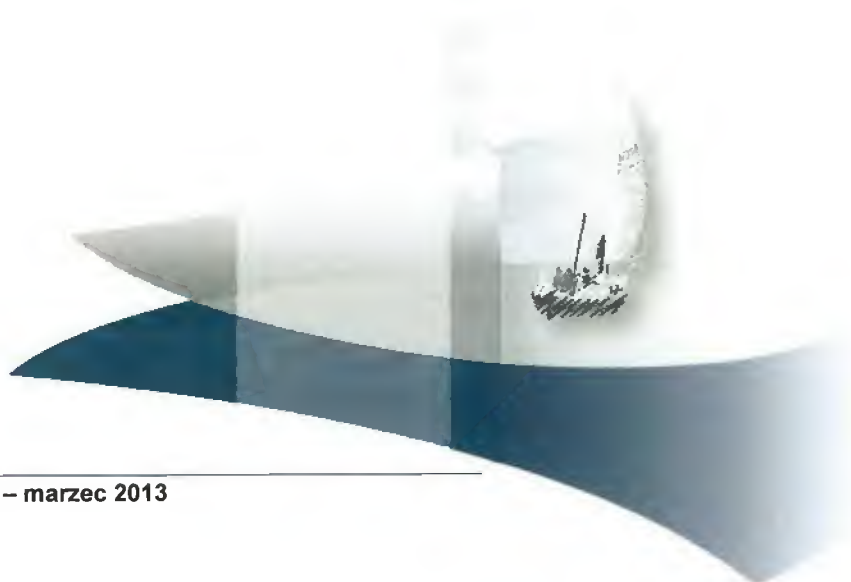


ANEKS

RANELINIAN STRONTU W PROFILAKTYCE WTÓRNEJ ZŁAMAŃ OSTEOPOROTYCZNYCH U KOBIET W WIEKU POMENOPAUZALNYM

Wersja 2.00



SPIS TREŚCI

1. Wyniki wyszukiwania	7
1.1. Wyniki wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej.....	7
1.2. Wyniki wyszukiwania w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	10
1.3. Publikacje włączone i wykluczone z analizy	13
2. Badania w toku	21
3. Charakterystyka badań włączonych.....	23
3.1. Badania dotyczące ranelinianu strontu	23
3.1.1. Porównanie z placebo.....	23
3.1.2. Porównanie z kwasem alendronowym.....	32
3.2. Badania dotyczące denosumabu	34
3.2.1. Porównanie z placebo.....	34
3.2.2. Porównanie z kwasem alendronowym.....	42
4. Definicje przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów i niepowodzenia leczenia	44
5. Definicje punktów końcowych i kwestionariusze	45
5.1. Definicje poszczególnych rodzajów złamań.....	45
5.2. Skale oceniające jakość życia w analizowanych badaniach.....	46
6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	47
6.1. Wykresy metaanaliz	47
6.1.1. Porównanie RS vs PLC	47
6.1.2. Porównanie DENO vs PLC	51
6.2. Szczegółowe działania niepożądane	55
6.2.1. Porównanie RS vs PLC	55
6.2.2. Porównanie DENO vs PLC	58
7. Wyniki analiz <i>post-hoc</i>	63
7.1. Wyniki porównań z placebo.....	63
7.1.1. RS vs PLC	63
7.1.2. DENO vs PLC	66
7.2. Wyniki porównania pośredniego RS vs DENO	70
8. Wyniki analizy w podgrupach	71

9. Formularze.....	73
9.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad	73
9.2. Formularze do charakterystyki badań klinicznych.....	74
10. Bibliografia	76
11. Spis tabel	86
12. Spis wykresów	87

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALN	Kwas alendronowy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DENO	Denosumab
DRESS	Wysypka z eozynofilią i objawami systemowymi (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FRAX	Algorytm do oceny ryzyka złamań (<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
INAHTA	Międzynarodowa sieć agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	Zgodność z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
iv	Dożylnie (<i>intravenous</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja regulująca rynek leków i wyrobów medycznych w Wielkiej Brytanii (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mies.	Miesiące
N	Liczebność populacji
N/A	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaný efekt

zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie
(*Number Needed To Treat*)

NRCT	Badanie kliniczne bez randomizacji (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
od	Raz dziennie (<i>once daily</i>)
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PICO	Schemat przeprowadzania analizy: populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comaparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
po	Doustnie (<i>per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
q3m	Podawanie leku raz na 3 mies.
q6m	Podawanie leku raz na 6 mies.
q12m	Podawanie leku raz na 12 mies.
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RK	Ryzyko w grupie kontrolnej
RIS	Kwas rizedronowy
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RRI	Względne zwiększenie ryzyka (<i>Relative Risk Increase</i>)
RRR	Względna redukcja ryzyka (<i>Relative Risk Reduction</i>)
RS	Ranelinian strontu
SAE	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe

(Standard Deviation)

SERM Selektywne modulatory receptora estrogenowego
(Selective Estrogen Receptor Modulator)

WHO Światowa Organizacja Zrowia
(World Health Organization)

WMD Średnia ważona różnica
(Weighted Mean Difference)

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA

1.1. Wyniki wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej

Tabela 1.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline / Biomed Central (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Osteoporosis, Postmenopausal [Mesh]	10101
#2	osteoporosis	57651
#3	osteoporoses	57669
#4	osteoporotic	11109
#5	osteoporo*	60330
#6	Bone Density [Mesh]	36301
#7	Bone Resorption [Mesh]	29417
#8	Osteoporosis [Mesh]	41175
#9	BMD	17656
#10	bone	898096
#11	density	429289
#12	densities	45058
#13	loss	583423
#14	losses	43484
#15	resorption	44918
#16	mass	903282
#17	demineralization	4592
#18	regeneration	192989
#19	((((((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18))	2037553
#20	#10 and #19	191737
#21	fracture	188744
#22	fractures	166056
#23	((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #20) OR #21) OR #22)	380956
#24	menopaus*	45241
#25	post-menopaus*	5362
#26	postmenopaus*	46587
#27	#24 OR #25 OR #26	75794
#28	#23 AND #27	21328
#29	#1 OR #28	21328

Lp.	Zapytanie	Wynik
#30	(((((strontium ranelate) OR ranelate strontium) OR ranelic acid distrontium salt) OR protelos) OR osseor) OR protos) OR s 12911) OR s12911) OR s-12911) OR s 12911 2) OR s12911 2) OR s12911-2) OR s12911-5) OR s12911-0) OR fk 481) OR fk481)	523
#31	3-(3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-2-thienyl)-3-azapentanedioic distrontium salt	0
#32	2 [2 carboxy 4 cyano 5 [n, n bis (carboxymethyl) amino] thiophen 3 yl] acetic acid distrontium salt	0
#33	5 [bis (carboxymethyl) amino] 2 carboxy 4 cyanothiophen 3 ylacetic acid distrontium salt	0
#34	((((#30) OR #31) OR #32) OR #33)	523
#35	(((((denosumab) OR prolia) OR Xgeva) OR amg 162) OR amg162)	629
#36	#34 OR #35	1164
#37	#29 AND #36	483

Data wyszukiwania: 14 listopad 2012

Tabela 2.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Collaboration

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(MeSH Osteoporosis, Postmenopausal)	1547
#2	osteoporosis	4670
#3	osteoporoses	3
#4	osteoporotic	1000
#5	osteoporo*	4935
#6	MeSH Bone Density	3441
#7	MeSH Bone Resorption	1468
#8	MeSH Osteoporosis	2814
#9	bone	23142
#10	BMD	2219
#11	density	16391
#12	densities	16391
#13	loss	34420
#14	losses	34420
#15	resorption	2086
#16	mass	24952
#17	demineralization	477
#18	regeneration	1656
#19	fracture	8132
#20	fractures	8132
#21	menopaus*	5706
#22	post-menopaus*	1060
#23	postmenopaus*	8916
#24	(((((#11 OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18)	68188

Lp.	Zapytanie	Wynik
#25	(#9 AND #24)	9663
#26	((((((((#1 OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #10) OR #19) OR #20) OR #25)	16439
#27	(#21 OR #22 OR #23)	11748
#28	(#26 AND #27)	3406
#29	((((((((strontium ranelate) OR ranelate strontium) OR ranelic acid distrontium salt) OR protelos) OR osseor) OR osseor) OR s 12911) OR s12911) OR s-12911) OR s 12911 2) OR s12911 2) OR s12911-2) OR s12911-5) OR s12911-0) OR fk 481) OR fk481)	67
#30	3-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-2-thienyl-3-azapentanedioic distrontium salt	0
#31	2 2 carboxy 4 cyano 5 n n bis carboxymethyl amino thiophen 3 yl acetic acid distrontium salt	0
#32	5 bis carboxymethyl amino 2 carboxy 4 cyanothiophen 3 ylacetic acid distrontium salt	0
#33	(((#29 OR #30) OR #31) OR #32)	67
#34	(((((denosumab) OR prolia) OR Xgeva) OR amg 162) OR amg162)	81
#35	#33 OR #34	145
#36	(#28 AND #35)	86

Data wyszukiwania: 14 listopada 2012

Tabela 3.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'postmenopause'/exp OR postmenopause AND ('osteoporosis'/exp OR osteoporosis)	18017
#2	'osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis'	97863
#3	osteoporoses	241
#4	osteoporotic	14358
#5	osteoporo*	100746
#6	bmd	23642
#7	'bone'/exp OR 'bone'	1857242
#8	'density'/exp OR 'density'	550400
#9	densities	45952
#10	loss	683799
#11	losses	50569
#12	resorption	41048
#13	'mass'/exp OR 'mass'	1851963
#14	'demineralization'/exp OR 'demineralization'	86686
#15	'regeneration'/exp OR 'regeneration'	323436
#16	'fracture'/exp OR 'fracture'	254550
#17	'fractures'/exp OR 'fractures'	212389
#18	'bone'/exp OR bone AND resorption	31167
#19	'bone'/exp OR bone AND ('density'/exp OR density)	82278

Lp.	Zapytanie	Wynik
#20	menopaus*	111483
#21	postmenopaus*	64190
#22	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3241112
#23	#7 AND #22	360080
#24	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #23	573098
#25	#20 OR #21	120124
#26	#24 AND #25	32616
#27	#1 OR #26	32616
#28	'strontium'/exp OR strontium AND ranelate OR ranelate AND ('strontium'/exp OR strontium) OR ranelic AND ('acid'/exp OR acid) AND distrontium AND ('salt'/exp OR salt) OR 'protelos'/exp OR protelos OR 'osseor'/exp OR osseor OR 'protos'/exp OR protos OR s AND 12911 OR 's12911'/exp OR s12911 OR 's 12911'/exp OR 's 12911' OR s AND 12911 AND 2 OR 's12911'/exp OR s12911 AND 2 OR 's12911 2'/exp OR 's12911 2' OR 's12911 5' OR 's12911 0' OR fk AND 481 OR 'fk481'/exp OR fk481	1509
#29	'3 3 cyano 4 carboxymethyl 5 carboxy 2 thienyl 3 azapentanedioic' AND distrontium AND ('salt'/exp OR salt)	1
#30	'2 2 carboxy 4 cyano 5 n n bis carboxymethyl amino thiophen 3 yl acetic acid distrontium salt'/exp OR '2 2 carboxy 4 cyano 5 n n bis carboxymethyl amino thiophen 3 yl acetic acid distrontium salt'	1467
#31	'5 bis carboxymethyl amino 2 carboxy 4 cyanothiophen 3 yl acetic acid distrontium salt'/exp OR '5 bis carboxymethyl amino 2 carboxy 4 cyanothiophen 3 yl acetic acid distrontium salt'	1467
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	1509
#33	'denosumab'/exp OR denosumab OR 'prolia'/exp OR prolia OR 'xgeva'/exp OR xgeva OR amg AND 162 OR 'amg162'/exp OR amg162	2212
#34	#32 OR #33	3488
#35	#27 AND #34	1405

Data wyszukiwania: 14 listopada 2012

1.2. Wyniki wyszukiwania w pozostałych źródłach informacji medycznej

Tabela 1.
Wyniki przeszukania pozostałych baz informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment	Strontium ranelate	4	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia	38	22.11.12
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Strontium ranelate	0	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	5	
	Prolia	1	

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
AETMIS – Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	Strontium ranelate	0	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	
AHTA – Adelaide Health Technology Assessment	Strontium ranelate	0	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	
AHTAPol – Agency for Health Technology Assessment in Poland	Ranelinian strontu	2	22.11.12
	Protelos	2	
	Denosumab	8	
	Prolia	4	
CAHIAQ – Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality	Strontium ranelate	7	22.11.12
	Protelos	10	
	Denosumab	13	
	Prolia	6	
DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia	6	22.11.12
HAS – Haute Autorité de Santé	Strontium ranelate	44	22.11.12
	Protelos	39	
	Denosumab	17	
	Prolia	17	
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	Strontium ranelate	5	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	1	
	Prolia	0	
NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	Strontium ranelate	10	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	3	
	Prolia	0	
NHS QIS – Quality Improvement Scotland	Strontium ranelate	3	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	3	
	Prolia	1	
SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	Strontium ranelate	0	22.11.12
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	

Tabela 4.
Wynik przeszukiwania stron towarzystw naukowych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
TRIP Database	(Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia) AND postmenopausal AND osteoporosis	281	22.11.2012
National Guidelines Clearinghouse (NGC)	Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia	14	22.11.2012
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Strontium ranelate	23	22.11.2012
	Protelos	4	
	Denosumab	34	
	Prolia	8	

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
Australian National Health and Medical Research Council	Strontium ranelate	0	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	
Canadian Medical Association (CMA)	Strontium ranelate	1	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	2	
	Prolia	0	
National Library of Guidelines Specialist Library (NLH)	(Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia) AND postmenopausal AND osteoporosis	76	22.11.2012
National Library of Medicine (NLM)	Strontium ranelate	1	22.11.2012
	Protelos	1	
	Denosumab	25	
	Prolia	5	
New Zealand Guidelines Group	Strontium ranelate	0	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (http://www.sogc.org/index_e.asp)	Strontium ranelate OR Protelos OR Denosumab OR Prolia	3	22.11.2012
The North American Menopause Society (www.menopause.org)	Strontium ranelate	0	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	1	
	Prolia	0	
National Osteoporosis Society (http://www.nos.org.uk/page.aspx?pid=183)	Strontium ranelate	3	22.11.2012
	Protelos	3	
	Denosumab	3	
	Prolia	1	
International Osteoporosis Foundation (http://www.iofbonehealth.org/)	Strontium ranelate	28	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	29	
	Prolia	0	
American Association of Clinical Endocrinologists (https://www.aace.com/)	Strontium ranelate	0	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	1	
	Prolia	0	
Osteoporosis Canada (http://www.osteoporosis.ca/index.php/ci_id/6385/la_id/1.htm)	Strontium ranelate	3	22.11.2012
	Protelos	0	
	Denosumab	0	
	Prolia	0	

1.3. Publikacje włączone i wykluczone z analizy

Tabela 5.
Ilość badań włączonych i publikacji dodatkowych.

Lp.	Porównanie	Ilość badań głównych	Ilość publikacji dodatkowych do badań głównych	Ilość publikacji
1.	RS vs PLC	5	10	15
2.	DENO vs PLC	4	6	10
3.	RS vs ALN	1	1	2
4.	DENO vs ALN	1	0	1
RAZEM		11	17	28

Tabela 6.
Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej

Publikacja	Opis	Ref.
RS vs PLC		
Hwang 2008	Publikacja główna	[1]
Liu 2009	Publikacja główna	[2]
Meunier 2004	Publikacja główna do badania SOTI	[3]
Meunier 2009	Publikacja dodatkowa do SOTI [3]	[4]
Marquis 2008	Publikacja dodatkowa do SOTI [3]	[5]
Meunier 2003	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[7]
Cortet 2009	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[8]
Roux 2008	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[9]
Roux 2006	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[10]
Ferrari 2009	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[11]
Rolland 2011	Publikacja dodatkowa do SOTI [3] i TROPOS [6]	[12]
Reginster 2005	Publikacja główna do badania TROPOS [6]	[6]
Reginster 2008	Publikacja dodatkowa do TROPOS [6]	[13]
Meunier 2002	Publikacja główna do badania STRATOS	[14]
Reginster 2003	Publikacja dodatkowa do badania STRATOS [14]	[15]
DENO vs PLC		
McClung 2006	Publikacja główna	[16]
Lewiecki 2007	Publikacja dodatkowa do McClung 2006	[17]
Miller 2008	Publikacja dodatkowa do McClung 2006	[18]
Cummings 2009	Publikacja główna do badania FREEDOM	[19]
Boonen 2011	Publikacja dodatkowa do FREEDOM [19]	[20]
Silverman 2012	Publikacja dodatkowa do FREEDOM [19]	[21]

Publikacja	Opis	Ref.
Watts 2012	Publikacja dodatkowa do FREEDOM [19]	[22]
McClung 2012	Publikacja dodatkowa do FREEDOM [19]	[23]
Nakamura 2012	Publikacja główna	[24]
Seeman 2010	Publikacja główna	[25]
RS vs ALN		
Rizzoli 2010	Publikacja główna	[26]
Rizzoli 2011	Publikacja dodatkowa do Rizzoli 2010 [26]	[27]
DENO vs ALN		
Kendler 2010	Publikacja główna do badania STAND	[28]

