGEVA (denosumab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3506/original/XGEVA_DHCP_final.pdf?1345814833.
69. AMGEN. Direct Healthcare Communication. Reports of symptomatic hypocalcaemia, including fatal cases reported in patients treated with XGEVA (denosumab). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con185672.pdf>.
70. FDA. Safety information Xgeva (Denosumab). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303740.htm>.
71. FDA. Safety information Xgeva Injection (Denosumab). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm343116.htm>.
72. EMA. List of medicinal products under additional monitoring. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf.
73. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, i in. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2009; 41(10):721–729.

74. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, i in. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(3):1174–1181.
75. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(11):1547–1559.
76. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, i in. Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):209–217.
77. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcified tissue international*. 2010; 87(6):469–484.
78. Gauthier K. Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms. CADTH http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0001_Osteoporosis_e.pdf.
79. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, i in. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12(1):209.
80. Lin T, Wang C, Cai X-Z, i in. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(4):399–408.
81. Migliore A. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. <http://www.europeanreview.org/article/3443> (15.10.2013).
82. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, i in. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatología clínica*. 2013; 9(1):42–52.
83. Von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, i in. Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011; 41(2):178–186.
84. Wytyczne NICE. Osteoporosis - secondary prevention (TA161). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf>.
85. NICE. Osteoporosis - primary prevention (TA160). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11746/47176/47176.pdf>.
86. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, i in. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26(8):1829–1835.
87. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, i in. 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*. 2013;n/a–n/a.
88. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, i in. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatología clínica*. 2013; 9(1):42–52.
89. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, i in. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 121(6):1291–1299.
90. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, i in. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014; 58:48–54.
91. Adami S, Libanati C, Boonen S, i in. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2012; 94(23):2113–2119.
92. Bolognese MA, Teglbjærg CS, Zanchetta JR, i in. Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results From the FREEDOM Study. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013; 16(2):147–153.
93. Brown JP, Roux C, Törring O, i in. 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*. 2013; 28(4):746–752.
94. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, i in. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26(3):530–537.
95. Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, i in. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(11):2259–2263.
96. Genant HK, Libanati C, Engelke K, i in. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone*. 2013; 56(2):482–488.
97. Hadji P, Bock O, Resch H, i in. Reduction of fracture risk with denosumab among women with osteoporosis with or without need for treatment according to DVO 2009 guideline. *Osteologie*. 2013; (22):39–45.

98. Keaveny T, McClung M, Genant H, i in. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab: QCTFEA Assessed Denosumab Changes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;n/a–n/a.
99. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, i in. 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*. 2012; 27(7):1480–1486.
100. McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, i in. Denosumab Densitometric Changes Assessed by Quantitative Computed Tomography at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013; 16(2):250–256.
101. Schwartz AV, Schaffer AL, Grey A, i in. 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*. 2013; 28(6):1348–1354.
102. Silverman S, Viswanathan HN, Yang Y-C, i in. 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*. 2011; 23(4):1361–1369.
103. Simon JA, Recknor C, Moffett AH, i in. 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*. 2012;1.
104. Watts NB, Roux C, Modlin JF, i in. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(1):327–337.
105. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, i in. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010; 47(1):131–139.
106. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, i in. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004; 19(7):1059–1066.
107. Lewiecki EM. Denosumab update. *Current opinion in rheumatology*. 2009; 21(4):369–373.
108. Blank RD, Bockman RS. A review of clinical trials of therapies for osteoporosis using fracture as an end point. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 1999; 2(4):435–452.
109. Rifkin WD. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(22):2390–2391; author reply 2390–2391.
110. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, i in. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(4):972–980.
111. Schwartzman J, Yazici Y. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(22):2390–2391; author reply 2390–2391.
112. Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008; 23(8):1155–1167.
113. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, i in. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2002; 23(4):570–578.
114. Lippuner K, Adachi JD, Cummings S. Effect of Denosumab on the Incidence of Hip and New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With High Fracture Risk: A Subanalysis of the FREEDOM Study. *Bone*. 2010; 46:S27.
115. Adami S, Palacios S, Pavelka K, i in. FREEDOM trial: denosumab is not associated with fracture healing complications in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22(Supplement 1):S243–S244.
116. Lynn M, Dolan A>. Baseline analysis of use of denosumabin osteoporotic patients. *Osteoporosis International*. 2012; 23(Suppl 5):S595–S596.
117. Adachi JD, McClung M, Cummings S, i in. Effect of Denosumab on Hip Fractures in Postmenopausal Women:A Subanalysis of the FREEDOM Study. *AGS 2010 Annual Meeting*; 2010.
118. Adachi JD, McClung M, Minisola S, i in. Fracture incidence in postmenopausal women at higher risk of fracture after 3 years of denosumab treatment.
119. McClung M, Lippuner K, Brandi M. Denosumab Significantly Improved Trabecular Bone Score (TBS), an Index of Trabecular Microarchitecture, in Postmenopausal Women With Osteoporosis, Session: Concurrent Oral Session 29: Osteoporosis,Treatment (Clinical),Oral Presentations, Presentation Number: 1174.