Tabela 7.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Brak autorów 2005 [29]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
2.	Brak autorów [30]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
3.	Adachi 2009 [31]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
4.	Adami 2011 [32]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
5.	Adami 2012 [33]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOM
6.	Alexandersen 2011 [34]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania TROPOS
7.	Anastasilakis 2009 [35]	Populacja	Pacjentki po wcześniejszej terapii teryparatydem
8.	Baio 2011 [36]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
9.	Beck 2008 [37]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
10.	Bekker 2004 [38]	Populacja	Populacja osób zdrowych
11.	Bock 2012 [39]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
12.	Body 2012 [40]	Typ publikacji	Konsensus
13.	Boivin 2010 [41]	Metodyka	Biopsja kości przeprowadzona na pacjentach 3 badań
14.	Boivin 2003 [42]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
15.	Bolognese 2009 [43]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
16.	Bolognese 2011 [44]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
17.	Bolognese 2012 [45]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOM
18.	Bone 2011 [46]	Populacja	Pacjentki z osteopenią (DENO VS PLC)
19.	Bone 2011 [47]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
20.	Bone 2011 [48]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
21.	Bone 2011 [49]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
22.	Bone 2012 [50]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
23.	Bone 2008 [51]	Populacja	Pacjentki z osteopenią (DENO VS PLC)
24.	Bone 2010 [52]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
25.	Boonen 2010 [53]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
26.	Boonen 2010 [54]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
27.	Boonen 2010a [55]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
28.	Boonen 2012 [56]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
29.	Borgstrom 2006 [57]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
30.	Borgstrom 2010 [58]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
31.	Boutroy 2011 [59]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
32.	Boyd 2011 [60]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
33.	Breart 2010 [61]	Metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne
34.	Briot 2009 [62]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
35.	Briot 2010 [63]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
36.	Briot 2007 [64]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
37.	Briot 2012 [65]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
38.	Brown 2009 [66]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
39.	Brown 2009 [67]	Populacja	Pacjentki z niską masą kostną
40.	Brown 2011 [68]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
41.	Brown 2011 [69]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM
42.	Bruyere 2009 [70]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
43.	Bruyere 2010 [71]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
44.	Carvalho 2011 [72]	Metodyka	Opis przypadku
45.	Cesareo [73]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
46.	Chapurlat 2010 [74]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
47.	Chavassieux 2011 [75]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
48.	Cheng 2012 [76]	Metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności
49.	Collette 2010 [77]	Metodyka	Analiza łączna danych z badania SOTI i TROPOS
50.	Collette 2010 [78]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
51.	Confavroux 2012 [79]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
52.	Cortet 2011 [80]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
53.	Crandall 2012 [81]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
54.	Cummings 2010 [82]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
55.	Deeks 2010 [83]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
56.	Deeks 2010 [84]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
57.	Doggrell 2009 [85]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
58.	Eastell 2009 [86]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
59.	Eastell 2009 [87]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
60.	Eastell 2011 [88]	Metodyka	Analiza markerów obrotu kostnego w podgrupie pacjentek z badania FREEDOM
61.	Eastell 2010 [89]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
62.	Ebeling 2010 [90]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
63.	Fardellone 2010 [91]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
64.	Felsenberg 2011 [92]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
65.	Felsenberg 2012 [93]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
66.	Ferrari 2010 [94]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
67.	Freemantle 2010 [95]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
68.	Freemantle 2011 [96]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
69.	Freemantle 2012 [97]	Metodyka	Brak wyników z przed 1. przejścia (badanie skrzyżowane) umożliwiające kalkulację parametrów i interpretację na temat istotności statystycznej
70.	Galesnau 2012 [98]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
71.	Gallacher 2010 [99]	Typ publikacji	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności
72.	Genant 2011 [100]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
73.	Genant 2010 [101]	Populacja	Pacjentki z osteopenią (DENO vs PLC)
74.	Genant 2011 [102]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
75.	Genant 2011 [103]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
76.	Grosso 2008 [104]	Metodyka	Badanie postmarketingowe
77.	Haentjens 2011 [105]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
78.	Hans 2012 [12]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
79.	Hiligsmann 2010 [106]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
80.	Hiligsmann 2010 [107]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
81.	Hiligsmann 2010 [108]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
82.	Hooven 2010 [109]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
83.	Imaz 2010 [110]	Język publikacji	Publikacja w języku hiszpańskim
84.	Inderjeeth 2009 [111]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
85.	Jakob 2012 [112]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
86.	Jonsson 2011 [113]	Typ publikacji	Analiza kosztowa
87.	Jonville-Bera 2011 [114]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
88.	Kanis 2011 [115]	Metodyka	Łączna analiza danych SOTI i TROPOS
89.	Kaya 2009 [116]	Język publikacji	Publikacja w języku tureckim
90.	Kendler 2009 [117]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
91.	Kendler 2010 [118]	Metodyka	Analiza preferencji i satysfakcji pacjentów z leczenia na podstawie badań STAND i DECIDE
92.	Kendler 2009 [119]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
93.	Kendler 2011 [120]	Populacja	Pacjentki z niską masą kostną (DENO vs ALN)

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
94.	Lam 2008 [121]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
95.	Levis 2012 [122]	Populacja	Pacjentki z niską masą kostną
96.	Li 2011 [123]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
97.	Libanati 2011 [124]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
98.	Lin 2012 [125]	Populacja	Pacjentki z osteopenią
99.	Lippuner 2010 [126]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
100.	Lleonart 2009 [127]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
101.	Lunar 2012 [128]	Metodyka	Zbyt krótki follow-up (3 mies.)
102.	Lunar 2012 [129]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
103.	Lyrītis 2010 [130]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
104.	Mackey 2011 [131]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
105.	Marie 2011 [132]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
106.	Masaryk 2011 [133]	Język publikacji	Język publikacji
107.	McCloskey 2011 [134]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
108.	McClung 2009 [135]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
109.	McClung 2009 [136]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
110.	McClung 2010 [137]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
111.	McClung 2011 [138]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
112.	McClung 2012 [139]	Populacja	Pacjentki z niską masą kostną
113.	McClung 2012 [140]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania FREEDOM
114.	McClung 2012 [141]	Populacja	Pacjentki z niską masą kostną
115.	Meunier 2001 [142]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
116.	Meunier 2003 [143]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
117.	Middleton 2010 [144]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
118.	Miller 2009 [145]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
119.	Miller 2010 [146]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
120.	Moen 2011 [147]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
121.	Muschitz 2011 [148]	Typ publikacji	Artykuł dotyczący badania FREEDOM
122.	Musette 2011 [149]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
123.	Nakamura 2012 [150]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
124.	National-Horizon-Scanning-Centre 2008 [151]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne National Horizon Scanning
125.	NICE 2011 [152]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne NICE
126.	NICE 2010 [153]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne NICE
127.	Nelson 2010 [154]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne Preventive Services Task Force
128.	Osborne 2010 [155]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
129.	Osborne 2010 [156]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
130.	Osborne 2010 [157]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
131.	Palacios 2012 [158]	Język publikacji	Publikacja w języku hiszpańskim
132.	Papapoulos 2011 [159]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
133.	Papapoulos 2011 [160]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
134.	Papapoulos 2011 [159]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
135.	Papapoulos 2012 [161]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM
136.	Papapoulos 2012 [162]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM
137.	Papapoulos 2012 [163]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania FREEDOM, brak nowych wyników
138.	Payer 2010 [164]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
139.	Pignolo 2012 [165]	Typ publikacji	Komentarz
140.	Pineda 2010 [166]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
141.	Povoroznyuk 2011 [167]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
142.	Povoroznyuk 2011 [168]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
143.	Povoroznyuk 2011 [169]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
144.	Povoroznyuk 2012 [170]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
145.	Povoroznyuk 2012 [171]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
146.	Quesada-Gomez 2011 [172]	Komparator	RS vs parathormon
147.	Rabenda 2010 [173]	Metodyka	Analiza łączna danych z badania SOTI i TROPOS
148.	Raef 2011 [174]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
149.	Reginster 2009 [175]	Metodyka	Analiza łączna danych z badania SOTI/TROPOS
150.	Reginster 2002 [176]	Metodyka	Badanie dotyczące prewencji utraty masy kostnej
151.	Reginster 2003 [177]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
152.	Reginster 2011 [178]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
153.	Reginster 2010 [179]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
154.	Reginster 2004 [180]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
155.	Reginster 2005 [181]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
156.	Reginster 2011 [182]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
157.	Reginster 2002 [183]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
158.	Reginster 2011 [184]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania SOTI i TROPOS
159.	Reginster 2012 [185]	Metodyka	<i>Extension</i> do badania SOTI i TROPOS
160.	Reid 2010 [186]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
161.	Reid 2010 [187]	Metodyka	Analiza histomorfometryczna kości na podstawie danych z badań FREEDOM i STAND
162.	Ringe 2010 [188]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
163.	Ringe 2010 [189]	Populacja	Osteoporoza u mężczyzn

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
164.	Rizzoli 2010 [190]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
165.	Rizzoli 2010 [191]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
166.	Rizzoli 2009 [192]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
167.	Rizzoli 2011 [193]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
168.	Rizzoli 2011 [194]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
169.	Rizzoli 2011 [195]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
170.	Rizzoli 2012 [196]	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych
171.	Rodionova 2012 [197]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
172.	Roschger 2010 [198]	Metodyka	Badanie próbek z biopsji pacjentek z badania SOTI i TROPOS
173.	Roux 2009 [199]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
174.	Roux 2007 [200]	Metodyka	Analiza łączna danych z badań SOTI i TROPOS
175.	Roux 2008 [201]	Metodyka	Analiza podgrupy pacjentek w wieku 50–65 lat z SOTI
176.	Roux 2007 [202]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy o badaniach SOTI i TROPOS
177.	Roux 2011 [203]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
178.	Scotland 2011 [204]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
179.	Seeman 2010 [205]	Metodyka	Łączne dane z analizy pacjentek >80 r.ż z badań SOTI i TROPOS
180.	Seeman 2010 [206]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
181.	Seeman 2009 [207]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
182.	Seeman 2008 [208]	Populacja	Pacjentki z osteopenią
183.	Seeman 2009 [209]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
184.	Seeman 2006 [210]	Metodyka	Łączne dane z badania SOTI i TROPOS
185.	Seeman 2012 [211]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
186.	Siddiqi 2012 [212]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
187.	Silverman 2010 [213]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
188.	Simon 2012 [214]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do FREEDOM, analiza w podgrupie
189.	Singer 2011 [215]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
190.	Smith 2010 [216]	Typ publikacji	Opis przypadku
191.	Sousa 2010 [217]	Metodyka	Badanie nierandomizowane
192.	Sutjandra 2011 [218]	Typ publikacji	Praca dotycząca farmakokinetyki denosumabu
193.	Sutton 2012 [219]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
194.	Watts 2011 [220]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
195.	Waugh 2011 [221]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
196.	Whelan 2011 [222]	Typ publikacji	Artykuł poglądowy
197.	Wilhelmi 2012 [223]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
198.	Wustrack 2010 [224]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
199.	Xue 2011 [225]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
200.	Zanchetta 2010 [226]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu
201.	Zebaze 2011 [227]	Typ publikacji	Pacjentki z niską masą kostną
202.	Zebaze 2012 [228]	Typ publikacji	Publikacja w formie abstraktu

2. BADANIA W TOKU

Tabela 8.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia
NCT00479037 A 24-week, International, Multi Centre, Randomised, Open Label, Parallel Group, Phase IV Clinical Trial Investigating Changes in Bone Formation Markers in Postmenopausal Women With Primary Osteoporosis Treated With Either PTH(1-84) or Strontium Ranelate	IV faza, RCT, otwarta próba Zakończona	Kobiety po menopauzie ze zdiagnozowaną pierwotną osteoporozą, wiek 50 lat i powyżej	82	Ranelinian strontu vs parathormon	Kwiecień 2007 / lipiec 2009
NCT00239629 Differential Effects of Teriparatide and Strontium Ranelate on Bone Remodeling and Formation in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Faza IV, RCT, otwarta próba Zakończona	Kobiety po menopauzie ze zdiagnozowaną osteoporozą, wiek 45 – 90 lat	73	Ranelinian strontu vs teryparatyd	Wrzesień 2005 / styczeń 2007
NCT00926380 The Denosumab And Teriparatide Administration Study (DATA)	Faza II, RCT, otwarta próba Rekrutacja	Kobiety po menopauzie ze zdiagnozowaną osteoporozą z wysokim ryzykiem złamań, wiek 45 lat i powyżej	90	Denosumab vs teryparatyd	Czerwiec 2009 / sierpień 2013
NCT00306189 Dose Response Study of AMG 162 (Denosumab) in Subjects With Osteoporosis - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Response Study of AMG 162 (Denosumab) in Japanese Postmenopausal Osteoporotic Subjects	Faza II, RCT, podwójnie zaslepienie Zakończona	Kobiety po menopauzie ze zdiagnozowaną osteoporozą, wiek do 80 lat	212	Denosumab vs placebo	Styczeń 2006 / listopad 2007
NCT00680953 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 3 Study Evaluating Efficacy and Safety of Denosumab in Japanese Osteoporotic Subjects With Prevalent Fragility Vertebral Fracture(s)	Faza III, RCT, podwójnie zaslepienie W toku	Kobiety (po menopauzie) i mężczyźni, wiek 50 lat i powyżej	1100	Denosumab vs kwas alendronowy vs placebo	Maj 2008 / Wrzesień 2012

<p>NCT00377819</p> <p>A Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Transitioning Therapy From Alendronate to Denosumab (AMG 162) in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density</p>	<p>Faza III, RCT, podwójnie zaślepienie Zakończono</p>	<p>Kobiety po menopauzie, z niskim poziomem gęstości mineralnej kości, wiek 50 lat i powyżej</p>	<p>504</p>	<p>Denosumab vs kwas alendronowy</p>	<p>Wrzesień 2006/lipiec 2008</p>
<p>NCT00293813</p> <p>A Multicenter, Randomized Placebo Controlled Pilot MicroCT Study to Estimate the Effect of Treatment With Denosumab (AMG 162) and Alendronate Sodium in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density</p>	<p>Faza II, RCT, podwójnie zaślepienie Zakończono</p>	<p>Kobiety po menopauzie, z niskim poziomem gęstości mineralnej kości, wiek 50 – 70 lat</p>	<p>247</p>	<p>Denosumab vs kwas alendronowy vs placebo</p>	<p>Maj 2006 / sierpień 2008</p>
<p>NCT00515463</p> <p>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</p>	<p>Faza III, RCT, otwarta próba W toku</p>	<p>Kobiety, z niskim poziomem gęstości mineralnej kości, wiek 18 lat i powyżej</p>	<p>311</p>	<p>Denosumab</p>	<p>Maj 2007 / grudzień 2008</p>
<p>NCT00518531</p> <p>A Multicenter, Randomized, Cross-Over, Open-label Study to Evaluate the Adherence, Preference, and Satisfaction of Denosumab and Alendronate in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density</p>	<p>Faza III, RCT, otwarta próba, badanie skrzyżowane W toku</p>	<p>Kobiety po menopauzie z niskim poziomem gęstości mineralnej kości, wiek 55 lat i powyżej</p>	<p>250</p>	<p>Denosumab vs kwas alendronowy</p>	<p>Wrzesień 2007 / lipiec 2010</p>
<p>NCT00330460</p> <p>A Randomized, Double-Blind Study to Compare the Efficacy of Treatment With Denosumab Versus Alendronate Sodium in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density</p>	<p>Faza III, RCT, podwójnie zaślepienie Zakończono</p>	<p>Kobiety po menopauzie z niskim poziomem gęstości mineralnej kości</p>	<p>1189</p>	<p>Denosumab vs kwas alendronowy</p>	<p>Maj 2006 / styczeń 2008</p>
<p>NCT01222026</p> <p>Primary Hyperparathyroidism: Does a Systematic Treatment Improve the Calcium- and Bone Metabolism After Successful Surgery? - Part I</p>	<p>Faza IV, RCT, podwójnie zaślepienie W toku</p>	<p>Kobiety i mężczyźni ze zdiagnozowaną osteopenią lub osteoporozą</p>	<p>60</p>	<p>Ranelinian strontu + Ca/Witamina-D vs placebo</p>	<p>Wrzesień 2010 / wrzesień 2013</p>
<p>NCT00409032</p> <p>A Dose-response Study With Strontium Malonate in Postmenopausal Women. A 12 Week, Multi National, Double Blind, Randomized, 5 Arms, Parallel Group Placebo Controlled Open Label Active Controlled, Phase II Study With 3 Dose Levels of Strontium Malonate and Protelos Within Post Menopausal Women With a BMDT-score Below -1</p>	<p>Faza II, RCT, podwójnie zaślepienie Zakończono</p>	<p>Kobiety po menopauzie z gęstości mineralnej kości poniżej -1</p>	<p>275</p>	<p>Ranelinian strontu vs malonian strontu vs placebo</p>	<p>Grudzień 2006 / wrzesień 2007</p>

Ostatnie przeszukanie przeprowadzono 28 listopada 2012 r.

3. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH

3.1. Badania dotyczące ranelinianu strontu

3.1.1. Porównanie z placebo

Hwang 2008 [1]

Porównawcza ocena efektywności klinicznej ranelinianu strontu i placebo w odniesieniu do BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej oraz kości udowej, jak również bezpieczeństwa i markerów obrotu kostnego u azjatyckich kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku >50 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym; 3) zdolne do chodzenia; 4) brak innych poważnych lub przewlekłych schorzeń; 5) wskaźnik T < -2,5 potwierdzony DXA; 6) wcześniejsze złamania osteoporotyczne kręgosłupowe lub pozakręgosłupowe niskoenergetyczne; 7) w przypadku wcześniejszego leczenia bisfosfonianami przez >6 mies. w okresie ostatniego roku włączano pacjentki po 1-letnim okresie wymywania; 8) w przypadku wcześniejszego leczenia lub estrogenem, SERM, parathormonem, kalcytoniną czy aktywną formą witaminy D włączano pacjentki po 6-miesięcznym okresie wymywania.	1) wtórna osteoporoza; 2) inne schorzenia wpływające na metabolizm kości; 3) przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości; 4) istotne schorzenia nerek lub wątroby; 5) nowotwór złośliwy; 6) >2 złamania kręgów L1-L4 potwierdzone radiologicznie; 7) zaburzenia wpływające na BMD kręgów lędźwiowych.	
Charakterystyka ^a	RS	PLC
Liczba pacjentek	64	61
Wiek w latach [średnia ± (SE)]	64,3 (0,8)	65,8 (1,0)
Czas od menopauzy w latach [średnia ± (SE)]	16,2 (1,0)	18,2 (1,1)
BMI w kg/m ² [średnia ± (SE)]	22,9 (0,4)	23,5 (0,4)
Odsetek palących (%)	bd	bd
Wcześniejsze złamania pozakręgosłupowe (%)	bd	bd
Liczba wcześniejszych złamań kręgosłupowych (% pacjentek)	72	64
Wcześniejsze leczenie antyosteoporotyczne (% pacjentek)	61	57
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [Średnia ± (SE)]	[g/cm ²]	[g/cm ²]
	0,75 (0,01)	0,77 (0,01)
	Wskaźnik T-score	
	-3,0 (0,1)	-2,8 (0,1)
BMD w obrębie	[g/cm ²]	[g/cm ²]
	0,58 (0,01)	0,56 (0,01)

szyjki kości udowej [Średnia ± (SE)]	Wskaźnik T-score	-2,4 (0,1)	-2,6 (0,1)
BMD w obrębie biodra [Średnia ± (SE)]	[gm/cm ²]	0,68 (0,01)	0,67 (0,01)
	Wskaźnik T-score	-2,2 (0,1)	-2,2 (0,1)
Fracja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia ± (SE)]		1,54 (0,07)	1,88 (0,10)
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (pmol/l) [średnia ± (SE)]		474 (36)	540 (33)
Różnice pomiędzy grupami		Niejasne	
Interwencja i komparator		RS (2 g/od po)	PLC
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie 500 mg wapnia i 800 IU witaminy D dziennie		
Uwagi	Stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kości było zabronione.		
Okres leczenia (okres obserwacji)	1 rok		
Wycofanie z badania (% pacjentek)	bd		bd
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	6		9
Metodyka			
Randomizacja (metoda)	TAK (brak opisu)		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne, brak opisu)		
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne		
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) RS nad PLC		
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy PK:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną BMD w okresie obserwacji);</p> <p><u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną BMD w okresie obserwacji)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ITT</p>		
Punkty końcowe: skuteczność	<p>I-rzędowy PK: BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</p> <p>II-rzędowe PK: BMD w obrębie szyjki kości udowej, BMD w obrębie biodra, Markery obrotu kostnego (BSAP, CTX), <i>Compliance</i>.</p>		
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p>Zgony, Działania niepożądane, Działania niepożądane związane z leczeniem, Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Poziom kinazy keratynowej, Poziom wapnia we krwi i w moczu, Poziom fosforu we krwi.</p>		

Przyczyny utraty z badania	niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Tajwanie)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor	Servier

a) ITT.