120. Bennett TG, Le Marshall K, Khan F, i in. Denosumab for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996.
121. McClung M, Lippuner K, Brandi ML. In Postmenopausal Women with Osteoporosis, Denosumab Significantly Improved Trabecular Bone Score (TBS), an Index of Trabecular Microarchitecture.
122. McClung M, Lewiecki EM, Bolognese MA, i in. Denosumab continues to affect bone mineral density and biochemical markers of bone turnover for up to 8 years: results of a phase 2 extension trial. *Osteoporosis International*. 2012; 23(Suppl 2):S74–S75.
123. Bone, Chapurlat R, Brandi M, i in. Denosumab Therapy in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the First Two Years of the Freedom Trial Extension. *Endocrine Reviews*. 32 903_MeetingAbstracts):
124. McClung M, Lewiecki EM, Bolognese MA, i in. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover Over 8 Years. 2011.
125. Bone HG, Papapoulos S, Brandi M, i in. FREEDOM trial first year extension: results from 4 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 5):S668–S669.
126. McClung M, Grauer A, Christiansen C. Relationship Between The Effect Of Denosumab On Bone Turnover Markers And Change In Bone Mineral Density In Postmenopausal Osteoporosis. *ARP/ARHP Annual Meeting*; 2009.
127. Denosumab 5-year data in postmenopausal women with osteoporosis. *BoneKEy reports*. 2012; 1:
128. Miller P, Bolognese MA, Lewiecki EM, i in. The Effects Of 6 Years Of Continuous Denosumab Treatment On Bone Mineral Density And Biochemical Markers Of Bone Turnover. 2009; 60(Abstract Supplement):
129. Boonen S, Lippuner K, Adachi JD, i in. Denosumab reduced the incidence of hip and new vertebral fractures in postmenopausal women with higher fracture risk; a subanalysis of FREEDOM study. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 5):S746–S747.
130. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, i in. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 23(3):1131–1140.
131. Boonen S, McClung M, Minisola S. Antifracture effects of denosumab in postmenopausal women at higher fracture risk: a subgroup analysis from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 1):S376–S377.
132. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T. Effects of Denosumab on Fracture Risk in Japanese Patients with Osteoporosis - Results of 2-year Data from the Denosumab fracture Intervention Randomized placebo Controlled Trial (DIRECT), Session: Concurrent Oral Session 17: Osteoporosis - Treatment (Clinical), Oral Presentations, Presentation Number: 1098.
133. Bone HG, Brown JP, Chapurlat R, i in. The Effect of Six Years of Denosumab Treatment on New Vertebral and Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the FREEDOM Extension Trial. *Endocrine Reviews*. 33(03_MeetingAbstracts):S18.
134. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T. Evaluation of efficacy and safety of denosumab in Japanese postmenopausal women with osteoporosis phase II (dose response) study. *Osteoporosis International*. 2012; 23(Supplement 2):S133–S134.
135. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M, i in. Long-term denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM trial extension. *Osteoporosis International*. 2011; 22(Supplement 4):S527–S528.
136. Boyd SK, Nishiyama KK, Zebaze RM. Denosumab Decreases Cortical Porosity in Postmenopausal Women with Low BMD. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(03MeetingAbstracts):
137. Papapoulos S. Long-term efficacy and safety of denosumab in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22(Supplement 1):S411–S412.
138. Brown J., Dempster DW, Ding B, i in. Effects of denosumab discontinuation on bone histology and histomorphometry. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Suppl 1):S134.
139. Papapoulos S, McClung M, Franchimont N, i in. Low Fracture Incidence Is Maintained in Postmenopausal Women >75 Years.
140. Brown J, Bone HG, Chapurlat R, i in. Extended Safety Observations From Denosumab Administration in Postmenopausal Women From the FREEDOM and FREEDOM Extension Trials. <https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper20494.html> (18.10.2013).
141. Papapoulos S, Brown JP, Bone HG, i in. 6 years denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: first 3 years of the FREEDOM extension. *Arch Osteoporos*. 2012; 7(Supplement 1):S145–S146.
142. Bone HG, Chapurlat R, Franchimont N, i in. Six Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results From the First Three Years of the FREEDOM Extension. *ACR/ARHP Scientific Meeting*; 2011.

143. Papapoulos S, McClung M, Franchimont N, i in. Long-term Denosumab Treatment Maintains Low Incidence of Fracture in Postmenopausal Women ≥ 75 Years With Osteoporosis. Plenary Session, Presentation number:FR0391.
144. Chapurlat R, Papapoulos S, Bone HG, i in. Long-Term Denosumab Treatment Of Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From The First Year Extension Study Of The FREEDOM Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(Abstract Supplement):
145. Pignolo JR. Early or continued osteoporosis treatment during nonvertebral fracture-healing: no harm done commentary on an article by Silvano Adami, MD, PhD, et al.: "denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing. results from the FREEDOM trial". *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2012; 94(23):e1781–1782.
146. Cooper C, Reginster J-Y, Cortet B, i in. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Current medical research and opinion*. 2012; 28(3):475–491.
147. Poole K, Treece G, Gee A. Progressive Improvements in Cortical Mass and Thickness throughout the Hip Were Observed with Denosumab Treatment in the Freedom Trial.
148. Cummings S, Wang A, San Martin J, i in. The Effect of Denosumab on Bone Turnover Markers (BTM) in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Bone*. 2010; 46:S28.
149. Poole K, Treece G, Gee A. Denosumab Treatment Is Associated With Progressive Improvements in Cortical Mass and Thickness Throughout the Hip. Session: Concurrent Oral Session 23: Osteoporosis - Treatment (Clinical), Minneapolis, Oral Presentations, Presentation Number: 1133.
150. Radspieler H. Denosumab improves volumetric trabecular and cortical bone densities as well as 3D-bone structures, particularly cortical thickness: data of a prospective study in our clinical practice measured with HRPQCT (XTREMECT). *Osteoporosis International*. 2012; 23(Supplement 2):S253.
151. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, i in. Relationship between reduction in bone turnover markers (BTM) and change in bone mineral density (BMD) in women with postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 1):S185.
152. Reginster J-Y, Pelousse F, Bruyère O. Safety concerns with the long-term management of osteoporosis. *Expert opinion on drug safety*. 2013; 12(4):507–522.
153. Eastell R, Austin M, San Martin J, i in. Effect of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis: Initial response and subsequent release from suppression. *Bone*. 2009; 44:S242–S243.
154. Reid IR, Miller PD, Brown JP, i in. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(10):2256–2265.
155. Reid I. Rank ligand inhibition in patients with postmenopausal bone loss. *Bone*. 2009; 44:S41.
156. Ringe J, Farahmand. Improved real-life adherence of 6-monthly denosumab injections due to positive feedback based on rapid 6-months BMD increase and good safety profile. *Osteoporosis International*. 2012; 23(Supplement 2):S252–S253.
157. Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, i in. Denosumab increases total, trabecular, and cortical estimated hip and spine strength in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2011; 48:S86–S87.
158. Rizolli R, Boonen S, Bone HG. The effect of denosumab on vertebral fracture risk by type and subgroup: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 1):S357–S358.
159. Genant H, Radcliffe H, Libanati C, i in. BMD and BMC Improvements in Hip Total, Trabecular, and Cortical Bone Following Denosumab Treatment: QCT Results from the Freedom Trial (oral presentation).
160. Sambrook P, Ebeling P, Reid I, i in. Relationship between baseline bone resorption and reduction in fracture risk with denosumab. ARA-RHPA 51st Annual Scientific Meeting, Melbourne Australia.
161. Godinez-Puig V, Nardone B, West D. Denosumab is associated with dermatologic toxicity in the FDA-AERS database. *Journal of Clinical Investigative Dermatology*. 2012; 132:
162. Gazette L, Daizadeh N, Wang A. Effect of RANKL Inhibition by Denosumab on Serum Cholesterol in Postmenopausal Women with Osteoporosis, ATVB Abstracts.
163. Scotland G, Waugh N, Royle P, i in. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(11):951–961.
164. Siddigi M, OHare J, Jacobs A. Denosumab in osteoporosis-indications for use, patient acceptability and side effects. *Osteoporosis International*. 2012; 7(Supplement 1):
165. Hopkins R, Goeree R, Pullenayegum E, i in. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *Musculoskeletal Disorders 2011*. 2011; (12):
166. Silverman S, Viswanathan H, Wang A, i in. Evaluation of health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis who participated in the FREEDOM trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21(Supplement 1):S14–S15.

167. Jamal S, Ebeling P, Ljunggren O, i in. The Effects of Denosumab (DMAb) on Bone Mineral Density (BMD), Fracture and Safety Outcomes by Level of Renal Function. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting*; 2010.
168. Simonelli C, Mehle S, Morancey J. Persistence With Denosumab Therapy For Postmenopausal Osteoporosis, Session: Poster Session I and Poster Tours, minneapolis, Poster Sessions, Presentation Number: SA0382.
169. Josse R, Khan A, Ngui D, i in. Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis. *Current medical research and opinion*. 2013; 29(3):205–216.
170. Xue F, Ma H, Xia A, i in. Post-Marketing Pharmacoepidemiology Study Assessing Prolia1 Global Safety. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2011; (20):S227.
171. Kendler D, Lillestol M, Moffett AH, i in. Influence of Patient Perceptions and Preferences About Osteoporosis Medication on Adherence in the Denosumab Adherence, Preference, and satisfaction (DAPS) Study. *Menopause*. 2012; 19(12):1390.
172. Zanchetta J, Hoiseth A, Rontgen C. Denosumab increased BMD of the lumbar spine, total hip, femoral neck, and trochanter as measured by QCT in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 13(1):108.
173. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, i in. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2010; 21(5):837–846.
174. Zebaze RM, Boyd SK, Nishiyama KK. Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporosis International*. 2011; 22(Supplement 4):S527.
175. Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2012; 18(4 Suppl B):S1–15; discussion S13.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [21].....	19
Tabela 2.	Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [27].....	23
Tabela 3.	Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [10].....	28
Tabela 4.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	36
Tabela 5.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	41
Tabela 6.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania DENO vs PLC.....	42
Tabela 7.	Charakterystyka przedłużeń badań klinicznych dla porównania DENO vs PLC.....	43
Tabela 8.	Populacja pacjentek włączonych do analizy wraz z analizą w podgrupach.....	44
Tabela 9.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC.....	54
Tabela 10.	Zestawienie wyników analizy skuteczności DENO vs PLC(RR / WMD [95%CI]) – analiza w podgrupach.....	55
Tabela 11.	Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	57
Tabela 12.	Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	58
Tabela 13.	Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	58
Tabela 14.	Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC.....	59
Tabela 15.	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania DENO vs PLC.....	65
Tabela 16.	Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa DENO vs PLC (RR [95%CI]) – analiza w podgrupach.....	66
Tabela 17.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek w momencie włączania do przedłużenia badania FREEDOM.....	67
Tabela 18.	Odsetek nowych i pogarszających się złamań (badanie Bone 2013).....	67
Tabela 19.	Odsetek pacjentek (n/N (%)) z poszczególnymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w fazie RCT oraz w fazie kontynuacji badania FREEDOM.....	72
Tabela 20.	Wskaźnik ^a działań niepożądanych na 100 pacjento-lat.....	72
Tabela 21.	Utrata pacjentek (n/N (%)) z przedłużenia badania FREEDOM.....	73
Tabela 22.	Wcześniejsze leczenie w trakcie trwania badania McClung 2006 w fazie RCT oraz jej przedłużeniu (podział na lata 1–2 oraz 3–4).....	74
Tabela 23.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek biorących udział w 4-letnim przedłużeniu badania McClung 2006.....	74
Tabela 24.	Działania niepożądane odnotowywane w przedłużeniu badania McClung 2006 (5–8 rok badania).....	76
Tabela 25.	Utrata pacjentek z przedłużenia badania McClung 2006.....	77
Tabela 26.	Opracowania wtórne dotyczące DENO.....	82
Tabela 27.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	90
Tabela 28.	Wynik wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed).....	103
Tabela 29.	Wynik wyszukiwania w bazie The Cochrane Library.....	104
Tabela 30.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	104
Tabela 31.	Wyniki wyszukiwania pozostałych baz informacji medycznej.....	105
Tabela 32.	Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy.....	107
Tabela 33.	Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy.....	108
Tabela 34.	Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy.....	109
Tabela 35.	Ocena wiarygodności badań RCT włączonych do analizy.....	110