Liu 2009 [2]

Porównawcza ocena efektywności klinicznej ranelinianu strontu i placebo u azjatyckich kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1) kobiety w wieku ≥ 50 lat; 2) rasa azjatycka; 3) osteoporoza pomezopauzalna (w okresie pomenopauzalnym >5 lat); 4) zdolne do chodzenia; 5) dostępny pomiar BMD za pomocą DXA; 6) ≥ 1 udokumentowane osteoporotyczne złamanie kręgowo lub złamanie kości biodrowej w okresie pomenopauzalnym i/lub wskaźnik $T \leq -2,5$ dla kręgów lędźwiowych lub szyjki kości udowej.	1) <2 sąsiadujące kręgi L1–L4 umożliwiające ocenę; 2) poważna skolioza lub kifoza odcinka lędźwiowego kręgosłupa; 3) inna patologia odcinka lędźwiowego kręgosłupa uniemożliwiająca pomiar BMD.		
Charakterystyka	RS	PLC	
Liczba pacjentek	151	151	
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	66,4 (6,7)	66,1 (6,4)	
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	18,0 (7,5)	17,2 (7,0)	
BMI w kg/m^2 [średnia \pm (SD)]	22,9 (3,1)	22,5 (3,2)	
Odsetek palących (%)	bd	bd	
Wcześniejsze złamania pozakręgowe (%)	26,5	19,9	
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych	38	39	
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [średnia \pm (SD)]	[g/cm^2]	0,72 (0,11)	0,71 (0,11)
	Wskaźnik T-score	-2,79 (0,98)	-2,85 (1,01)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia \pm (SD)]	[g/cm^2]	0,58 (0,07)	0,57 (0,07)
	Wskaźnik T-score	-2,19 (0,70)	-2,27 (0,66)
BMD w obrębie biodra [średnia \pm (SD)]	[gm/cm^2]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	bd	bd
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia \pm (SD)]	bd	bd	

C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (pmol/l) [średnia ± (SD)]	bd	bd
Różnice pomiędzy grupami	NIE	
Interwencja i komparator	RS (2 g/od po)	PLC
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie 1000 mg wapnia i 400 IU witaminy D dziennie	
Okres leczenia (okres obserwacji)	1 rok	
Wycofanie z badania (% pacjentek)	8	8
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	14	12
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (Niejasne)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne, brak opisu)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne	
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) RS nad PLC	
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy PK:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar BMD odcinka lędźwiowego w okresie obserwacji)</p> <p><u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar BMD odcinka lędźwiowego w okresie obserwacji)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku)</p>	
Punkty końcowe: skuteczność	<p>I-rzędowy PK: BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa</p> <p>II-rzędowe PK: BMD w obrębie szyjki kości udowej, BMD w obrębie biodra, Zmiany w kręgosłupie, Poziom strontu we krwi, Poziom elektrolitów (wapń, magnez, fosfor, cynk), Enzymy wątrobowe (AST, ALT, GGT, ALP), Poziom CPK, Poziom 25-OH-VitD, Compliance.</p>	
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p>Zgony, Poszczególne działania niepożądane, Działania niepożądane związane z leczeniem, Wycofanie z badania ogółem, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Epizody zakrzepicy żył głębokich.</p>	
Przyczyny utraty z badania	Niejasne	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (12 ośrodków w Chinach i Malezji)	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	bd	

a) mITT;

SOTI [3-5, 7-11]

Porównawcza ocena efektywności klinicznej ranelinianu strontu i placebo w odniesieniu do złamań kręgowych u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku ≥ 50 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym: ≥ 5 lat; 3) przynajmniej jedno potwierdzone radiologiczne złamanie kręgowe (po niewielkim urazie); 4) BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa $\leq 0,84$ g/cm ² .		1) inne ciężkie schorzenia; w tym schorzenia mogące wpływać na metabolizm kostny chorego, 2) wcześniejsze stosowanie środków wpływających na metabolizm kości takich, jak leczenie przeciw osteoporozie (sole fluoru i bisfosfoniary przyjmowane > 14 dni w okresie ostatniego roku lub estrogen, kalcytonina czy kalcytriol przyjmowany > 1 mies. w okresie ostatnich 6 mies).	
Charakterystyka ^a	RS	PLC	
Liczba pacjentek	719	723	
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	69,4 (7,2)	69,2 (7,3)	
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	22,1 (8,8)	21,6 (8,7)	
BMI w kg/m ² [średnia \pm (SD)]	26,1 (4,1)	26,2 (4,1)	
Odsetek palących (%)	12,4	11,3	
Wcześniejsze złamania pozakręgowe (%)	33,7	32,0	
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych, [średnia \pm (SD)]	2,16 (2,01)	2,20 (2,18)	
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [Średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	0,731 (0,125)	0,720 (0,118)
	Wskaźnik T-score	-3,5 (1,3)	-3,6 (1,2)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [Średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	0,591 (0,086)	0,591 (0,093)
	Wskaźnik T-score	-2,8 (0,8)	-2,8 (0,8)
BMD w obrębie biodra [Średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	0,685 (0,109)	0,6811 (0,113)
	Wskaźnik T-score	-2,4 (1,1)	-2,4 (1,1)
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia \pm (SD)]	12,3 (4,5)	12,8 (4,9)	
C-teloptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (pmol/l) [średnia \pm (SD)]	4092 (2401)	4181 (2034)	
Różnice pomiędzy grupami	NIE		
Interwencja i komparator	RS (2 g/od po)	PLC	
Terapia dodatkowa	Suplementacja wapnia jeden raz dziennie w porze obiadowej (do 1000 mg podstawowego wapnia w zależności od zawartości wapnia w diecie), aby utrzymać dzienną dawkę na poziomie powyżej 1500 mg oraz suplementacja witaminy D (400 do 800 IU, zależnie od wyjściowego stężenia 25-hydroxywitaminy D).		
Uwagi	Pacjentki zostały poinstruowane, aby przyjmować lek raz dziennie przed snaniem lub dwa razy dziennie (jedną dawkę 30 minut przed śniadaniem i jedną przed snaniem). Większość pacjentek (87%) wybrała dawkowanie 1 raz na dzień.		
Okres leczenia (okres obserwacji)	3 lata (wyniki dostępne również dla 4 letniego okresu obserwacji)		

Utrata z badania (% pacjentek)	13,2	11,9
Wycofanie z badania (% pacjentek)	-	
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (brak opisu)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne, brak opisu)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Zaślepienie osób oceniających zdjęcia radiologiczne	
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) RS nad PLC	
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy PK:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną radiograficzną złamań kręgowych po włączeniu do badania)</p> <p><u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną radiograficzną złamań kręgowych po włączeniu do badania)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku)</p>	
Punkty końcowe: skuteczność	<p>I-rzędowy PK: Nowe złamania kręgowe</p> <p>II-rzędowe PK: Kliniczne złamania kręgowe, Wielokrotne złamania kręgowe, Złamania pozakręgowe, Pozakręgowe złamania osteoporotyczne, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, BMD w obrębie szyjki kości udowej, BMD w obrębie biodra, Jakość życia, Zmiana wzrostu, Markery obrotu kostnego (bALP, CTX, PTH), Biopsja kości.</p>	
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p>Zgony, Działania niepożądane, Działania niepożądane związane z leczeniem, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania ogółem, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Występowanie zatorów i epizody zakrzepicy żył głębokich, Poziom elektrolitów (wapń, fosfor), Poziom 25-OH-VitD i 1,25-(OH)₂-VitD, Poziom kalcytoniny, Poziom strontu we krwi i w kościach.</p>	
Przyczyny utraty z badania	niejasne	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (72 ośrodki w Australii i Europie)	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA	
Ocena w skali Jadad	3/5	
Sponsor badania	Servier	

a) mITT

STRATOS [14, 15]

Ustalenie minimalnej skutecznej dawki ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku 45–78 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym: ≥ 1 rok; 3) wskaźnik BMI ≤ 30 kg/m ² ; 4) potwierdzona osteoporoza kręgow (≥ 1 złamanie niskoenergetyczne kręgow T4–L5 i wskaźnik T < -2,4 dla kręgow lędźwiowych), 5) w przypadku wcześniejszego stosowania fluoru włączano pacjentki po odpowiednio długim okresie wymywania (3 mies. w przypadku terapii < 2mies., 5 lat w przypadku terapii > 2 mies.)		1) >2 złamania kręgow L1-L4 potwierdzone radiologicznie; 2) udokumentowana osteoporoza wtórna; 3) osteomalacja, poważna skolioza (>20°), choroba Paget'a, rozwijający się nowotwór, szpiczak mnogi, przerzuty do kości; 4) oczekiwana długość życia <2 lat; 5) niewydolność nerek (poziom kreatyniny >120 μ mol/l); 6) niewydolność wątroby (czas protrombinowy <70%); 7) przyjmowanie ≥ 160 g/d czystego alkoholu; 8) wcześniejsze stosowanie kalcytoniny, estrogenów, kortykosteroidów, steroidów anabolicznych, witaminy D w dawce >800 IU/d w okresie ostatnich 3 mies.; 9) wcześniejsze stosowanie fosforu, diuretyków tiazydowych lub wapnia w dawce >500 mg/d w okresie ostatniego miesiąca; 10) wcześniejsze stosowanie etydronianu lub pamidronianu przez okres >30 dni (włączano pacjentki po 3 miesięcznym okresie wymywania); 11) wcześniejsze stosowanie innych bisfosfonianów.	
Charakterystyka ^b	RS	PLC	
Liczba pacjentek	87	91	
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	65,6 (6,9)	66,7 (6,5)	
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	17,5 (8,3)	19,1 (7,7)	
BMI w kg/m ² [średnia \pm (SD)]	25,7 (3,1)	24,9 (3,1)	
Wcześniejsze złamania pozakręgowe (%)	bd	bd	
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych [średnia \pm (SD)]	2,9 (2,5)	2,9 (2,4)	
Wcześniejsze leczenie antyosteoporotyczne (% pacjentek)	59,8	60,4	
BMD w obrębie kręgow lędźwiowych [średnia \pm (SD)]	[g/cm ²]	0,70 (0,12)	0,69 (0,09)
	Wskaźnik T-score	-3,86 (1,21)	-3,97 (0,95)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia \pm (SD)]	[g/cm ²]	0,62 (0,10)	0,58 (0,09)
	Wskaźnik T-score	bd	bd
BMD w obrębie biodra [średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	bd	bd
Fracja kostna fosfatazy alkalicznej (μ g/l) [średnia \pm (SD)]		bd	bd
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [średnia \pm (SD)]		bd	bd
Różnice pomiędzy grupami	NIE		
Interwencja i komparator	RS (2 g/od po ^a)	PLC	
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie 500 mg wapnia i 800 IU witaminy D dziennie		

Okres leczenia (okres obserwacji)	2 lata	
Utrata z badania (% pacjentek)	bd	bd
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	13 – AE	15 – AE
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (metoda permutowanych bloków)	
Ukrycie kodu randomizacji	TAK	
Zaślepienie (rodzaj, opis metody)	TAK (podwójne, identyczne tabletki zawierające RS i PLC)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	TAK	
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) RS nad PLC	
Metoda analizy wyników	I-rzędowy PK: ITT – 12 mies. Skuteczność: ITT – 12 mies. Bezpieczeństwo: ITT	
Punkty końcowe: skuteczność	I-rzędowy PK: BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa II-rzędowe PK: Nowe złamania kręgowo, Złamania pozakręgowo, BMD w obrębie szyjki kości udowej, Markery obrotu kostnego (bALP, NTX, PTH, osteokalcyna), Poziom prokolagenu, Biopsja kości, Compliance.	
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	Zgony, Poszczególne działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Poziom wapnia we krwi i w moczu, Poziom strontu, Poziom 25-OH-VitD i 1,25-(OH) ₂ -VitD, Poziom kinazy kreatynowej.	
Przyczyny utraty z badania	Niejasne	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (31 ośrodków w 9 europejskich krajach)	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA	
Ocena w skali Jadad	4/5	
Sponsor badania	Servier	

a) w badaniu randomizowano pacjentki dodatkowo do grupy ranelinianu strontu w dawce 0,5 g/od lub 1 g/od; b) ITT.

TROPOS [6–11, 13]

Porównawcza ocena efektywności klinicznej ranelinianu strontu i placebo w odniesieniu do złamań pozakręgowych u kobiet z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
---------------------------	-----------------------------

1) kobiety w wieku ≥ 74 lub 70–73 lata z dodatkowym czynnikiem ryzyka złamania z powodu osteoporozy, takim jak historia złamania związanego z osteoporozą po menopauzie w wywiadzie osobistym lub rodzinnym, pobyt w domu opieki społecznej lub częste upadki (>4 w roku);
2) BMD szyjki kości udowej $\leq 0,60$ g/cm² co odpowiada wartości T-score $< -2,5$.

1) wcześniejsze napromieniowanie klatki piersiowej, jamy brzusznej lub miednicy (w okresie poprzednich 5 lat)
2) poważne zaburzenia wchłaniania lub inne poważne schorzenie układu pokarmowego;
3) ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
4) udokumentowana hiperkalciuria bez suplementacji wapnia;
5) znaczna nadczynność tarczycy lub choroba szkieletu, w tym osteoporoza wtórna;
6) nadczynność lub niedoczynność przytarczyc;
7) rozwój choroby Pageta w kręgosłupie, kości udowej lub miednicy;
8) złamania kręgów związane z ich przedmenopauzalną łamliwością;
9) pacjentki w trakcie terapii lub niedawne stosowanie terapii lekami mogącymi zaburzać metabolizm kostny (z wyjątkiem witaminy D lub wapnia), w tym bisfosfonianami (przyjmowanymi dłużej niż 14 dni w okresie ostatniego roku), ipriflawonem, estrogenami, antyestrogenami, progestagenami, steroidami anabolicznymi, kalcytoniną, kalcytirolelem, witaminą 1 α -D, solami fluorków (przyjmowanymi dłużej niż 1 mies. w okresie ostatnich 6 mies.) i wszelkimi innymi preparatami stosowanymi w leczeniu chorób kości będącymi obecnie w fazie badań klinicznych.

Charakterystyka ^a		RS	PLC
Liczba pacjentek		2479	2456
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]		76,7 (5,0)	76,8 (5,0)
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]		28,4 (7,3)	28,5 (7,5)
Liczba (%) pacjentek z co najmniej 1 przebyłym złamaniem pozakręgowym		975 (39,3)	929 (37,8)
Liczba (%) pacjentek z co najmniej 1 przebyłym złamaniem kręgu		716 (32,6)	750 (34,5)
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	0,797 (0,156)	0,797 (0,155)
	Wskaźnik T-score	-2,83 (1,63)	-2,84 (1,62)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia \pm (SD)]	[gm/cm ²]	0,552 (0,066)	0,553 (0,067)
	Wskaźnik T-score	-3,13 (0,59)	-3,13 (0,60)
Różnice pomiędzy grupami		NIE	
Interwencja i komparator	RS (2 g/od po)	PLC	
Terapia dodatkowa	Suplementacja wapnia stosowana w dawkach 500 mg lub 1000 mg w celu uzyskania dziennej podaży powyżej 1000 mg. Suplementacja witaminy D prowadzona codziennie w zależności od wyjściowych stężeń 25-hydroksywitaminy D (25[OH]D) w surowicy. Pacjentki przyjmowały 800 jm./d., gdy stężenie 25[OH]D w surowicy wynosiło 45 nmol/l oraz 400 jm./d., gdy stężenie wynosiło > 45 nmol/l.		
Uwagi	Wszystkie pacjentki początkowo włączono do fazy otwartej badania, stanowiącej część badania klinicznego, podczas której badano stężenie witaminy D i wapnia, a w razie potrzeby uzupełniano te składniki.		
Okres leczenia (okres obserwacji)	5 lat		
Wycofanie z badania (% pacjentek)	W 3 letnim o. obserwacji: 32,2% W 5 letnim o. obserwacji: 60,7%		
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	W 3 letnim o. obserwacji: 0,5% W 5 letnim o. obserwacji: 0,4%		
Metodyka			
Randomizacja (metoda)	TAK (brak opisu)		

Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) RS nad PLC
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy PK:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną złamań pozakręgowych po włączeniu do badania (3 mies. po rozpoczęciu leczenia))</p> <p><u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną oceną złamań pozakręgowych po włączeniu do badania (3 mies. po rozpoczęciu leczenia))</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> m_sITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku)</p>
Punkty końcowe: skuteczność	<p>I-rzędowy PK: Złamania poza kręgosłup</p> <p>II-rzędowe PK: Nowe złamania kręgosłupowe, Poważne pozakręgosłupowe złamania osteoporotyczne, Złamania pozakręgosłupowe z uwzględnieniem lokalizacji, BMD w obrębie szyjki kości udowej, BMD w obrębie biodra.</p>
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p>Zgony, Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Poziom PTH, Poziom wapnia i fosforu, Poziom 25-OH-VitD i 1,25-(OH)₂-VitD, Poziom kinazy keratynowej.</p>
Przyczyny utraty z badania	Pacjentki nie przyjęły żadnej dawki leku lub brak oceny występowania złamań pozakręgowych
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (75 ośrodków w Australii i Europie)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Servier

a) mITT.

3.1.2. Porównanie z kwasem alendronowym

Rizzoli 2010 [26, 27]

Ocena wpływu ranelinianu strontu w porównaniu do kwasu alendronowego na mikrostrukturę kości w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) kobiety w wieku ≥ 50 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym ≥ 5 lat; 3) BMD: $< -2,5$ w obrębie kręgosłupów lędźwiowych oraz szyjki kości udowej	1) BMI > 30 lub < 18 kg/m ² 2) stan zdrowia lub leczenie mające wpływ na metabolizm kostny (wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów przez > 1 rok, ranelinianu strontu lub glikokortykosteroidów lub kalcytoniny przez > 6 mies. lub hormonalna terapia zastępcza w okresie ostatnich 3 miesięcy) 3) choroby przełyku 4) ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
Charakterystyka ^a	<p style="text-align: center;">RS</p> <p style="text-align: center;">ALN</p>

Liczba pacjentów	44	44
Wiek w latach [średnia ± (SD)]	63,7 (7,3)	63,8 (7,6)
Czas od menopauzy w latach [średnia]	bd	bd
BMI w kg/m ² [średnia ± (SD)]	23,1 (3,3)	22,6 (2,7)
Wcześniejsze złamania pozakręgowie (% pacjentów)	bd	bd
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych (% pacjentów)		
BMD w obrębie kręgow łędźwiowych [Średnia ± (SD)]	[g/cm ²] 0,759 (0,093)	0,745 (0,097)
	Wskaźnik T-score -2,6 (0,8)	-2,7 (0,8)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [Średnia ± (SD)]	[g/cm ²] 0,625 (0,110)	0,614 (0,103)
	Wskaźnik T-score -1,9 (0,9)	-2,0 (0,7)
BMD w obrębie biodra [Średnia ± (SD)]	[gm/cm ²] bd	bd
	Wskaźnik T-score bd	bd
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (U/l) [średnia ± (SD)]	bd	bd
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ngl/ml) [mediana]	bd	bd
Różnice pomiędzy grupami	NIE	
Interwencja i komparator	RS (2 g po od)	ALN 70 (mg/tydz.)
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie w porze wieczornej 500 mg wapnia i 400 IU witaminy D <i>dziennie</i>	
Uwagi	x	
Okres leczenia (okres obserwacji)	2 lata	
Utrata z badania (% pacjentów)	35	36
Przerwanie leczenia (% pacjentów)	bd	bd
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (bd)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne	
Zaprojektowane w celu wykazania	Niejasne	
Metoda analizy wyników	I-rzędowy punkt końcowy: mITT Skuteczność: mITT Bezpieczeństwo: ITT(pacjentki, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku)	

	I-rzędowy PK: Parametry HR-pQCT
Punkty końcowe: skuteczność	II-rzędowe PK: BMD w obrębie szyjki kości udowej, BMD w obrębie biodra, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, Markery obrotu kostnego (bALP, CTX), Poziom kinazy CPK.
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.
Przyczyny utraty z badania	AE, złamanie protokołu, przyczyny niemedyce, utrata z okresu obserwacji
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Francja, Niemcy, Szwajcaria)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	4/5
Sponsor badania	Servier

a) PP.

3.2. Badania dotyczące denosumabu

3.2.1. Porównanie z placebo

FREEDOM [19]		
Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu i placebo w odniesieniu do ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku 60–90 lat; 2) wskaźnik T < -2,5 dla kręgów lędźwiowych lub kości udowej.	1) inne schorzenia wpływające na metabolizm wapnia; 2) wcześniejsze stosowanie doustnych bisfosfonianów >3 la (w przypadku krótszego okresu włączano pacjentki po rocznym okresie wymywania); 3) wcześniejsze stosowanie dożylnych bisfosfonianów, fluoru lub strontu w okresie ostatnich 5 lat; 4) wcześniejsze stosowanie parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, HTZ, SERM, tibolonu, kalcytoniny lub kalcytriolu w okresie ostatnich 6 tygodni; 5) wskaźnik T < -4,0 dla kręgów lędźwiowych lub kości udowej 6) wcześniejsze poważne lub >2 umiarkowane złamania kręgosłupa; 7) poziom 25-hydroxywitaminy D < 12 ng/ml.	
Charakterystyka ^c	DENO	PLC
Liczba pacjentek	3902	3906
Wiek w latach [średnia ± (SD)]	72,3 (5,2)	72,3 (5,2)
Czas od menopauzy w latach	bd	bd
BMI w kg/m ² [średnia ± (SD)]	26,0 (4,1)	26,0 (4,2)
Odsetek palących (%)	bd	bd
Wcześniejsze złamania pozakręgowie (%)	bd	bd

Wcześniejsze złamania kręgowie (% pacjentek)	23,8 ^a	23,4 ^b	
BMD w obrębie kręgow łędźwiowych [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-2,82 (0,70)	-2,84 (0,69)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-2,15 (0,72)	-2,17 (0,71)
BMD w obrębie biodra [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-1,89 (0,81)	-1,91 (0,81)
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia ± (SD)]	bd	bd	
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [mediana ± (Q1; Q2)]	bd	bd	
Różnice pomiędzy grupami	NIE		
Interwencja i komparator	DENO (60 mg/q6m sc)	PLC	
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie co najmniej 1000 mg wapnia/dobę oraz różne dawki witaminy D w zależności od poziomu 25-hydroxywitaminy.		
Uwagi	Przeprowadzono stratyfikację ze względu na wiek pacjentek. Jeśli w trakcie okresu obserwacji BMD dla kości udowej spadło o 7%, o 10% w czasie badania lub jeśli wskaźnik T spadł poniżej -4,0 to pacjentce zalecano przerwanie udziału w badaniu i rozpoczęcie alternatywnej terapii. Z badania zostało wykluczonych 60 pacjentek z 1 ośrodka, którego udział w badaniu został wycofany ze względu na zgodność procedur z protokołem i wiarygodność danych.		
Okres leczenia (okres obserwacji)	3 lata		
Utrata z badania (% pacjentek)	60		
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	17		
Metodyka			
Randomizacja (metoda)	TAK (bd)		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)		
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne		
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) DENO nad PLC		
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy</u>: mITT (pacjentki, które miały przynajmniej 1 ocenę radiologiczną w okresie obserwacji)</p> <p><u>Skuteczność</u>: mITT (pacjentki, które miały przynajmniej 1 ocenę radiologiczną w okresie obserwacji – dla oceny złamań kręgowych, w przypadku oceny BMD włączono pacjentki, które miały co najmniej jedną ocenę BMD po rozpoczęciu leczenia)</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku)</p>		

	I-rzędowy PK: Nowe złamania kręgowo
Punkty końcowe: skuteczność	II-rzędowe PK: Czas do pierwszego złamania pozakręgowego, Czas do pierwszego złamania w obrębie biodra, Nowe kliniczne złamania kręgowo, Wielokrotne złamania kręgowo, Złamania pozakręgowo, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, BMD w obrębie biodra, Markery obrotu kostnego (PINP, CTX), Compliance.
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	Zgony, Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Poziom wapnia.
Przyczyny utraty z badania	niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Amgen

a) dla 2,8 % pacjentek brakowało danych lub były one nieczytelne; b) dla 3,5 % pacjentek brakowało danych lub były one nieczytelne; c)ITT

McClung 2006

Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu i placebo u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku do 80 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym; 3) BMD: $-4,0 < T < -1,8$ dla kręgów lędźwiowych lub $-3,5 < T < -1,8$ dla szyjki kości udowej lub w obrębie kości udowej.	1) wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów w okresie ostatniego roku; 2) wcześniejsze stosowanie fluoru w okresie ostatnich 2 lat; 3) wcześniejsze stosowanie tibolonu, parathormonu lub jego pochodnych, glikokortykoidów (ekwiwalent >5 mg prednizonu w okresie dłuższym niż 10 dni), wziewnych glikokortykoidów ($> 2000 \mu\text{g/d}$ przez okres >10 dni), steroidów anabolicznych lub testosteronu w okresie ostatnich 6 mies., estrogenów, SERM, kalcytoniny, lub kalcytriolu w okresie ostatnich 3 mies.; 4) nadczynność lub niedoczynność tarczycy i przytarczyc; 5) hipokalcemia; 6) reumatoidalne zapalenie stawów; 7) choroba Pageta; 8) osteomalacja; 9) klirens kreatyniny <35 ml/min.; 10) zespół złego wchłaniania; 11) wcześniejsze złamania kości długich w okresie ostatnich 6 mies.; 12) >1 złamanie kręgowo pierwszego stopnia; 13) wcześniejsze złamania osteoporotyczne w okresie ostatnich 2 lat; 14) brak możliwości pomiaru BMD.	
Charakterystyka	DENO	PLC
Liczba pacjentek	47	46
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	63,1 (8,1)	63,7 (9,1)
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	15,7 (10,5)	13,8 (10,4)
BMI w kg/m^2 [średnia \pm (SD)]	27,8 (5,8)	25,9 (4,3)

Odsetek palących (%)	bd	bd	
Wcześniejsze złamania pozakręgowo (%)	bd	bd	
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych, (% pacjentek)pacjentek	bd	bd	
BMD w obrębie kręgow łędźwiowych [średnia ± (SD)]	Średnia [gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-2,2 (0,7)	-2,2 (0,7)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-1,9 (0,7)	-1,9 (0,6)
BMD w obrębie biodra [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-1,4 (0,7)	-1,4 (0,7)
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (µg/l) [średnia ± (SD)]	12,8 (9,0)	11,9 (6,0)	
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [średnia ± (SD)]	0,64 (0,27)	0,68 (0,25)	
Różnice pomiędzy grupami	NIE		
Interwencja i komparator	DENO (60 mg/q6m sc ^a)	PLC	
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie 1000 mg wapnia 400 IU witaminy D dziennie		
Uwagi	Przeprowadzono stratyfikację ze względu na ośrodek.		
Okres leczenia (okres obserwacji)	2 lata		
Utrata z badania (% pacjentek)	bd	bd	
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	10 – 1 rok	9 – 1 rok	
Metodyka			
Randomizacja (metoda)	TAK (metoda permutowanych bloków w obrębie warstw)		
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne		
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)		
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne		
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) DENO nad PLC		
Metoda analizy wyników	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> mITT (pacjentki, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar w okresie obserwacji) <u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar w okresie obserwacji) <u>Bezpieczeństwo:</u> ITT		

Punkty końcowe: skuteczność	BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, BMD w obrębie biodra, BMD w szyjce kości udowej, Markery obrotu kostnego (poziom C-telopeptydu w osoczu i N-telopeptydu w moczu) Poziom fosfatazy alkalicznej Poziom przeciwciał przeciw denosumabowi
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	Działania niepożądane
Przyczyny utraty z badania	niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (29 ośrodków w USA)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor	Amgen

Seeman 2010

Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu, kwasu alendronowego i placebo w odniesieniu do wpływu na mikrostrukturę kości ramieniowej i piszczelowej u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku 50–70 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym; 3) zdolne do chodzenia, 4) w dobrym zdrowiu, 5) BMD: $-3,0 < T < -2,0$ dla kręgów lędźwiowych kości udowej, potwierdzony DXA.	1) złamania niskoenergetyczne po 50. roku życia; 2) umiarkowane lub poważne złamanie kręgowe w ocenie półilościowej; 3) niedobór witaminy D (stężenie 25-hydroxywitaminy w surowicy <12 ng/ml); 4) inne schorzenia wpływające na metabolizm kości; 5) przeciwwskazania do terapii kwasem alendronowym; 6) wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów dożylnych, fluoru (z wyjątkiem wskazań stomatologicznych), ranelinianu strontu; 7) wcześniejsze stosowanie doustnych bisfosfonianów przez okres ponad 3 mies., przez >1 mies. w okresie ostatniego roku lub stosowanie doustnych bisfosfonianów w okresie ostatnich 3 miesięcy; 8) wcześniejsze stosowanie parathormonu lub jego pochodnych w okresie ostatniego roku; 9) wcześniejsze stosowanie leków wpływających na obrót kostny lub gęstość kości w okresie ostatnich 3 mies.	
Charakterystyka ^b	DENO	PLC
Liczba pacjentek	83	82
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	60,3 (5,9)	60,8 (5,2)
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	13,6 (7,6)	12,8 (6,2)
BMI [średnia \pm (SD)]	bd	bd
Odsetek palących (%)	bd	bd
Wcześniejsze złamania pozakręgowe (%)	bd	bd
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych (% pacjentek)	bd	bd
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [gm/cm ²]	bd	bd

[średnia ± (SD)]	Wskaźnik T-score	-2,4 (0,4)	-2,4 (0,3)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	bd	bd
BMD w obrębie biodra [średnia ± (SD)]	[gm/cm ²]	bd	bd
	Wskaźnik T-score	-1,4 (0,8)	-1,1 (0,7)
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (µg/l) [średnia ± (SD)]		bd	bd
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [średnia ± (SD)]		bd	bd
Różnice pomiędzy grupami	NIE		
Interwencja i komparator	DENO (60 mg/q6m sc ⁸)	PLC	
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie >500 mg wapnia/d oraz różne dawki witaminy D w zależności od poziomu 25-hydroxywitaminy.		
Uwagi	bd		
Okres leczenia (okres obserwacji)	1 rok		
Utrata z badania (% pacjentek)	6	4	
Przerwanie leczenia (% pacjentek)	11	10	
Metodyka			
Randomizacja (metoda)	TAK (centralny interaktywny system głosowy)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK		
Zaślepienie (rodzaj, opis metody)	TAK (podwójne, z maskowaniem)		
Zaślepienie osób oceniających wyniki	TAK		
Zaprojektowane w celu wykazania	przewagi		
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy pk</u>: mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar w okresie obserwacji)</p> <p><u>Skuteczność</u>: mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar w okresie obserwacji)</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku)</p>		
Punkty końcowe: skuteczność	<p>Zmiana struktury kości ramiennej i piszczelowej, Całkowite objętościowe BMD, Objętościowe BMD warstwy korowej oraz beleczkowej kości promieniowej, Grubość warstwy korowej kości promieniowej, Liczba beleczek w kości promieniowej, PMI w kości ramiennej, Markery obrotu kostnego (CTX, PINP).</p>		

Punkty końcowe: bezpieczeństwo	Zgony, Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Działania niepożądane związane z leczeniem, Wycofanie z badania ogółem, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Poziom wapnia, fosforu i ALP.
Przyczyny utraty z badania	TAK
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (9 ośrodków w Argentynie, Australii, Kanadzie, Francji i USA)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	Amgen

a) w badaniu randomizowano pacjentki dodatkowo do grupy kwasu alendronowego (70 mg/tydzień po); b) ITT.

Nakamura 2012

Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu i placebo u japońskich kobiet z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1) kobiety w wieku <80 lat; 2) T score w odcinku lędźwiowym pomiędzy -2,5 a -4,0 lub T score w biodrze lub w kości udowej pomiędzy -2,5 a -3,5.	1) pacjentki stosujące w okresie ostatniego roku doustne bisfosfoniany, parathormon lub jego pochodne, a także leczone w okresie ostatnich 3 mies. selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych, kalcytoninę, kalcytriol, maksacalcitol, falekalcytriol, alfakalcidol; 2) hipokalcemia; 3) obecność >2 umiarkowanych złamań kręgowych(2 stopień w skali Genanta) lub złamanie kręgowych w stopniu ciężkim (3 stopień w skali Genanta)		
Charakterystyka ^a	DENO	PLC	
Liczba pacjentek	54	55	
Wiek w latach [średnia ± (SD)]	65,1 (6,3)	64,6 (7,0)	
Czas od menopauzy w latach [średnia ± (SD)]	15,6 (6,6)	15,6 (7,5)	
Liczba (%) pacjentek z co najmniej 1 przebyłym złamaniem pozakręgowym	bd	bd	
Liczba (%) pacjentek z co najmniej 1 przebyłym złamaniem kręgu	7 (13,0)	7 (12,7)	
BMD w obrębie kręgow lędźwiowych [średnia ± (SD)]	Pomiar [gm/cm ²]	0,642 (0,051)	0,652 (0,040)
	Wskaźnik T-score	-3,10 (0,44)	-3,02 (0,34)
BMD w obrębie biodra [średnia ± (SD)]	Pomiar [gm/cm ²]	0,637 (0,070)	0,674 (0,070)
	Wskaźnik T-score	-2,06 (0,63)	-1,72 (0,64)
Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (µg/l) [średnia ± (SD)]	14,14 (5,18)	13,61 (4,92)	
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [średnia ± (SD)]	0,52 (0,20)	0,50 (0,22)	

Różnice pomiędzy grupami	NIE	
Interwencja i komparator	RS (2 g/od po)	PLC
Terapia dodatkowa	Suplementacja wapnia w dawce ≥ 600 mg oraz witaminy D w dawce 400 IU przez cały okres badania.	
Uwagi	x	
Okres leczenia (okres obserwacji)	12 mies.	
Wycofanie z badania (% pacjentek)	5,4%	7,4%
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (brak opisu)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne	
Zaprojektowane w celu wykazania	Wyższości terapeutycznej (<i>superiority</i>) DENO nad PLC	
Metoda analizy wyników	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy</u>: mITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono pomiar BMI na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar w trakcie leczenia)</p> <p><u>Skuteczność</u>: mITT</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: mITT</p>	
Punkty końcowe: skuteczność	<p>I-rzędowy PK: BMD w odc. lędźwiowym</p> <p>II-rzędowe PK: Nowe złamania kręgowce, Markery obrotu kostnego</p>	
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p>Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Poziom wapnia związanego z albuminami (w surowicy)</p>	
Przyczyny utraty z badania	bd	
Lokalizacja badania	bd (Japonia)	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA	
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	Amgen	

3.2.2. Porównanie z kwasem alendronowym

STAND [28]		
Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu i kwasu alendronowego u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) kobiety w wieku ≥ 55 lat; 2) w okresie pomenopauzalnym; 3) zdolne do chodzenia; 4) BMD: $-4,0 \leq T \leq -2,0$ dla kręgów lędźwiowych lub dla kości udowej; 5) wcześniejsza terapia kwasem alendronowym w dawce 70 mg/tydzień ≥ 6 mies.	1) nadczynność lub niedoczynność tarczycy lub przytarczyc; 2) podwyższony poziom transaminaz; 3) istotne zaburzenia funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny $< 35,0$ ml/min); 4) hiper lub hipokalcemia; 5) poziom 25-hydroxywitaminy D < 20 ng/ml; 6) inne schorzenia wpływające na metabolizm wapnia; 7) inne zaburzenia metabolizmu kości mogące wpływać na interpretację wyników; 8) przeciwwskazania do terapii alendronieniem lub jego nietolerancja; 9) wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów innych niż kwas alendronowy, parathormonu lub jego pochodnych w okresie ostatniego roku, fluoru (z wyjątkiem wskaźników stomatologicznych), ranelinianu strontu, SERM, steroidów anabolicznych, HTZ, kalcytoniny, kalcytriolu lub innych pochodnych witaminy D w okresie ostatnich 3 miesięcy; 10) niemożliwa ocena DXA.	
Charakterystyka ^b	DENO	ALN
Liczba pacjentów	253	251
Wiek w latach [średnia \pm (SD)]	66,9 (7,8)	68,2 (7,7)
Czas od menopauzy w latach [średnia \pm (SD)]	18,8 (9,2)	19,9 (9,9)
BMI w kg/m^2 [średnia \pm (SD)]	24,2 (3,8)	24,7 (4,0)
Odsetek palących (%)	bd	bd
Wcześniejsze złamania pozakręgowe (%)		
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych (% pacjentów)	53 ^a	47 ^a
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [średnia \pm (SD)]	[gm/cm^2]	[gm/cm^2]
	bd	bd
Wskaźnik T-score	-2,64 (0,75)	-2,62 (0,79)
BMD w obrębie szyjki kości udowej [średnia \pm (SD)]	[gm/cm^2]	[gm/cm^2]
	bd	bd
Wskaźnik T-score	bd	bd
BMD w obrębie biodra [średnia \pm (SD)]	[gm/cm^2]	[gm/cm^2]
	bd	bd
Wskaźnik T-score	-1,79 (0,82)	-1,81 (0,74)
Fracja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia \pm (SD)]	bd	bd
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (ng/ml) [mediana \pm (Q1; Q2)]	0,19 (0,13; 0,29)	0,21 (0,13; 0,32)
Różnice pomiędzy grupami	NIE	
Interwencja i komparator	DENO (60 mg/Q 6 m sc)	ALN (70 mg/tydzień)

Leki, dawkowanie	70 mg/tydzień przez okres 1 mies. <i>po</i> (faza <i>run-in</i>)	przez okres 1 mies. <i>po</i> (faza <i>run-in</i>) 70 mg/Q 7 d <i>po</i>
Terapia dodatkowa	Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie 1000 mg wapnia i 400 IU witaminy D <i>od</i> .	
Uwagi	Przeprowadzono stratyfikację ze względu na długość terapii kwasem alendronowym przed rozpoczęciem fazy zaślepionej.	
Okres leczenia (okres obserwacji)	1 rok	
Utrata z badania (% pacjentów)	0	1
Przerwanie leczenia (% pacjentów)	10	10
Metodyka		
Randomizacja (metoda)	TAK (metoda permutowanych bloków)	
Ukrycie kodu randomizacji	Kod randomizacji przygotowany przez sponsora przed rozpoczęciem badania	
Zaślepienie (rodzaj)	TAK (podwójne)	
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne	
Zaprojektowane w celu wykazania	Nie niższej skuteczności (<i>non-inferiority</i>)	
Metoda analizy wyników	<p style="text-align: center;"><u>I-rzędowy PK:</u> mITT; <u>Skuteczność:</u> mITT (pacjentki, u których wykonano pomiar wartości początkowych oraz przynajmniej 1 pomiar w okresie obserwacji) <u>Bezpieczeństwo:</u> ITT (pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku były analizowane zgodnie z otrzymanym leczeniem)</p>	
Punkty końcowe: skuteczność	<p style="text-align: center;">I-rzędowy PK: BMD w obrębie biodra</p> <p style="text-align: center;">II-rzędowe PK: BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, BMD w obrębie szyjki kości udowej, Markery obrotu kostnego (CTX, PINP).</p>	
Punkty końcowe: bezpieczeństwo	<p style="text-align: center;">Zgony, Działania niepożądane, Ciężkie działania niepożądane, Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, Złamania kliniczne, Poziom wapnia.</p>	
Przyczyny utraty z badania	AE, wycofanie zgody na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, zgon	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIA	
Ocena w skali Jadad	5/5	
Sponsor badania	Amgen	

a) złamania osteoporotyczne kręgowo i pozakręgowo; b) ITT.