Tabela 36. Metodyka, utrata z badania, parametry oceniane w badaniu oraz źródła finansowania badań RCT włączonych do analizy	111
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 41. Występowanie klinicznych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	114
[REDACTED]	
Tabela 43. Występowanie złamań pozakręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	115
Tabela 44. Występowanie złamań biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC	115
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 49. Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	117
Tabela 50. Występowanie działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	117
Tabela 51. Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC	118
Tabela 52. Występowanie ciężkich działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	118
Tabela 53. Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC	119
Tabela 54. Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	119
Tabela 55. Występowanie infekcji – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC	119
Tabela 56. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	120
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 58. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC.....	120
Tabela 59. Występowanie nowych złamań kręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	123
Tabela 60. Występowanie nowych złamań pozakręgowych – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	123
Tabela 61. Występowanie złamań biodra – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC (analiza w podgrupach).....	124
Tabela 62. Zmiana wartości BMD szyjki kości udowej – wyniki badania FREEDOM dla porównania DENO vs PLC	125
Tabela 63. 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)	125
Tabela 64. Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (McClung 2006).....	126

Tabela 65. Dodatkowe analizy oparte o badania porównujące DENO vs PLC (FREEDOM, DEFEND)	128
Tabela 66. Zestawienie nieopublikowanych i zakończonych badań RCT dotyczących DENO w leczeniu osteoporozy	132
Tabela 67. Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia	132

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

16.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 32.
Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McClung 2006	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), gl kokortykosteroidami 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.
DEFEND	1) przebyta menopauza; 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 washout; 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.
FREEDOM	1) wiek 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 washout.	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-hydroksywitaminy D <12 ng/ml.
Seeman 2010	1) wiek 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, fluorku (oprócz zabiegów stomatologicznych), ranelinianu strontu; 7) terapia z użyciem doustnych bisfosfonianów przez okres co najmniej 3 mies.; 8) stosowanie bisfosfonianów w okresie 3 mies. po randomizacji; 9) stosowanie PTH lub pochodnej PTH w ciągu ostatniego roku; 10) stosowanie jakichkolwiek leków wpływających na odtwarzanie lub gęstość kości w ciągu 3 mies. po randomizacji.

Tabela 33.
Charakterystyka populacji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Podgrupa	Liczebność grupy	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Czas od menopauzy [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Odcinek lędźwiowy kręgosłupa [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Szyjka kości udowej [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Biodro [średnia (SD)]	Wcześniejsze złamania osteoporotyczne / złamania kręgow (% pacjentów)
McClung 2006	DENO 6 mg Q3M	44	62,8 (8,6)	16,2 (8,9)	-2,0 (0,9)	-1,9 (0,7)	-1,3 (0,7)	
	DENO 14 mg Q3M	44	62,3 (6,0)	13,1 (6,9)	-2,0 (0,8)	-1,9 (0,6)	-1,5 (0,7)	
	DENO 30 mg Q3M	41	61,2 (8,5)	15,3 (10,3)	-2,2 (0,7)	-1,7 (0,6)	-1,4 (0,7)	
	DENO 14 mg Q6M	54	61,4 (8,1)	15,5 (7,1)	-2,2 (0,6)	-1,8 (0,8)	-1,5 (0,7)	
	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
	DENO 100 mg Q6M	42	64,7 (8,2)	16,0 (9,8)	-2,0 (0,9)	-2,0 (0,6)	-1,5 (0,7)	
	DENO 210 mg Q6M	47	60,5 (7,8)	15,6 (10,8)	-2,3 (0,8)	-2,0 (0,7)	-1,4 (0,6)	
	ALN 70 mg QW	47	62,8 (8,2)	13,7 (8,8)	-2,0 (0,9)	-1,9 (0,7)	-1,6 (0,8)	
	PLC	46	63,7 (9,1)	13,8 (10,4)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,6)	-1,4 (0,7)	
DEFEND	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)			
FREEDOM	DENO 60 mg Q6M	3902	72,3 (5,2)	24,2 (7,4) ^b	-2,8 (0,7)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,8
	PLC	3906	72,3 (5,2)	24,2 (7,5) ^b	-2,8 (0,7)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,4
Seeman 2010	DENO 60 mg Q6M	83	60,3 (5,9)	13,6 (7,6)	-2,4 (0,4)	bd	-1,4 (0,8)	
	ALN 70 mg QW	82	60,7 (5,2)	13,1 (8,0)	-2,5 (0,3)	bd	-1,4 (0,7)	bd
	PLC	82	60,8 (5,2)	12,8 (6,2)	-2,4 (0,3)	bd	-1,1 (0,7)	

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

b) W grupie 3891 pacjentek.