4. DEFINICJE PRZECIWWSKAZAŃ DO STOSOWANIA DOUSTNYCH BISFOSFONIANÓW I NIEPOWODZENIA LECZENIA

Tabela 9.

Definicje przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów i niepowodzenia leczenia na podstawie odnalezionych wytycznych leczenia osteoporozy oraz stanowisk agencji HTA

Kategoria	Źródło	Definicja
Przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów	Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie 2011	Organiczne zmiany przełyku i czynnościowe zaburzenia połykania, niezdolność do utrzymania pozycji pionowej przez 30 min, nadwrażliwość na lek, wiek rozrodczy, niewydolność nerek
	Wytyczne NICE	Ciągłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe, występujące pomimo prawidłowego podawania leku i wymagające przerwania leczenia
	Rekomendacja AOTM dla denosumabu	Przepuklina rozworu przełykowego przepony, reflowowe zapalenie przełyku, czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez 0,5–1 godz., niewydolność nerek, hipokalcemia
	Rekomendacja NICE dla denosumabu	Działania niepożądane, trudności w połykaniu lub niemożność przestrzegania zaleceń odnośnie stosowania leku
	Rekomendacja CADTH dla denosumabu	Nadwrażliwość na lek, nieprawidłowości strukturalne lub achalazja przełyku
	Rekomendacja SMC dla denosumabu	Nietolerancja lub niemożność przestrzegania zaleceń odnośnie stosowania leku
Niepowodzenie leczenia bisfosfonianami	Wytyczne NICE	Złamanie niskoenergetyczne występujące pomimo właściwej adherencji pacjentki w okresie rocznej terapii i udokumentowany spadek BMD poniżej wartości sprzed rozpoczęcia leczenia
	Rekomendacja AOTM dla denosumabu	Wystąpienie kolejnego złamania niskoenergetycznego, pomimo rocznego leczenia zgodnego z zaleceniami lub obniżenie BMD o określoną wielkość poniżej poziomu wyjściowego

5. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH I KWESTIONARIUSZE

5.1. Definicje poszczególnych rodzajów złamań

Tabela 10.
Definicje złamań w badaniach dla porównani ranelinianu strontu z placebo

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Nowe złamania kręgowce	Liu 2008	Potwierdzone radiologicznie; nowe lub pogorszenie istniejących złamań kręgowych
	SOTI	Potwierdzone radiologicznie; oceniane za pomocą metody półilościowej (zmniejszenie wysokości kręgu o $\geq 20\%$ w stosunku do pomiaru w <i>baseline</i>) oraz ilościowej (zmniejszenie wysokości kręgu o $\geq 15\%/3$ mm w stosunku do pomiaru w <i>baseline</i>)
	STRATOS	Potwierdzone radiologicznie; zmniejszenie wysokości kręgu o $\geq 20\%$
	TROPOS	Potwierdzone radiologicznie; oceniane za pomocą wizualnej metody półilościowej (metoda Genant'a)
Kliniczne (objawowe) złamania kręgowce	SOTI	Nowe lub pogorszenie istniejących z towarzyszącym bólem pleców i/lub zmniejszeniem wzrostu o ≥ 1 cm
Wielokrotne złamania kręgowce	SOTI	>1 złamanie kręgowce
Złamania pozakręgowce	SOTI	Potwierdzone radiologicznie lub na podstawie dokumentacji szpitalnej
	STRATOS	Raportowane jako AE
	TROPOS	Potwierdzone radiologicznie lub na podstawie dokumentacji szpitalnej lub oddziałów ratunkowych
Poważne złamania osteoporotyczne	TROPOS	Złamania biodra, nadgarstka, miednicy i kości krzyżowej, żeber/ mostka obojczyka lub k. ramiennej.

Tabela 11.
Definicje złamań w badaniach dla porównani denosumabu z placebo

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Nowe złamania kręgowce	FREEDOM	Mierzone za pomocą metody półilościowej. Definiowanie jako zmniejszenie wysokości kręgu o co najmniej 20% w stosunku do wartości początkowej.
Nowe, kliniczne złamania kręgowce		Złamania kliniczne (objawowe) zostały potwierdzone radiograficznie
Wielokrotne złamania kręgowce		Mierzone za pomocą metody półilościowej., Definiowanie jako zmniejszenie wysokości kręgu o co najmniej 20% w stosunku do wartości początkowej.
Złamania pozakręgowce		Złamania pozakręgowce, z wykluczeniem złamań: na skutek urazu, palucha, kości twarzy, palców, czaszki, żuchwy oraz kości śródreżca.

5.2. Skale oceniające jakość życia w analizowanych badaniach

Tabela 12.
Skale oceniające jakość życia w analizowanych badaniach

Skała do oceny QOL	Badanie	Ref. do skali	Interpretacja wyników
SF-36	SOTI	[229, 230]	Wyższy wynik oznacza większe zadowolenie pacjenta
QUALIOST		[230]	Wyższy wynik oznacza mniejsze zadowolenie pacjenta
OPAQ-SV	FREEDOM	[231]	Wyższy wynik oznacza większe zadowolenie pacjenta

Tabela 13.
Kwestionariusz skali QUALIOST

Obszar	Liczba pytań
Sprawność fizyczna	10
Stan emocjonalny	13

Maksymalny możliwy wynik: 100 punktów oznacza najgorszą możliwą jakość życia.

Tabela 14.
Kwestionariusz skali SF-36

Obszar	Domena	Liczba pytań
Sprawność fizyczna	Funkcjonowanie fizyczne	1
	Ograniczenie w pełnieniu ról	1
	Dolegliwości bólowe	2
	Ogólne poczucie zdrowia	2
Stan emocjonalny	Witalność	1
	Funkcjonowanie społeczne	2
	Ograniczenie ról spowodowane problemami emocjonalnymi	1
	Poczucie zdrowia psychicznego	5

Tabela 15.
Kwestionariusz skali OPAQ-SV

Obszar	Domena	Liczba pytań
Sprawność fizyczna	Chodzenie/schylanie się	7
	Przenoszenie	4
	Codzienna aktywność	8
Stan emocjonalny	Obawa przed upadkiem	5
	Wizerunek własnego ciała	3
	Niezależność	3
Ból pleców	x	4

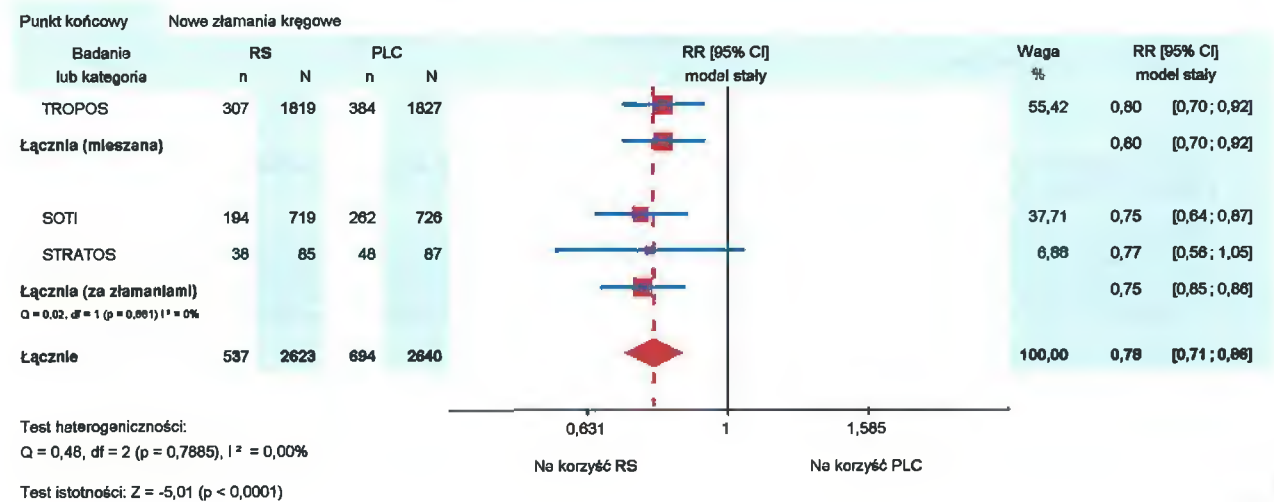
6. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

6.1. Wykresy metaanaliz

6.1.1. Porównanie RS vs PLC

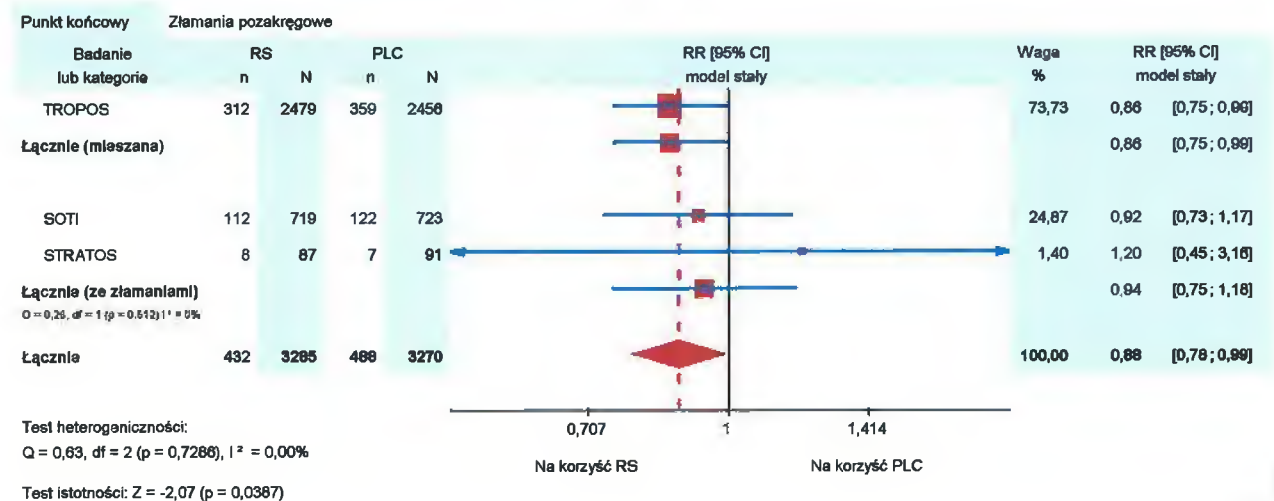
Wykres 1.

Ryzyko względne wystąpienia nowych złamań kręgowych dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną - wynik metaanalizy

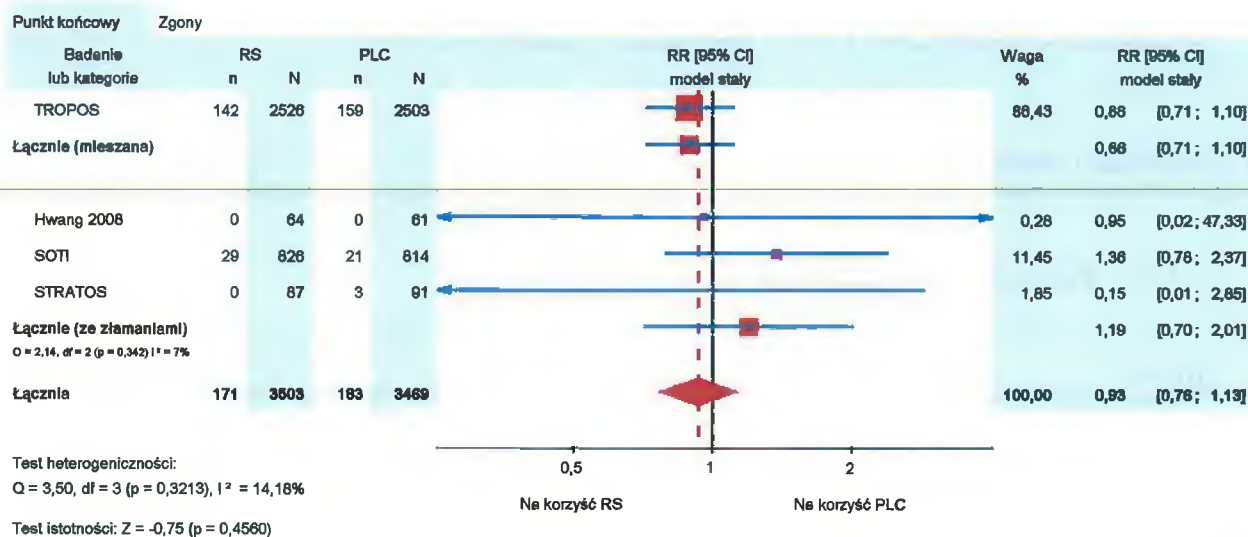


Wykres 2.

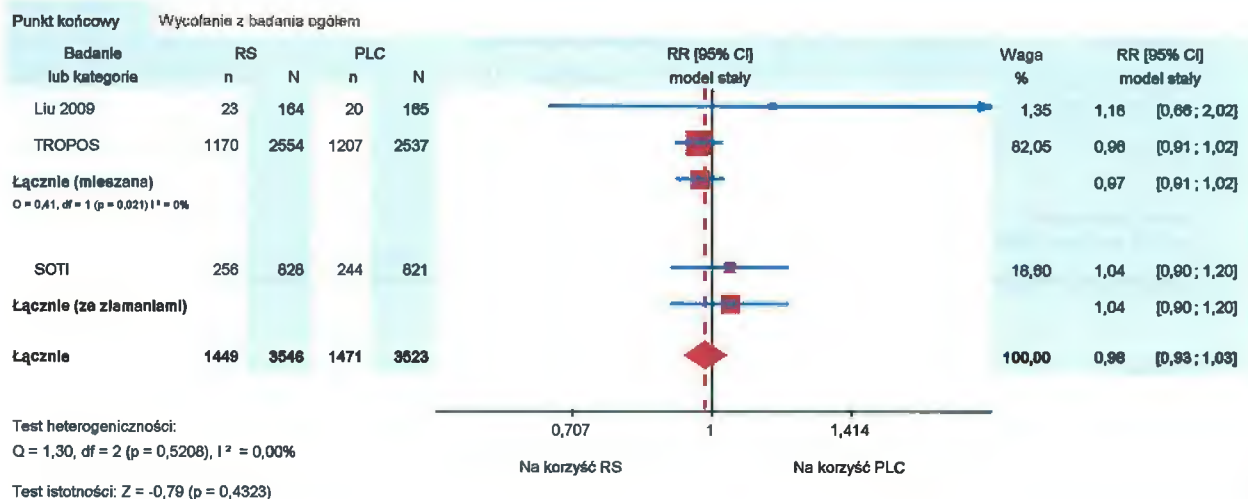
Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną - wynik metaanalizy



Wykres 3.
Ryzyko zgonu dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

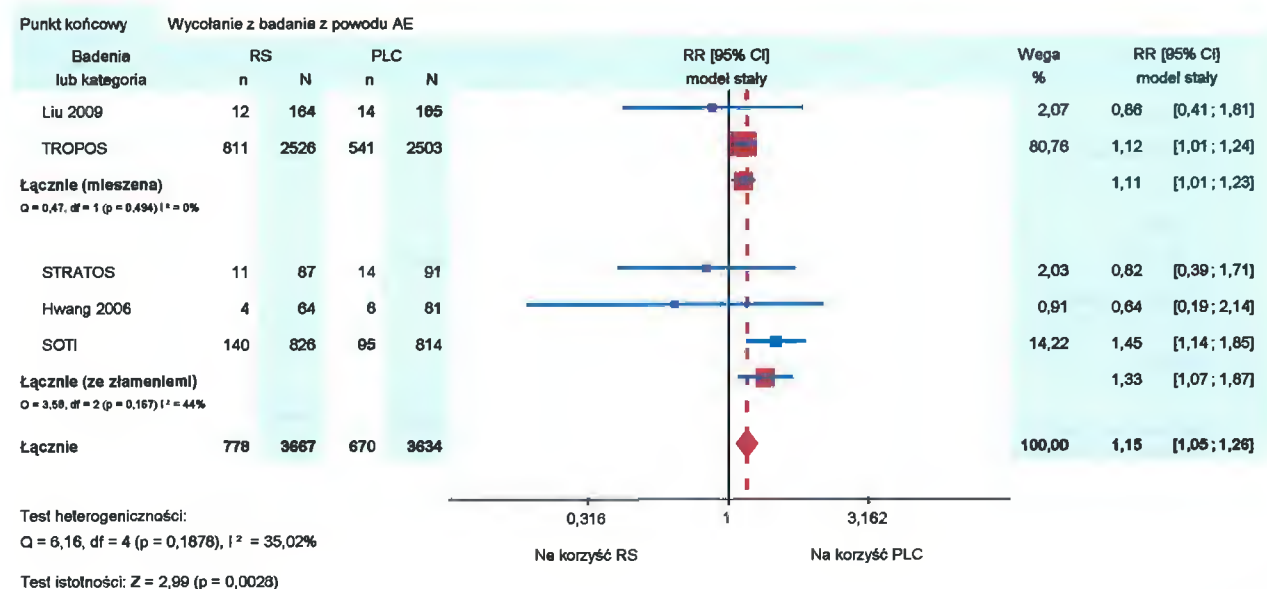


Wykres 4.
Ryzyko względne wycofania z badania ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



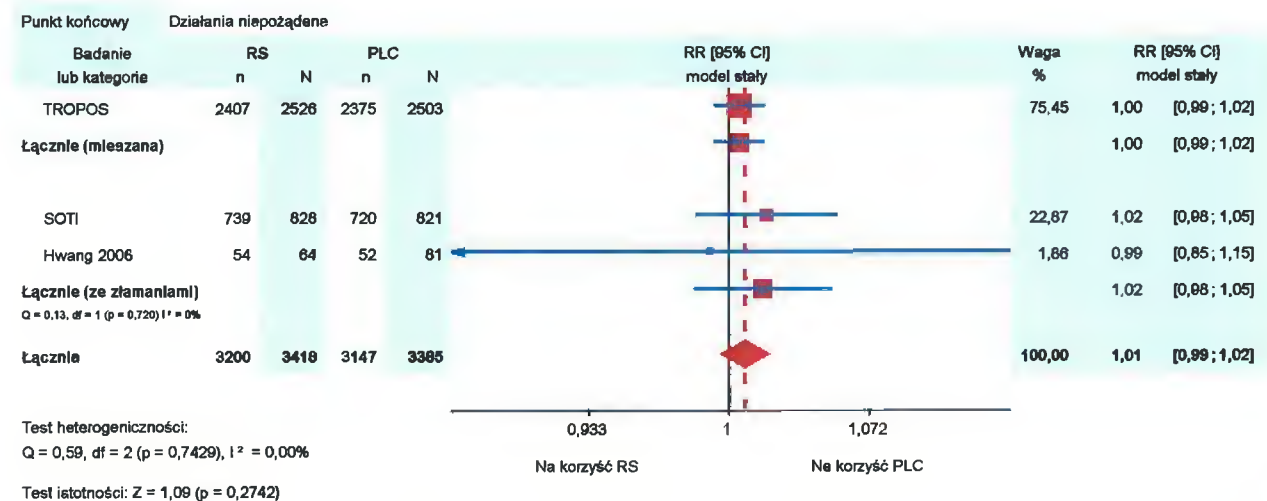
Wykres 5.