Tabela 34.
Charakterystyka interwencji w badaniach RCT włączonych do analizy

Badanie	Interwencja	Okres interwencji	Okres obserwacji	Utrata pacjentów z badania	Kointerwencje	Uwagi
McClung 2006	DENO s.c. 6 mg Q3M + Ca + wit. D	24 mies. (+ 24 mies. fazy extension)	48 mies.	8	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), natomiast u pacjentów stosujących ALN przerywano terapię, a chorzy przyjmujący PLC nadal otrzymywali PLC.
	DENO s.c. 14 mg Q3M + Ca + wit. D			7		
	DENO s.c. 30 mg Q3M + Ca + wit. D			9		
	DENO s.c. 14 mg Q6M + Ca + wit. D			10		
	DENO s.c. 60 mg Q6M + Ca + wit. D			5		
	DENO s.c. 100 mg Q6M + Ca + wit. D			4		
	DENO s.c. 210 mg Q6M + Ca + wit. D			8		
	ALN p.o. 70 mg QW + Ca + wit. D			4		
PLC + Ca + wit. D	7					
DEFEND	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		
FREEDOM	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		
Seeman 2010	DENO 60 mg s.c. Q6M + Ca + wit. D	12 mies.	X	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
	ALN p.o. 70 mg QW + Ca + wit. D			9		
	PLC + Ca + wit. D			8		

Tabela 35.
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 ^a	Ukrycie kodu random.	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				
McClung 2006	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 ^c / mITT ^b	niejasne	3-4 ^d /5
DEFEND	wieloośrodkowe, międzynarodowe (Ameryka Północna)	RCT	IIA	Brak opisu metody randomizacji	Brak opisu metody podwójnego zaślepienia	tak	tak	bd	bd	tak	mITT ^c / mITT ^b	niejasne	3/5
FREEDOM	wieloośrodkowe, międzynarodowe	RCT	II A	Randomizacja przy zastosowaniu interaktywnego systemu reagującego na głos	Podwójne zamaskowanie	tak	tak	bd	bd	tak	mITT ^c / mITT ^b	prawidłowe	5/5
Seeman 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe	RCT	II A	Randomizacja przy zastosowaniu interaktywnego systemu reagującego na głos	Podwójne zamaskowanie	tak	tak	bd	bd	tak	mITT ^c	niejasne	5/5

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 ≥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) Grupy DENO i PLC zaślepieno, alendronianu nie, przedmiotem niniejszej analizy są grupy DENO i PLC.

Tabela 36.
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
McClung 2006	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"> • Wycofanie zgody: 8%, 2%, 7%; • AE: 2%, 0%, 2% 	Amgen Inc.
DEFEND	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"> • Wycofanie zgody: 6%, 9%; • Lost to follow-up: 4%, 3%; • AE: 1%, 1%; • Inne: 4%, 0% 	Amgen Inc.
FREEDOM	Superiority	Złamania kręgowo, 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.
Seeman 2010	Superiority	Zmiana wolumetrycznych i geometrycznych parametrów kości piszczelowej oraz kości promieniowej (BMD istoty zbitonej oraz istoty gąbczastej, grubość istoty zbitonej 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"> • Wycofanie zgody: 5%, 9%, 5%; • Lost to follow-up: 2%, 4%, 4%; • AE: 1%, 4%, 1%; • Decyzja administracyjna: 1%, 0%, 0%; • Niezgodność z protokołem badania (noncompliance): 1%, 0%, 0% 	Amgen Inc.

16.3. Szczegółowe wyniki badań RCT

16.3.1. Analiza podstawowa

[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]

Tabela 38.

[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]

Tabela 41.
Występowanie klinicznych złamań kręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	29/3902 (<1%)	92/3906 (2%)	<0,0001	0,32 [0,21; 0,48]	-0,016 [-0,02; -0,01]	63 [47; 94]	5/5

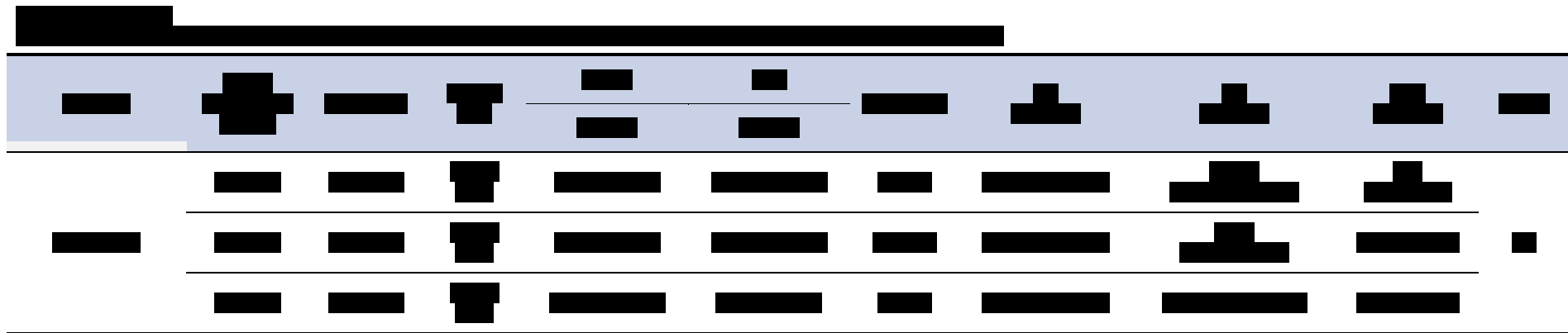


Tabela 43.
Występowanie złamań pozakręgowych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	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]	5/5
DEFEND	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	3/5

Tabela 44.
Występowanie złamań biodra – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	26/3902 (<1%)	43/3906 (1%)	0,0362	0,61 [0,37; 0,98]	-0,004 [-0,01; 0,000]	231 [118; 5121]	5/5

[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]	[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]

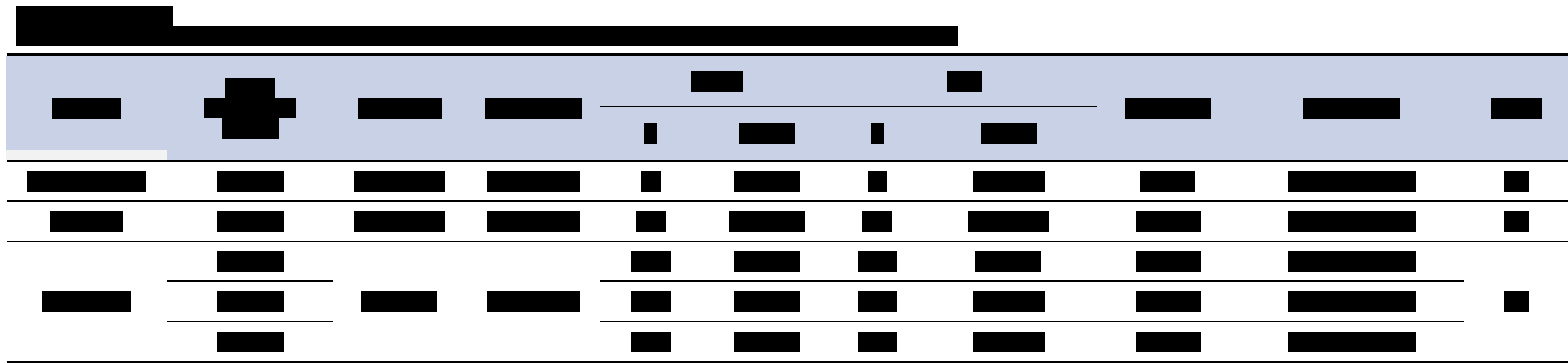


Tabela 49.
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]	Jadad
				N	M (SD)	N	M (SD)			
McClung 2006	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
DEFEND	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]	
Seeman 2010 ^a	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	78	1,12 (2,93) ^b	79	-2,10 (2,88) ^b	<0,001	3,22 [2,31; 4,13]	5/5

a) Analizawolumetrycznej BMD przyużyciu HR-pQCT (*high resolution peripheral quantitative computed tomography*).
b) Średnia oraz 95%CI odczytano z wykresu, następnie policzono SD na podstawie odczytanych danych.

Tabela 50.
Występowanie działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	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	5/5

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
McClung 2006	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	bd	43/46 (93%)	bd	nd	nd	nd	4/5
	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	4/5
DEFEND	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	3/5
Seeman 2010	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	5/5

Tabela 51.
Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
DEFEND	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	3/5
Seeman 2010	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	5/5

Tabela 52.
Występowanie ciężkich działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	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	5/5
DEFEND	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	3/5
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	bd	2/46 (4%)	bd	nd	nd	nd	4/5
	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	bd	4/46 (9%)	bd	nd	nd	nd	

Seeman 2010	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	5/5
--------------------	----------	------------	-----------	-----------	-----------	----	-------------------	---------------------	----	-----

Tabela 53.
Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	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	3/5

Tabela 54.
Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	36 mies.	mieszana	60 mg Q6M	33/3886 (<1%)	26/3876 (<1%)	bd	1,27 [0,76; 2,11]	0,00 [-0,002; 0,01]	NS	5/5

Tabela 55.
Występowanie infekcji – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	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	5/5
DEFEND	24 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	8/164 (5%)	1/165 (<1%)	0,020	8,05 [1,02; 63,63]	0,04 [0,01; 0,08]	NNH = 24 [13; 131]	3/5
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	60 mg Q6M	bd	0/46 (<1%)	nd	nd	nd	nd	4/5
Seeman 2010	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	5/5

Tabela 56.
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	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	5/5

Tabela 58.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych – wyniki badań włączonych do analizy dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
FREEDOM	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	5/5
McClung 2006	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	4/5

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	Dawka leku	DENO	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Jadad
				n/N (%)	n/N (%)					
DEFEND	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	3/5
Seeman 2010	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	5/5

16.3.2. Analiza w podgrupach

Podgrupy zostały wydzielone *a priori*:

- pacjentki w wieku <75 lat, pacjentki w wieku ≥75 lat,
- BMI (<25, 25–30, ≥30),
- klirens kreatyniny (mL/min) <60 oraz ≥60.

Tabela 59.
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				
BMI <25	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]
BMI 25–30			41/1462 (3%)	104/1492 (7%)	bd				
BMI ≥30			11/599 (2%)	42/575 (7%)	bd				
Klirens kreatyniny <60 mL/min	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]
Klirens kreatyniny ≥60 mL/min			47/2337 (2%)	169/2346 (7%)	bd				

Tabela 60.
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				
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]

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 25–30			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 61.
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 62.
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%]

16.4. Szczegółowe wyniki przedłużeń badań RCT odnośnie do zmiany gęstości kości

16.4.1. Przedłużenie badania FREEDOM

Tabela 63.
Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD [redacted] oraz kości promieniowej względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO (fazy RCT + przedłużenie)

Okres pomiaru	DENO 6 lat ^a	PLC 3 lata, DENO 3 lata ^a	
N (badanie pierwotne)	3 902	3 906	
N (przedłużenie badania)	2 343	2 207	
[redacted]			
Badanie pierwotne	6 mies.	4,0%	0,1%
	12 mies.	5,4%	0,1%
	24 mies.	7,8%	0,5%
	36 mies.	10,3%	0,5%
Przedłużenie badania	48 mies.	12,2%	5,7%
	60 mies.	13,8%	8,2%
	72 mies.	15,2%	9,4%
[redacted]			
Badanie pierwotne	6 mies.	2,0%	0,2%
	12 mies.	3,3%	0,1%
	24 mies.	4,7%	-0,5%
	36 mies.	5,7%	-1,5%
Przedłużenie badania	48 mies.	6,4%	1,6%
	60 mies.	7,0%	2,5%
	72 mies.	7,5%	3,7%
[redacted]			
[redacted]			

Okres pomiaru		DENO 6 lat ^a	PLC 3 lata, DENO 3 lata ^a
Badanie pierwotne	6 mies.	1,5%	0,4%
	12 mies.	2,7%	0,1%
	24 mies.	3,9%	-0,3%
	36 mies.	4,9%	-1,0%
Przedłużenie badania	48 mies.	5,8%	1,4%
	60 mies.	6,2%	2,3%
	72 mies.	6,7%	3,5%
Kość promieniowa ^c			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		bd	bd
Badanie pierwotne	36 mies.	2,2%	-1,3%
Przedłużenie badania	72 mies.	2,7%	-0,2

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

b) Wartości podane w tabeli w publikacji.