Ryzyko względne wycofania z badania z powodu AE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



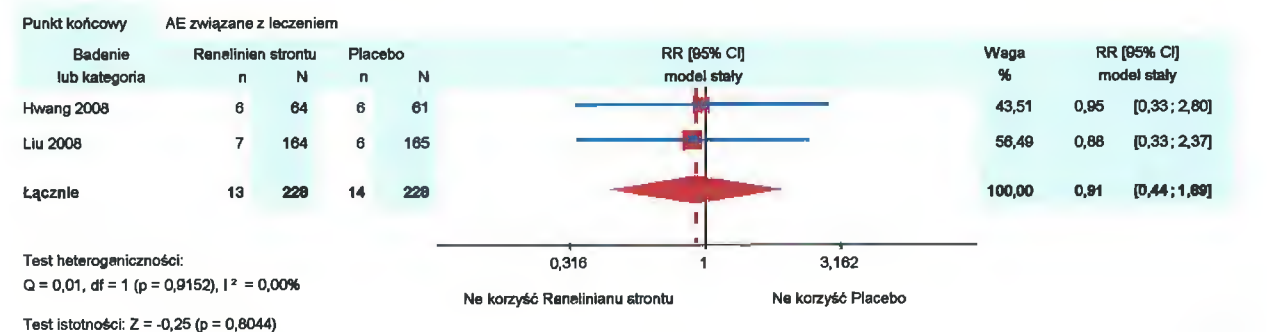
Wykres 6.

Ryzyko względne dla występowania AE ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

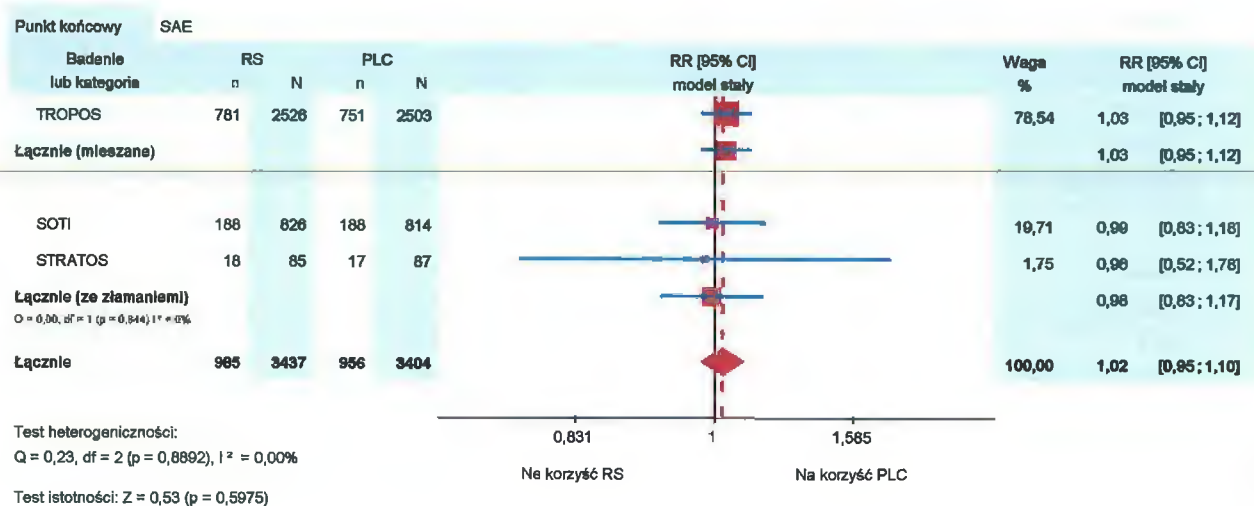


Wykres 7.

Ryzyko względne dla występowania AE związanych z leczeniem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

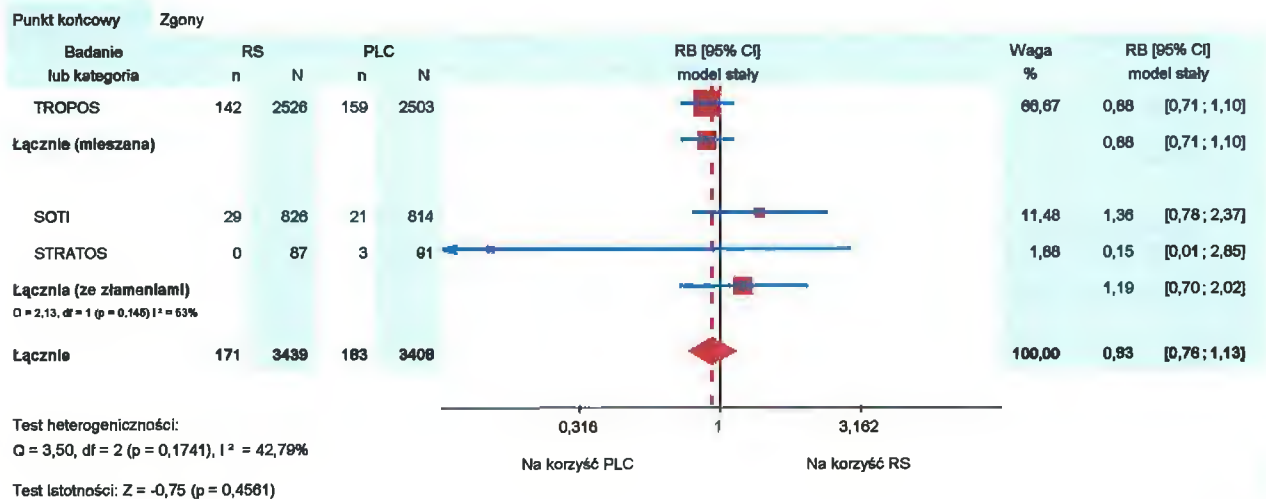


Wykres 8.
Ryzyko względne występowania SAE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



Wykres 9.

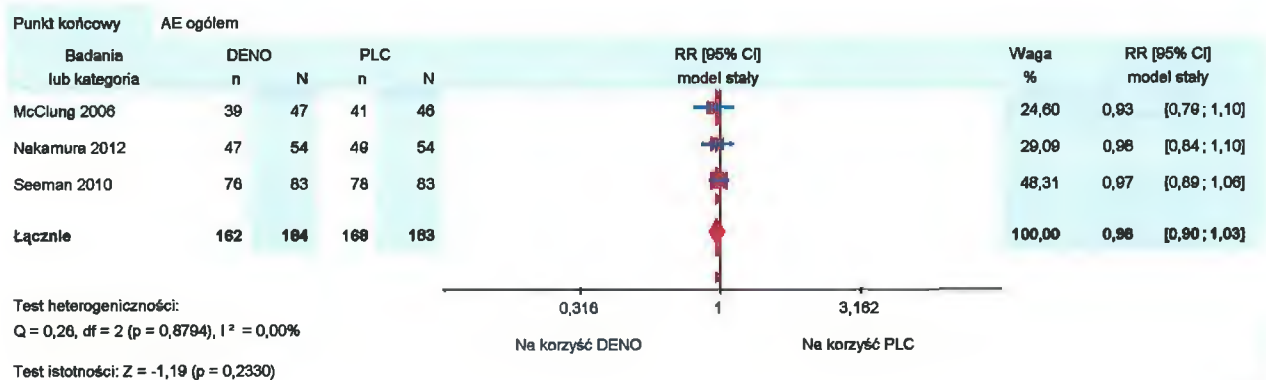
Ryzyko względne występowania zgonu dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



6.1.2. Porównanie DENO vs PLC

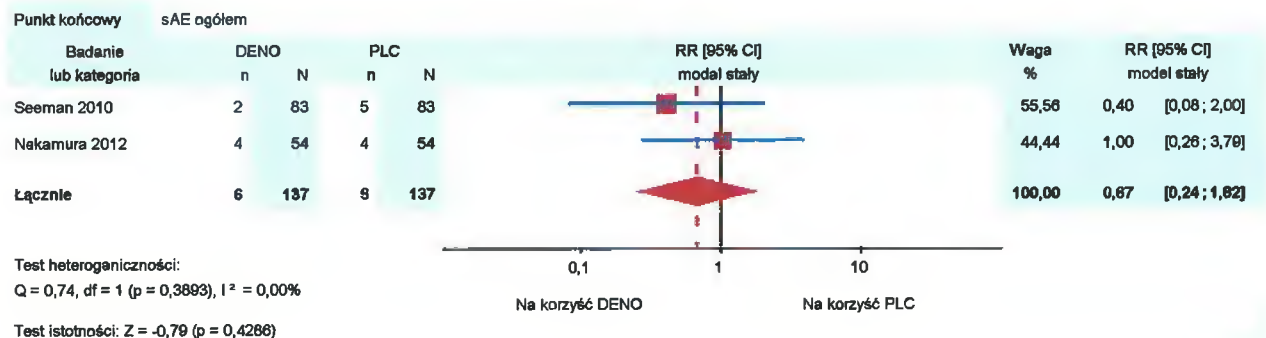
Wykres 10.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

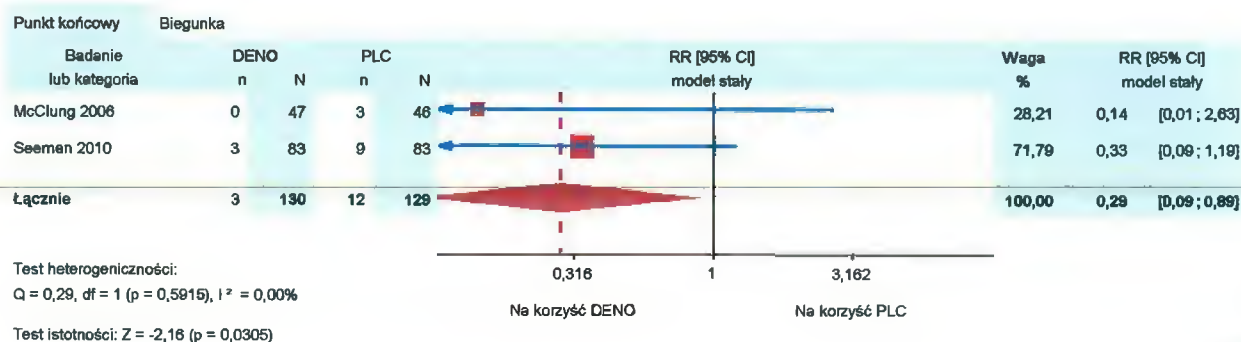


Wykres 11.

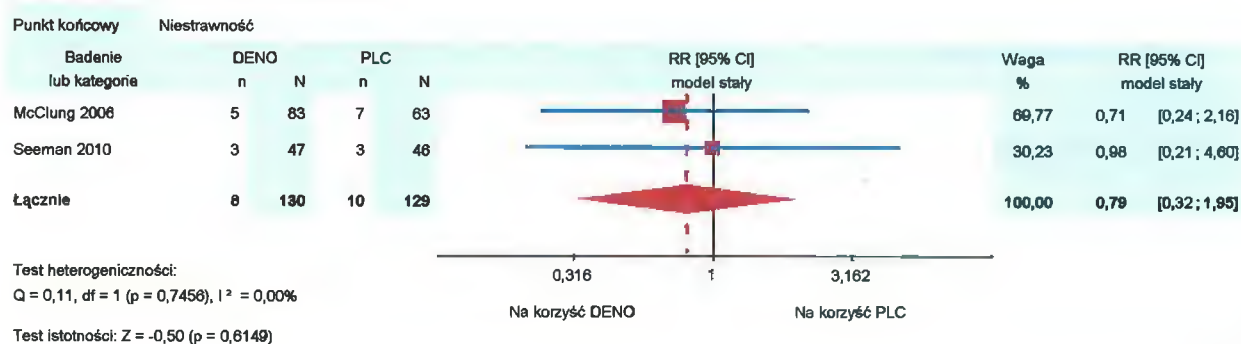
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



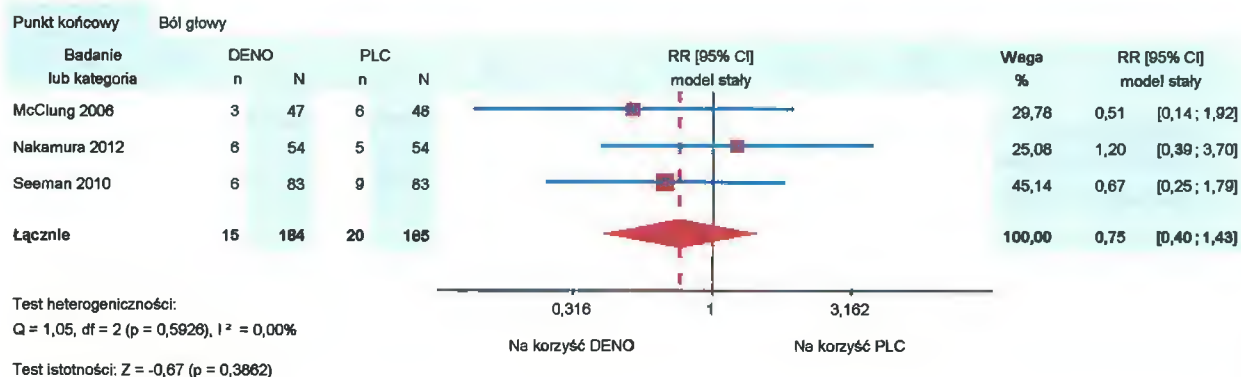
Wykres 12.
Ryzyko względne występowania biegunki dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



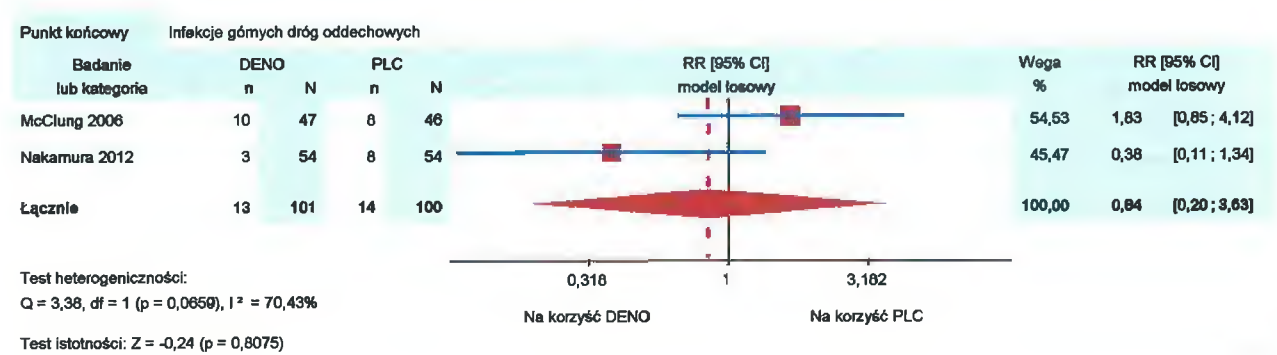
Wykres 13.
Ryzyko względne występowania niestrawności dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



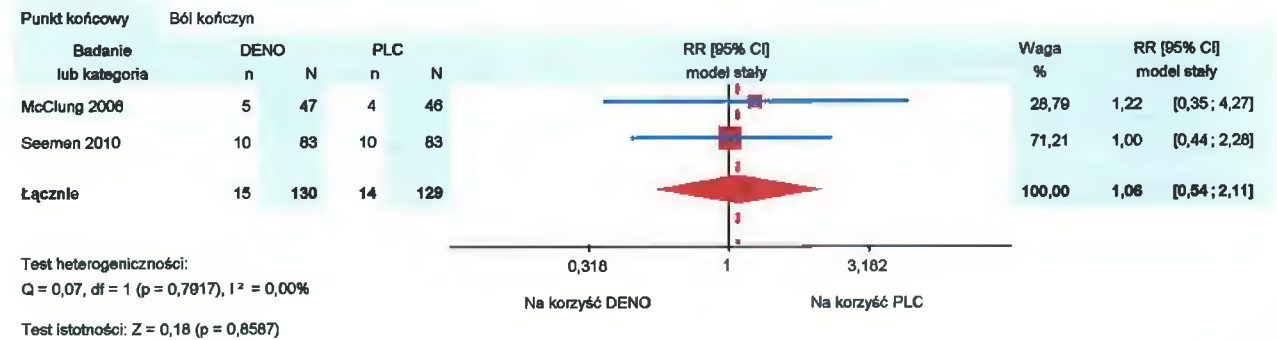
Wykres 14.
Ryzyko względne występowania bólu głowy dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



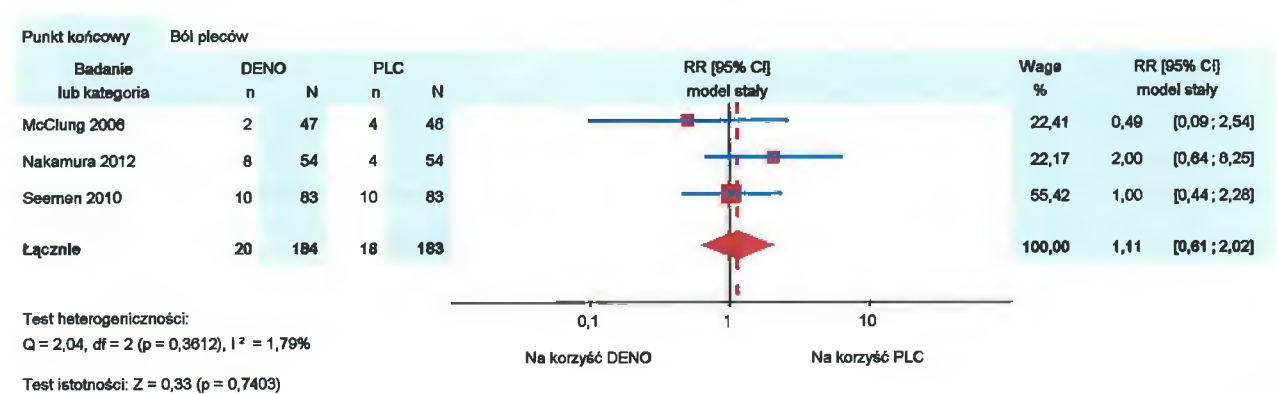
Wykres 15.
Ryzyko względne występowania infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



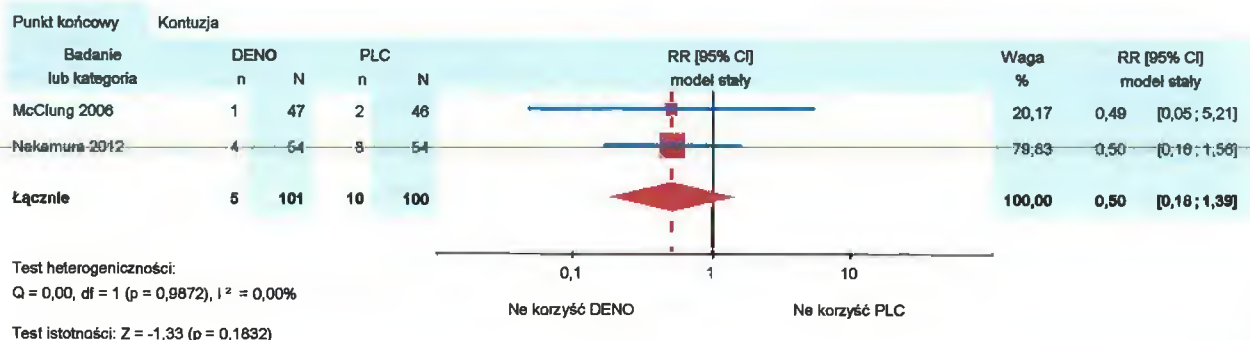
Wykres 16.
Ryzyko względne występowania bólu kończyn dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