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

16.4.2. Przedłużenie badania McClung 2006

Tabela 64.

Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD [redacted] oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (McClung 2006)

Okres pomiaru		DENO ^a	PLC/DENO ^a
[redacted]		[redacted]	[redacted]
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%
	84 mies.	14,6%	7,6%
	96 mies.	16,5%	8,5%
N w 96 mies.		88	12

Okres pomiaru		DENO ^a	PLC/DENO ^a
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%
N w 48 mies.		124	23
Przedłużenie badania	60 mies.	5,9%	-1,2%
	72 mies.	6,1%	-0,2%
	84 mies.	6,5%	-0,3%
	96 mies.	6,8%	1,6%
N w 96 mies.		87	12
Kość promieniowa			
Wartości początkowe (wskaźnik T)		-1,48 ^b	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%
N w 48 mies.		122	22
Przedłużenie badania	60 mies.	2,0%	-2,9%
	72 mies.	1,8%	-3,5%
	84 mies.	1,8%	-3,4%
	96 mies.	1,3%	-5,1%
N w 96 mies.		87	11

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

b) Wartości podane w tabeli w publikacji.

16.5. Dodatkowe analizy oparte o badania FREEDOM i DEFEND

Tabela 65.
Dodatkowe analizy oparte o badania porównujące DENO vs PLC (FREEDOM, DEFEND)

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
Badanie FREEDOM						
Adami 2012 [91]	Ocena wpływu DENO na gojenie złamań pozakręgowych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.	Pozakręgowo 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.
Austin 2012 [26]	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.
Bolognese 2013 [92]	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.
Brown 2013 [93]	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
Eastell 2011 [94]	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.
Gatti 2012 [95]	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.
Genant 2013 [96]	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.
Hadji 2013 [97]	Ocena skuteczności DENO w zależności od ryzyka złamań.	Złamania kręgosłupa, 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.
Jamal 2011[86]	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.
Keaveny 2013 [98]	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 zbitkiej kości.	DENO zwiększa wytrzymałość kości udowej oraz kręgosłupa.

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
McCloskey 2012 [99]	Ocena skuteczności DENO w zależności od wyjściowego ryzyka złamań obliczonego z użyciem metody FRAX.	Złamania kręgosłupowe i pozakręgosłupowe; złamanie 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)
McClung 2013a [100]	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 zbitnej kości).
Reid 2010	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 zbitnej kości).	DENO znacząco hamuje obrót kostny.
Samelson 2013 [87]	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.
Schwartz 2013 [101]	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.
Silverman 2012 [102]	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.

Badanie [ref]	Cel badania	Punkty końcowe	N	OB	Główne wyniki	Wnioski
Simon 2013 [103]	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 zbitej 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.
Watts 2012 [104]	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 obarczonych 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).
Badanie DEFEND						
Genant 2010 [105]	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).

AE – działania niepożądane (*adverse events*); BMC – zawartość składników mineralnych (*bonemineral content*); BTM – markery obrotu kostnego (*bone turnover markers*); CKD – przewlekła choroba nerek (*chronickidney disease*); FPG – poziom glukozy na czczo (*fasting plasma glucose*); PMI – biegunowy moment bezwładności (*polar moment of inertia*); SC – poziom kreatyniny w osoczu (*serum creatinine*).

16.6. Badania kliniczne nieopublikowane lub w toku

Tabela 66.
Zestawienie nieopublikowanych i zakończonych badań RCT dotyczących DENO w leczeniu osteoporozy

Tytuł (Identyfikator)	Etap badania	Populacja (planowana liczba pacjentów)	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Rozpoczęcie / Zakończenie badania / Okres obserwacji
A Study in Korean Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab(NCT01457950)^a	Badanie zakończone	135	DENO 60 mg s.c. vs PLC	BMD, AE, markery obrotu kostnego, przeciwciała	Rozpoczęcie: XI 2011 Zakończenie: XII 2012
A Study in Indian Postmenopausal Women With Osteoporosis to Evaluate the Efficacy and Safety of Denosumab (NCT01495000)^a	Badanie zakończone	250	DENO 60 mg s.c. vs PLC	BMD, AE, markery obrotu kostnego, przeciwciała przeciwko DENO	Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie: II 2013
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)	Badanie w toku; status rekrutacji nieznany	Niska BMD u kobiet po menopauzie (311)	DENO 60 mg s.c. Q6M (fiolka vs wypełniona wcześniej strzykawka)	Przeciwciała przeciwko DENO	Rozpoczęcie: V 2007 Planowane zakończenie: XII 2008 Okres obserwacji: 12 miesięcy

a) Populacja azjatycka wykluczona z analizy.