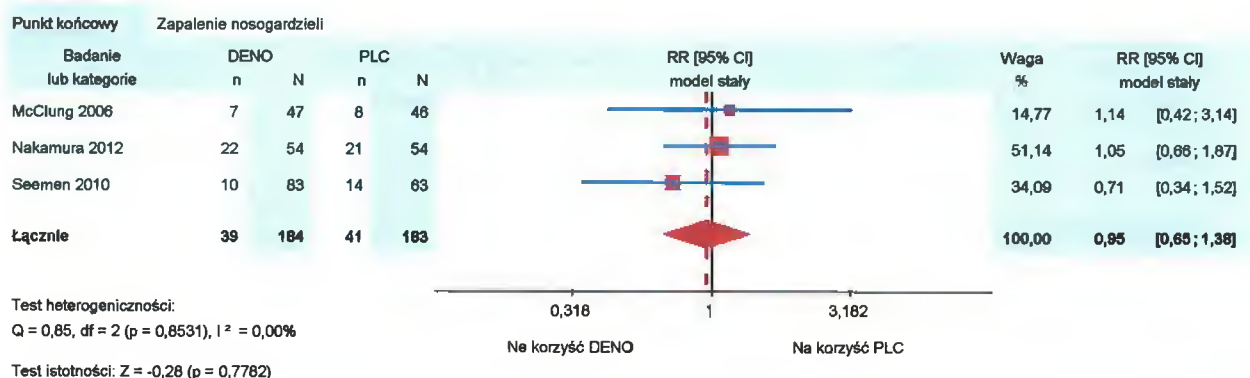
Wykres 17.
Ryzyko względne występowania bólu pleców dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



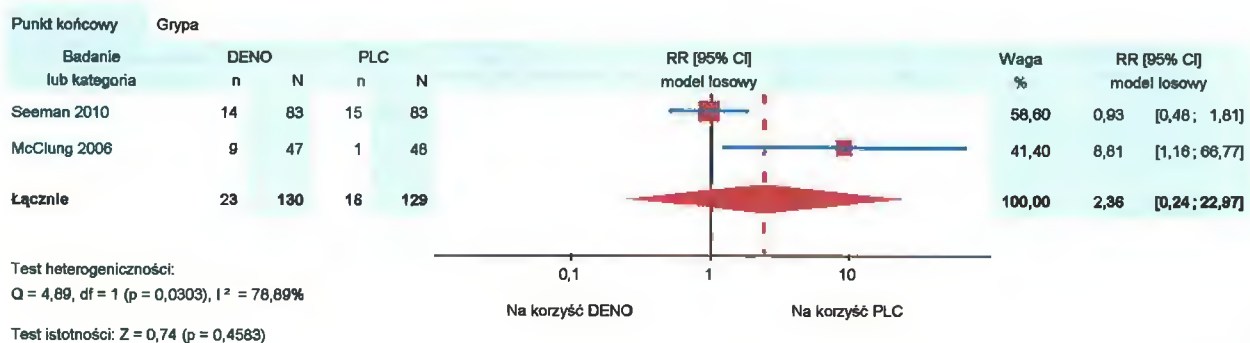
Wykres 18.
Ryzyko względne występowania kontuzji dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



Wykres 19.
Ryzyko względne występowania zapalenia nosogardzieli dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

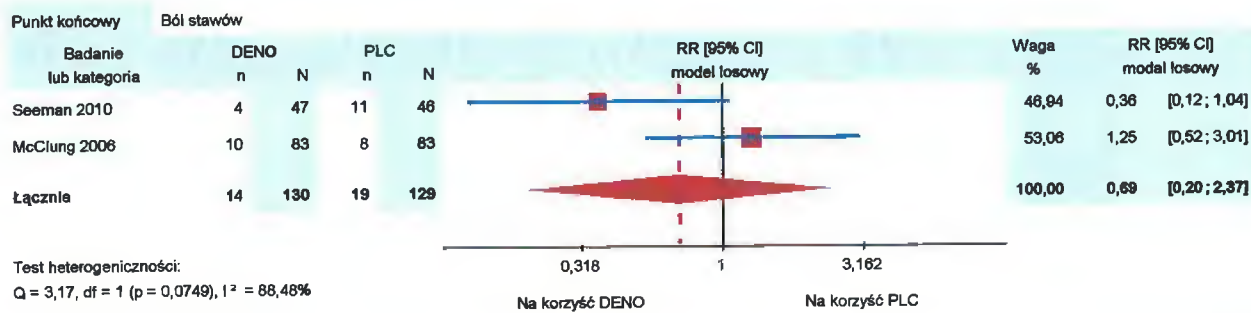


Wykres 20.
Ryzyko względne występowania grypy dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

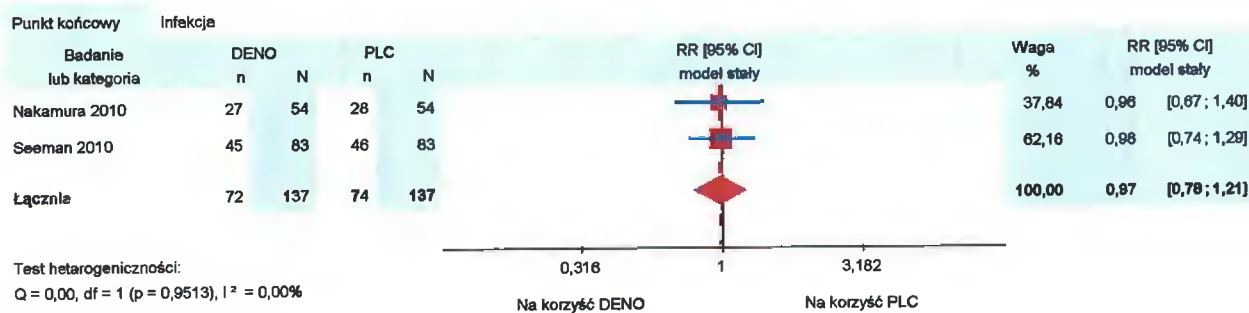


Wykres 21.

Ryzyko względne występowania bólu stawów dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy

**Wykres 22.**

Ryzyko względne występowania infekcji dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy



6.2. Szczegółowe działania niepożądane

6.2.1. Porównanie RS vs PLC

Tabela 16.
Poszczególne działania niepożądane dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB. [mies.]	Liczebność próby (liczba badań)	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	H ^a	G ^b
Incydenty żywno- zakrzepowe	mieszana	60	5029 (1)	68/2526 (3%)	53/2503 (2%)	1,27 [0,89; 1,81]	NS	N/A	N
Nadciśnienie tętnicze	ze złamaniami	24	178 (1)	2/87 (2%)	3/91 (3%)	0,70 [0,12; 4,07]	NS	N/A	\$
Kaszel	ze złamaniami	12-24	303 (2)	8/151 (5%)	5/152 (3%)	1,58 [0,53; 4,71]	NS	$P = 0,9914$ $I^2 = 0\%$	N
Zapalenie gardła	ze złamaniami	24	178 (1)	4/87 (5%)	6/91 (7%)	0,70 [0,20; 2,39]	NS	N/A	\$
Zapalenie oskrzeli	ze złamaniami	24	178 (1)	0/87 (0%)	6/91 (7%)	0,08 [0,005; 1,41]	16 [9; 89]	N/A	\$
Zapalenie śluzówki nosa	ze złamaniami	24	178 (1)	3/87 (3%)	5/91 (5%)	0,63 [0,15; 2,55]	NS	N/A	\$
Biegunka	mieszana	12-60	7301 (5)	245/3667 (7%)	175/3634 (5%)	1,39 [1,15; 1,67]	53 [34; 125]	$P = 0,7295$ $I^2 = 0\%$	\$
Ból nadbrzusza	mieszana	12	329 (1)	14/164 (9%)	9/165 (6%)	1,57 [0,70; 3,51]	NS	N/A	N
Ból brzucha	ze złamaniami	12-24	303 (2)	10/151 (7%)	12/152 (8%)	0,87 [0,40; 1,90]	NS	$P = 0,4383$ $I^2 = 0\%$	N
Nudności	mieszana	24-60	5207(2)	205/2613 (8%)	126/2594 (5%)	1,62 [1,30; 2,00]	34 [26; 50]	$P = 0,7837$ $I^2 = 0\%$	\$
Niestrawność	ze złamaniami	12-24	507 (2)	9/251 (4%)	10/256 (4%)	0,92 [0,38; 2,24]	NS	$P = 0,1197$ $I^2 = 58,69\%$	N
Rozdęcie jelita grubego	ze złamaniami	12	125 (1)	1/64 (1%)	0/61 (0%)	2,86 [0,12; 68,92]	NS	N/A	N
Wymioty	mieszana	12	329 (1)	6/164 (4%)	3/165 (2%)	2,01 [0,51; 7,91]	NS	N/A	N
Zapalenie błony śluzowej żołądka	ze złamaniami	24-24	1818 (2)	35/913 (4%)	47/905 (5%)	0,74 [0,48; 1,13]	NS	$P = 0,1035$ $I^2 = 62,28\%$	N
Objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego	mieszana	36	5029 (1)	58/2526 (2%)	68/2503 (3%)	0,85 [0,60; 1,19]	NS	N/A	N
Zaparcia	ze złamaniami	12-24	302 (2)	4/151 (3%)	10/152 (7%)	0,44 [0,15; 1,29]	NS	$P = 0,8466$ $I^2 = 0\%$	N

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB. [mies.]	Liczebność próby (liczba badań)	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	H ^a	G ^b
Ból mięśni	ze złamaniami	24	178 (1)	2/87 (2%)	5/91 (5%)	0,42 [0,08; 2,10]	NS	N/A	§
Ból stawów	mieszana	12-24	632 (3)	21/315 (7%)	33/317 (10%)	0,65 [0,39; 1,08]	NS	p = 0,3935, I ² = 0%	N
Ból szkieletowy	ze złamaniami	24	178 (1)	5/87 (6%)	8/91 (9%)	0,65 [0,22; 1,92]	NS	N/A	§
Ból w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	ze złamaniami	24	178 (1)	14/87 (16%)	16/91 (18%)	0,92 [0,48; 1,76]	NS	N/A	§
Ból pleców	ze złamaniami	12-36	1745 (3)	145/870 (16%)	190/875 (22%)	0,65 [0,38; 1,11]	13 [7; 459]	p = 0,0774 I ² = 60,92%	bN
Skurcze mięśni	ze złamaniami	12	125 (1)	0/64 (0%)	1/61 (2%)	0,32 [0,01; 7,66]	NS	N/A	N
Zmniejszenie wzrostu o ≥ 1 cm	ze złamaniami	36 48	992 (1)	216/719 (30%) 263/719 (37%)	271/723 (37%) 307/729 (42%)	0,80 [0,69; 0,93] 0,87 [0,76; 0,99]	14 [9; 39] 19 [10; 197]	N/A N/A	§ §
Zawroty głowy	ze złamaniami	12-24	303 (2)	12/151 (8%)	7/152 (5%)	1,70 [0,69; 4,23]	NS	p = 0,3499 I ² = 0%	§
Bóle głowy	mieszana	12-60	5536 (3)	101/2777 (4%)	81/2759 (3%)	1,24 [0,93; 1,65]	NS	p = 0,2721 I ² = 24,16%	N
Bezsenność	ze złamaniami	12	125 (1)	7/64 (11%)	6/61 (10%)	1,11 [0,40; 3,12]	NS	N/A	N
Nerwoból	ze złamaniami	24	178 (1)	3/87 (3%)	2/91 (2%)	1,57 [0,27; 9,16]	NS	N/A	§
Egzema	mieszana	12-60	5358 (2)	54/2690 (2%)	40/2668 (1,5%)	1,34 [0,89; 2,01]	NS	p = 0,8925 I ² = 0%	N
Łysienie	ze złamaniami	12	125 (1)	0/64 (0%)	1/61 (2%)	0,32 [0,01; 7,66]	NS	N/A	N
Zapalenie skóry	mieszana	12-60	5358 (2)	64/2690 (2%)	51/2668 (2%)	1,24 [0,86; 1,79]	NS	p = 0,1245 I ² = 57,61%	N
Zapalenie skóry i egzema	mieszana	36	5029 (1)	139/2526 (6%)	103/2503 (3%)	1,34 [1,04; 1,71]	72 [38; 485]	N/A	§
Hiperfosforanuria	ze złamaniami	12	125 (1)	1/64 (2%)	0/61 (0%)	2,86 [0,12; 68,92]	NS	N/A	N
Zapalenie pęcherza moczowego	ze złamaniami	24	178 (1)	4/87 (5%)	2/91 (2%)	2,09 [0,39; 11,13]	NS	N/A	§

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB. [mies.]	Liczba prób (liczba badań)	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/NNNT [95% CI]	H*	G ^b
Hiperfosfatemia	ze złamaniami	12	125 (1)	2/64 (3%)	2/61 (3%)	0,95 [0,14; 6,56]	NS	N/A	N
Objawy grypopodobne	ze złamaniami	24	178 (1)	4/87 (5%)	9/91 (10%)	0,46 [0,15; 1,45]	NS	N/A	Ś
Ostabienie	ze złamaniami	24	178 (1)	11/87 (13%)	6/91 (7%)	1,92 [0,74; 4,96]	NS	N/A	Ś
Wzmoczone pragnienie	ze złamaniami	12	125 (1)	1/64 (2%)	0/61 (0%)	2,86 [0,12; 68,92]	NS	N/A	N

H – wynik testu heterogeniczności dla RR; b) ocena jakości wyników wg GRADE, bN) bardzo niska jakość wyników; N) niska jakość wyników; Ś) średnia jakość wyników; W) wysoka jakość wyników.

6.2.2. Porównanie DENO vs PLC

Tabela 17. Poszczególne, ciężkie działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Rodzaj zdarzenia	OB [mies.]	Populacja	Liczba prób (liczba badań)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	G*
Nowotwór	36.	mieszana	7752 (1)	144/3886 (4%)	125/3876 (3%)	1,15 [0,91; 1,45]	NS	N
	12	mieszana	108 (1)	1/54 (2%)	0/54 (0%)	3,00 [0,12; 72,05]	NS	N
Infekcje	36	mieszana	7752 (1)	159/3886 (4%)	133/3876 (3%)	1,19 [0,95; 1,49]	NS	N
	12	mieszana	108 (1)	0/54 (0%)	1/54 (2%)	0,33 [0,01; 8,01]	NS	N
Infekcje skórne	36	mieszana	7762 (1)	15/3886 (<1%)	3/3876 (<1%)	4,99 [1,44; 17,21]	324 [191; 1053]	N
Infekcje żołądkowo-jelitowe	36	mieszana	7762 (1)	36/3886 (1%)	28/3876 (1%)	1,28 [0,78; 2,10]	NS	N
Infekcje nerek i układu moczowego	36	mieszana	7762 (1)	29/3886 (1%)	20/3876 (1%)	1,45 [0,82; 2,55]	NS	N
Infekcje ucha i błędnika	36	mieszana	7762 (1)	5/3886 (<1%)	0/3876 (0%)	10,97 [0,61; 198,35]	777 [369; 19196]	N
Infekcje układu oddechowego i śródpiersia	36	mieszana	7762 (1)	69/3886 (2%)	68/3876 (2%)	1,01 [0,73; 1,41]	NS	N
Zapalenie wsierdzia	36	mieszana	7762 (1)	2/3886 (<1%)	0/3876 (0%)	4,99 [0,24; 103,84]	RD = 0,001 [-0,004; 0,0014]	N
Zgon z powodu infekcji	36	mieszana	7762 (1)	6/3886 (<1%)	6/3876 (<1%)	1,00 [0,32; 3,09]	NS	N

Rodzaj zdarzenia	OB [mies.]	Populacja	Liczebność próby (liczba badań)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	G ^a
Zdarzenia CV	36.	mieszana	7752 (1)	186/3886 (5%)	178/3876 (5%)	1,04 [0,85; 1,27]	NS	N
Udar	36	mieszana	7752 (1)	56/3886 (1%)	54/3876 (1%)	1,03 [0,71; 1,50]	NS	N
Choroba wieńcowa	36.	mieszana	7752 (1)	47/3886 (1%)	39/3876 (1%)	1,20 [0,79; 1,83]	NS	N
Choroba naczyń obwodowych	36	mieszana	7752 (1)	31/3886 (1%)	30/3876 (1%)	1,03 [0,63; 1,70]	NS	N
Migotanie przedsionków	36.	mieszana	7752 (1)	29/3886 (1%)	29/3876 (1%)	1,00 [0,60; 1,67]	NS	N
Zapalenie tkanki łącznej	36	mieszana	7752 (1)	12/3886 (<1%)	1/3876 (<1%)	11,97 [1,56; 92,00]	353 [215; 986]	N
Wstrząs	36.	mieszana	7752 (1)	1/3886 (<1%)	11/3876 (<1%)	0,09 [0,01; 0,70]	387 [230; 1202]	N
Zapalenie okrężnicy	12	mieszana	108 (1)	0/54 (0%)	1/54 (2%)	0,33 [0,01; 8,01]	NS	N
Zawal mózgu	12	mieszana	108 (1)	1/54 (2%)	0/54 (0%)	3,00 [0,12; 72,05]	NS	N
Niedociśnienie	12	mieszana	108 (1)	1/54 (2%)	0/54 (2%)	3,00 [0,12; 72,05]	NS	N
Palpitacje serca	12	mieszana	108 (1)	1/54(2%)	0/54 (0%)	3,00 [0,12; 72,05]	NS	N
Zespół pierścienia rotatorów	12	mieszana	108 (1)	1/54 (2%)	0/54 (0%)	3,00 [0,12; 72,05]	NS	N
Krwawienie dostawowe	12	mieszana	108 (1)	0/54 (0%)	1/54 (2%)	0,33 [0,01; 8,01]	NS	N
Protruzja dysku międzykręgowego	12	mieszana	108 (1)	0/54 (0%)	1/54 (2%)	0,33 [0,01; 8,01]	NS	N
Ostre zapalenie przewodu żółciowego	12	bd	166 (1)	1/83 (1%)	0/83 (0%)	3,00 [0,12; 72,60]	NS	N
Utrata przytomności	12	bd	166 (1)	1/83 (1%)	0/83 (0%)	3,00 [0,12; 72,60]	NS	N
Hiperglikemia	12	bd	166 (1)	1/83 (1%)	0/83 (0%)	3,00 [0,12; 72,60]	NS	N
Kamica żółciowa	12	bd	166 (1)	0/83 (0%)	2/83 (2%)	0,20 [0,01; 4,10]	NS	N
Amnezja	12	bd	166 (1)	0/83 (0%)	1/83 (1%)	0,33 [0,01; 8,07]	NS	N
Dezorientacja	12	bd	166 (1)	0/83 (0%)	1/83 (1%)	0,33 [0,01; 8,07]	NS	N
Zapalenie płuc	12	bd	166 (1)	0/83 (0%)	1/83 (1%)	0,33 [0,01; 8,07]	NS	N

a) ocena jakości wyników wg GRADE: bN) bardzo niska siła interwencji; N) niska siła interwencji; Ś) średnia siła interwencji; W) wysoka siła interwencji.