16.7. Badania wykluczone z analizy

Tabela 67.
Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia	Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
1.	Bekker 2004 [106]	Kobiety po menopauzie bez osteoporozy	2.	Lewiecki 2009 [107]	Praca pogładowa
3.	Blank 1999 [108]	Praca pogładowa	4.	Rifkin 2006 [109]	List
5.	Bone 2011 [110]	Przedłużenie DEFEND, pacjenci nie otrzymywali leczenia	6.	Schwartzman 2006 [111]	List
7.	Bouxsein 2008 [112]	Praca pogładowa	8.	Cranney 2002 [113]	Praca pogładowa
9.	Adami 2012 [91]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	10.	Lippuner 2010 [114]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
11.	Adami 2011 [115]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	12.	Lynn 2012 [116]	Badanie nierandomizowane
13.	Addachi 2010 [117]	Analiza w podgrupie badania FREEDOM	14.	McCloskey 2012 [99]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
15.	Addachi 2009 [118]	Analiza w podgrupie badania FREEDOM	16.	McClung 2013a [100]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
17.	Austin 2012 [26]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	18.	McClung 2012a [119]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia	Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
19.	Bennet 2012 [120]	Protokół opracowania wtórnego	20.	McClung 2012c[121]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
21.	Bolognese 2013 [92]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	22.	McClung 2012d[122]	Przedłużenie badania McClung 2006
23.	Bone 2011 [123]	Przedłużenie badania FREEDOM	24.	McClung 2011 [124]	Przedłużenie badania McClung 2006
25.	Bone 2010 [125]	Przedłużenie badania FREEDOM	26.	McClung 2009 [126]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
27.	BonekeyReports[127]	Abstrakt	28.	Miller 2009 [128]	Przedłużenie badania McClung 2006
29.	Boonen 2010a [129]	Analiza w podgrupie badania FREEDOM	30.	Nakamura 2012 [130]	Populacja japońska
31.	Boonen 2010b [131]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	32.	Nakamura 2012a [132]	Populacja japońska
33.	Bone 2012 [133]	Przedłużenie badania FREEDOM	34.	Nakamura 2012b [134]	Populacja japońska
35.	Bone 2011b [135]	Przedłużenie badania FREEDOM	36.	Nevitt 2010	Brak powiązania punktu końcowego z interwencją
37.	Boyd 2011 [136]	Punkt końcowy niebędący przedmiotem analizy	38.	Palacios 2012	Niewłaściwa interwencja
39.	Brown 2013 [93]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	40.	Papapoulos 2011a [137]	Przedłużenie badania FREEDOM
41.	Brown 2012 [138]	Przedłużenie badania FREEDOM	42.	Papapoulos 2011b [139]	Przedłużenie badania FREEDOM. Analiza w podgrupie
43.	Brown 2011a [140]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	44.	Papapoulos 2012a[141]	Przedłużenie badania FREEDOM
45.	Brown 2011b [142]	Przedłużenie badania FREEDOM	46.	Papapoulos 2012b[143]	Przedłużenie badania FREEDOM
47.	Brown 2010 [138]	<25 pacjentów / grupę włączonych do analizy	48.	Papapoulos 2011	Przedłużenie badania FREEDOM
49.	Chapurlat 2010 [144]	Przedłużenie badania FREEDOM	50.	Pignolo 2012 [145]	Komentarz do badania Adami et al. 2012
51.	Cooper 2012 [146]	Opracowanie wtórne	52.	Poole 2012a [147]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
53.	Cummings 2010 [148]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM. Punkt końcowy niebędący przedmiotem analizy.	54.	Poole 2012b [149]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
55.	Eastell 2011 [94]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM. Punkt końcowy niebędący przedmiotem analizy.	56.	Radspieler 2012 [150]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM.
57.	Eastell 2010 [151]	Brak przedstawionych punktów końcowych. Punkt końcowy niebędący przedmiotem analizy.	58.	Reginster 2013 [152]	Opracowanie wtórne
59.	Eastell 2009 [153]	Abstrakt. Analiza dodatkowa badania FREEDOM	60.	Reid 2010 [154]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
61.	Gatti 2012 [95]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM Mała liczebność populacji (≤ 25)	62.	Reid 2009 [155]	Praca poglądowa
63.	Genant 2013 [96]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	64.	Ringe 2012 [156]	Badanie nierandomizowane
65.	Genant 2011a [157]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	66.	Rizolli 2010 [158]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
67.	Genant 2011b [159]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	68.	Sambrook 2010 [160]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM

Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia	Lp.	Badanie	Przyczyna wykluczenia
69.	Genant 2010 [105]	Analiza dodatkowa badania DEFEND	70.	Samelson2013 [87]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
71.	Godinez-Puig2012 [161]	Opracowanie wtórne	72.	Schwartz 2013 [101]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
73.	Grazette 2010 [162]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	74.	Scotland 2011 [163]	Opracowanie wtórne
75.	Hadji 2013 [97]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM. Ocena ryzyka złamań	76.	Siddigi 2012 [164]	Badanie nierandomizowane
77.	Hopkins 2011 [165]	Opracowanie wtórne	78.	Silverman 2010 [166]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM. Ocena jakości życia, niezwiązana ze stosowaniem DENO
79.	Jamal 2011 [86]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	80.	Simon 2013 [103]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
81.	Jamal 2010 [167]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	82.	Simonelli 2012 [168]	Badanie nierandomizowane
83.	Josse 2013 [169]	Opracowanie wtórne	84.	Watts 2012 [104]	Dodatkowa analiza badania FREEDOM. Wpływ DENO na ryzyko wystąpienia infekcji.
85.	Keaveny 2013 [98]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM	86.	Xue 2011 [170]	Projekt badań rynkowych
87.	Kendler 2012 [171]	DENO vs ALN	88.	Zanchetta 2010 [172]	Analiza dodatkowa badania FREEDOM
89.	Kendler 2010 [173]	DENO vs ALN	90.	Zebaze 2011 [174]	Punkt końcowy niebędący przedmiotem analizy
91.	Levis 2012 [175]	Opracowanie wtórne	x	x	x