Tabela 18.
Poszczególne działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB [mies.]	Liczebność próby (liczba badań)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/NNI [95%CI]	H ^p	G ^b
Zdarzenia związane z układem krążenia									
Nadciśnienie	bd	12	93 (1)	3/47 (6%)	0/46 (0%)	6,85 [0,36; 129,10]	NS	N/A	N
Zdarzenia związane z układem oddechowym									
Ogółem	mieszana	12	108 (1)	7/54 (13%)	10/54 (18%)	0,70 [0,29; 1,70]	NS	N/A	N
Infekcje górnych dróg oddechowych	bd/mieszana	12	201 (2)	13/101 (13%)	14/100 (14%)	0,84 [0,20; 3,53]	NS	I ² = 70,43 p = 0,0659	N
Zapalenie zatok	bd	12	93 (1)	3/47 (6%)	3/46 (7%)	0,98 [0,21; 4,60]	NS	N/A	N
Zapalenie nosogardzieli	bd/mieszana	12	367 (3)	39/184 (21%)	41/183(22%)	0,95 [0,65; 1,38]	NS	I ² = 0,0% P = 0,6531	N
Zapalenie oskrzeli	bd	12	1 (166)	9/83 (11%)	11/83 (13%)	0,82 [0,36; 1,87]	NS	N/A	N
Zdarzenia związane z układem żołądkowo-jelitowym									
Ogółem	mieszana	12	108 (1)	15/54 (28%)	15/54 (28%)	1,00 [0,54; 1,84]	NS	N/A	N
Biegunka	bd	12	2 (259)	3/130 (2%)	12/129 (9%)	0,28 [0,09; 0,89]	15 [8; 86]	I ² = 0,0% P = 0,5915	§
Ból brzucha	bd	12	166 (1)	2/83 (2%)	3/83 (4%)	0,67 [0,11; 3,89]	NS	N/A	N
Ból w okolicach górnego odcinka przewodu pokarmowego	bd	12	166 (1)	5/83 (6%)	8/83 (9%)	RR = 0,63 [0,21; 1,83]	NS	N/A	N
Nudności	bd	12	93 (1)	4/47 (9%)	2/46 (4%)	1,96 [0,38; 10,17]	NS	N/A	N
Niestrawność	bd	12	259 (2)	8/130 (6%)	10/129 (8%)	0,79 [0,32; 1,95]	NS	I ² = 0,0% P = 0,7456	N
Wzdęcia	mieszana	36	7762 (1)	84/3886 (2%)	53/3876 (1%)	1,58 [1,12; 2,22]	125 [72; 478]	N/A	§
Refluks żołądkowo-przełykowy	bd	12	93 (1)	2/47 (4%)	1/46 (2%)	1,96 [0,18; 20,85]	NS	N/A	N
Zaparcia	bd	12	166 (1)	15/83 (18%)	12/83 (14%)	1,25 [0,62; 2,51]	NS	N/A	N

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB [mies.]	Liczebność próby (liczba badań)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	MNH/NNT [95%CI]	H ^a	G ^b
Zdarzenia związane z układem mięśniowo-szkieletowym									
Ogółem	mieszana	12	108 (1)	16/54 (30%)	20/54 (37%)	0,80 [0,47; 1,37]	NS	N/A	N
Zapalenie okostostawowe	mieszana	12	108 (1)	1/54 (2%)	6/54 (11%)	0,17 [0,02; 1,34]	NNT = 11 [6; 723]	N/A	N
Ból kończyn	bd	12	259 (2)	15/130 (12%)	14/129 (11%)	1,06 [0,54; 2,11]	NS	I ² = 0,0% P = 0,7917	N
Ból pleców	bd/mieszana	12	367 (3)	20/184 (11%)	18/183 (10%)	1,11 [0,61; 2,02]	NS	I ² = 1,79% P = 0,3612	N
Ból stawów	bd	12	259 (2)	14/130 (11%)	19/129 (15%)	0,69 [0,20; 2,37]	NS	I ² = 68,48 P = 0,0749	N
Kontuzja	bd/mieszana	12	201 (2)	5/101 (5%)	10/100 (10%)	0,50 [0,18; 1,39]	NS	I ² = 0,0% P = 0,9778	N
Upadek	mieszana	36	7762 (1)	175/3886 (5%)	219/3876 (6%)	0,80 [0,66; 0,97]	81 [48; 588]	N/A	S
Martwica kości szczęki	mieszana	36	7762 (1)	0/3886 (0%)	0/3876 (0%)	N/A	N/A	N/A	nd
		12	108 (1)	0/54 (0%)	0/54 (0%)	N/A	N/A	N/A	nd
Zdarzenia związane z układem nerwowym									
Ogółem	mieszana	12	108 (1)	11/54 (20%)	11/54 (20%)	1,00 [0,47; 2,11]	NS	N/A	N
Ból głowy	bd/mieszana	12	369 (3)	15/184 (8%)	20/185 (11%)	0,75 [0,40; 1,43]	NS	I ² = 0,0% P = 0,5926	N
Zdarzenia skórne									
Egzema	mieszana	36	7762 (1)	118/3886 (3%)	65/3876 (2%)	1,81 [1,34; 2,44]	73 [49; 145]	N/A	S
		12	108 (1)	4/54 (7%)	5/54 (9%)	0,80 [0,23; 2,82]	NS	N/A	N
Wysypka	bd	12	93 (1)	2/47 (4%)	0/46 (0%)	4,90 [0,24; 99,28]	NS	N/A	N
Zdarzenia związane z układem moczowym									

Rodzaj zdarzenia	Populacja	OB [mies.]	Liczebność próby (liczba badań)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/NNJT [95%CI]	H ^a	G ^b
Infekcje dróg moczowych	bd	12	93 (1)	5/47 (11%)	0/46 (0%)	10,77 [0,61; 189,39]	⁹ [4; 86]	N/A	N
Pozostałe działania niepożądane									
Infekcje	mieszana	36	7762 (1)	2055/3886 (53%)	2108/3876 (54%)	0,97 [0,93; 1,01]	NS	N/A	Ś
	bd/mieszana	12	274 (2)	72/137 (53%)	74/137 (54%)	0,97 [0,78; 1,21]	NS	I ² = 0% P = 0,9582	Ś
Grypa	bd	12	259 (2)	23/130 (18%)	16/129 (12%)	2,36 [0,24; 22,97]	NS	I ² = 78,69 P = 0,0303	bN
Nowotwór	mieszana	36	7762 (1)	187/3886 (5%)	166/3876 (4%)	1,12 [0,92; 1,38]	NS	N/A	N
Hipokalcemia	mieszana	36	7762 (1)	0/3886 (0%)	3/3876 (<1%)	0,14 [0,01; 2,76]	NS	N/A	N

a) H – wynik testu heterogeniczności dla RR; b) jakości wyników wg GRADE, bN) bardzo niska siła interwencji; N) niska siła interwencji; Ś) średnia siła interwencji; W) wysoka siła interwencji.

7. WYNIKI ANALIZ *POST-HOC*

W toku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono również dwie publikacje dodatkowe do publikacji głównych, prezentujące wyniki analiz *post-hoc*, w tym badanie:

- Rolland 2011 (post hoc do badań SOTI i TROPOS) [12]
- Boonen 2011 (post hoc do badania FREEDOM) [20]

Ponadto w publikacji głównej do badania TROPOS (RS vs PLC) raportowano także dane dla subpopulacji ze zwiększonym ryzykiem złamań, które zaprezentowano w dokumencie głównym. Również dane z badania FREEDOM dla analogicznej subpopulacji chorych omówione zostały w dokumencie głównym. Pozostałe wyniki analiz *post-hoc* zaprezentowano w niniejszym rozdziale. (Rozdz. 7).

7.1. Wyniki porównań z placebo

7.1.1. RS vs PLC

W populacji pacjentek z badań SOTI i TROPOS przeprowadzono dodatkową analizę *post-hoc* oceniającą wpływ ranelinianu strontu na ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych w podgrupach pacjentek różniących się na wejściu do badania ogólną kondycją. Pacjentki podzielono na 3 grupy, różniące się stopniem kondycji fizycznej: dobra (*robust*), umiarkowana (*intermediate*) i słaba (*frail*).

Przydział do poszczególnych podgrup odbywał się na podstawie samooceny pacjentek (kwestionariusz SF-36) obejmującej 5 domen:

- utrata masy ciała (>800 g w 3 mies. okresie czasu),
- słabość mięśni (brak zdolności do pokonania schodami wysokości 1 piętra),
- zmęczenie (odczuwanie zmęczenia/wyczerpania przez większość czasu),
- ograniczenia w poruszaniu się (zdolność do 100-metrowego marszu),
- niska aktywność fizyczna (<2 spacerów w tygodniu).

Pacjentki niespełniające żadnego z powyższych kryteriów kwalifikowano do grupy o dobrej kondycji, spełniające 1 do 2 do grupy u kondycji umiarkowanej, zaś spełniające ≥ 3 kryteriów do grupy o słabej kondycji.

Tabela 19.
Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) – złamania kręgowce

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Kondycja fizyczna	RS	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P	G
Złamania kręgowce	12	Dobra	39/1213 (3)	65/1133 (6)	0,56 [0,38; 0,83]	NNT = 40 [24; 119]	<0,001	Ś
		Umiarkowana	50/1198 (4)	97/1274 (8)	0,55 [0,39; 0,76]	NNT = 30 [19; 63]	<0,001	Ś
		Słaba	5/125 (4)	16/139 (12)	0,35 [0,13; 0,92]	NNT = 14 [8; 85]	0,02	Ś
Złamania kręgowce	36	Dobra	180/1213 (15)	236/1133 (21)	0,71 [0,60; 0,85]	NNT = 17 [12; 35]	<0,001	Ś
		Umiarkowana	179/1198 (15)	322/1274 (25)	0,59 [0,50; 0,70]	NNT = 10 [8; 14]	<0,001	Ś
		Słaba	20/125 (16)	47/139 (34)	0,47 [0,30; 0,75]	NNT = 6 [4; 14]	0,002	Ś

Tabela 20.
Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) – zmiana BMD [%] w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Kondycja fizyczna	OB. [mies.]	RS		PLC	Porównanie		P	G
		N	Średnia		MD [95% CI]			
Dobra	36	1213	12,50	1133	-0,24	12,74	<0,001	N
Umiarkowana	36	1198	11,71	1274	-0,17	11,88	<0,001	N
Słaba	36	125	11,23	139	-1,00	12,23	<0,001	N

Tabela 21.
Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) - analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Kondycja fizyczna	RS	PLC	RR [95% CI]	RD/INT [95% CI]	P	G
AEs ogółem ^a	36	Dobra	1126/1213 (93)	1051/1133 (93)	1,00 [0,98; 1,02]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS	\$
		Umiarkowana	1142/1198 (95)	1205/1274 (95)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	\$
		Słaba	124/125 (99)	134/139 (96)	1,03 [0,99; 1,07]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS	\$
TAEs	36	Dobra	1099/1213 (91)	1022/1133 (90)	1,00 [0,98; 1,03]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd	\$
		Umiarkowana	1105/1198 (92)	1178/1274 (92)	1,00 [0,98; 1,02]	-0,002 [-0,02; 0,02]	bd	\$
		Słaba	120/125 (96)	132/139 (95)	1,01 [0,96; 1,07]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	\$
Utrata z powodu AEs	36	Dobra	75/1213 (6)	68/1133 (6)	1,03 [0,75; 1,42]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd	\$
		Umiarkowana	84/1198 (7)	96/1274 (8)	0,93 [0,70; 1,23]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	\$
		Słaba	16/125 (13)	22/139 (16)	0,81 [0,45; 1,47]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd	\$
SAEs	36	Dobra	287/1213 (24)	266/1133 (23)	1,01 [0,87; 1,17]	0,002 [-0,03; 0,04]	NS	\$
		Umiarkowana	349/1198 (29)	361/1274 (28)	1,03 [0,91; 1,16]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	\$
		Słaba	53/125 (42)	61/139 (44)	0,97 [0,73; 1,28]	-0,01 [-0,13; 0,10]	NS	\$

Ryzyko AE było IS statystycznie wyższe w grupie pacjentek o słabej kondycji w porównaniu z grupą o kondycji dobrej, jak i z grupą o kondycji umiarkowanej. AEs ogółem p = 0,002; TEAs p = 0,004; utrata z powodu AEs p < 0,001, SAEs p < 0,001 (podane wartości p odnoszą do porównania pacjentek z kondycją słabą z podgrupami o kondycji dobrej i umiarkowanej).

7.1.2. DENO vs PLC

W populacji pacjentek z badania FREEDOM przeprowadzono dodatkową analizę *post-hoc* oceniającą wpływ denosumabu na ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych oraz złamań w obrębie szyjki kości udowej w podgrupach pacjentek obarczonych wysokim oraz niskim ryzykiem złamań. Pacjentki podzielono na grupę wysokiego i niższego ryzyka złamań na podstawie czynników ryzyka: złamań wielokrotnych w przeszłości, BMD w obrębie szyjki kości udowej $\leq -2,5$ oraz wiek ≥ 75 lat.

Dla nowych złamań kręgowych grupa wysokiego ryzyka obejmowała pacjentki spełniające kryteria:

1. ≥ 2 wcześniejsze złamania kręgowe lub ≥ 1 złamanie kręgowe o umiarkowanym lub ciężkim stopniu
2. BMD w obrębie szyjki kości udowej $\leq -2,5$
3. Oba kryteria (1 i 2) jednocześnie.

Pacjentki niespełniające powyższych kryteriów kwalifikowano do grupy niższego ryzyka.

Dla złamań szyjki kości udowej grupa wysokiego ryzyka obejmowała pacjentki spełniające kryteria:

1. Wiek ≥ 75 lat
2. BMD w obrębie szyjki kości udowej $\leq -2,5$
3. Oba kryteria (1 i 2) jednocześnie.

Pacjentki niespełniające powyższych kryteriów kwalifikowano do grupy niższego ryzyka.

Tabela 22.
Wyniki badania analizy post hoc badania FREEDOM (Boonen 2011) – złamania kręgowie i złamania szyjki k. udowej

Punkt końcowy	OB [mies.]	Podgrupa (ryzyko)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P	G
Populacja ogólna badania FREEDOM								
Nowe złamania kręgowie	36	ND	86/3702 (2)	264/3691 (7)	0,32 [0,26; 0,41]	NNT = 21 [18; 26]	<0,001	§
	24	ND	53/3702 (1)	183/3691 (5)	0,29 [0,21; 0,39]	NNT = 29 [24; 37]	<0,001	§
	12	ND	32/3702 (<1)	82/3691 (2)	0,39 [0,26; 0,58]	NNT = 74 [53; 126]	<0,001	§
Złamanie szyjki k. udowej	36	ND	26/3902 (<1)	43/3906 (1)	0,61 [0,37; 0,98]	NNT = 231 [118; 512 ¹]	0,04	§
Obecność wcześniejszych złamań								
Nowe złamania kręgowie	36	Wysokie	27/359 (8)	57/343 (17)	0,45 [0,29; 0,70]	NNT = 11 [8; 24]	<0,001	§
		Niskie	59/3251 (2)	202/3237 (6)	0,29 [0,22; 0,39]	NNT = 23 [19; 29]	<0,001	§
		Wysokie	16/359 (5)	43/343 (13)	0,36 [0,20; 0,62]	NNT = 13 [9; 26]	<0,001	§
Nowe złamania kręgowie	24	Niskie	37/3251 (1)	136/3237 (4)	0,27 [0,19; 0,39]	NNT = 33 [27; 44]	<0,001	§
		Wysokie	11/359 (3)	19/343 (6)	0,55 [0,27; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,09	§
Nowe złamania kręgowie	12	Niskie	21/3251 (<1)	61/3237 (2)	0,34 [0,21; 0,56]	NNT = 81 [57; 144]	<0,001	§
		BMD w szyjce k. udowej						
Nowe złamania kręgowie	36	Wysokie	43/1384 (3)	139/1406 (10)	0,31 [0,23; 0,44]	NNT = 15 [12; 21]	<0,001	§
		Niskie	47/2492 (2)	139/2484 (6)	0,34 [0,24; 0,47]	NNT = 27 [22; 38]	<0,001	§
Obecność wcześniejszych złamań i BMD w szyjce k. udowej								
Nowe złamania kręgowie	36	Wysokie	14/172 (8)	31/154 (20)	0,4 [0,22; 0,73]	NNT = 9 [6; 23]	0,001	§
		Niskie	72/3480 (2)	230/3497 (7)	0,31 [0,24; 0,41]	NNT = 23 [19; 29]	<0,001	§
Nowe złamania kręgowie	24	Wysokie	8/172 (5)	24/154 (16)	0,30 [0,14; 0,64]	NNT = 10 [6; 23]	<0,001	§
		Niskie	45/3480 (1)	157/3497 (5)	0,29 [0,21; 0,40]	NNT = 32 [26; 42]	<0,001	§
Nowe złamania kręgowie	12	Wysokie	5/172 (3)	9/154 (6)	0,50 [0,17; 1,45]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,19	§
		Niskie	27/3480 (<1)	72/3497 (2)	0,38 [0,24; 0,58]	NNT = 78 [55; 138]	<0,001	§

Punkt końcowy	OB [mies.]	Podgrupa (ryzyko)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P	G
Wiek								
Złamanie szyjki k. udowej	36	Wysokie	10/1235 (<1)	26/1236 (2)	0,38 [0,19; 0,79]	NNT = 78 [45; 286]	0,007	\$
		Niskie	16/2667 (<1)	17/2670 (<1)	0,94 [0,48; 1,86]	-0,0004 [-0,005; 0,004]	0,85	\$
BMD w szyjce k. udowej								
Złamanie szyjki k. udowej	36	Wysokie	19/1384 (1)	36/1406 (3)	0,54 [0,31; 0,93]	NNT = 85 [46; 828]	0,02	\$
		Niskie	5/2492 (<1)	6/2484 (<1)	0,83 [0,25; 2,72]	-0,0004 [-0,003; 0,002]	0,75	\$
BMD w szyjce k. udowej i wiek								
Złamanie szyjki k. udowej	36	Wysokie	9/602 (2)	23/629 (4)	0,41 [0,19; 0,88]	NNT = 47 [26; 248]	0,02	\$
		Niskie	15/3277 (<1)	19/3261 (<1)	0,57 [0,29; 1,12]	-0,001 [-0,005; 0,002]	0,47	\$

Tabela 23.
Wyniki badania analizy post hoc badania FREEDOM (Boonen 2011) – analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	OB. [mies.]	Podgrupa (ryzyko)	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P	G
Wiek								
AEs ogółem	36	≥75 lat	1144/1225 (93)	1143/1229 (93)	1,0 [0,98; 1,03]	0,004 [-0,02; 0,02]	0,86	§
		<75 lat	2461/2661 (93)	2464/2647 (93)	0,99 [0,98; 1,01]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,78	§
SAES	36	≥75 lat	368/1225 (30)	371/1229 (30)	1,0 [0,88; 1,12]	-0,001 [-0,04; 0,03]	0,76	§
		<75 lat	636/2661 (24)	601/2647 (23)	1,05 [0,95; 1,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,39	§
Zgony	36	≥75 lat	39/1225 (3)	51/1229 (4)	0,77 [0,51; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,18	§
		<75 lat	31/2661 (1)	39/2647 (2)	0,79 [0,49; 1,26]	-0,003 [-0,009; 0,003]	0,32	§
Obecność wcześniejszych złamań								
Zgony	36	Wysokie	1,8%	4,9%	ND	ND	0,02	§
Obecność wcześniejszych złamań i BMD w szyjce k. udowej								
Zgony	36	Wysokie	1,6%	7,1%	ND	ND	0,01	§

7.2. Wyniki porównania pośredniego RS vs DENO

Porównanie pośrednie z dostosowaniem (metodą Büchera) możliwe było wyłącznie dla złamań szyjki kości udowej i tylko w podgrupie pacjentek z podwyższonym ryzykiem wystąpienia takich złamań. Stosowne dane odnaleziono w analizach *post-hoc* badań TROPOS (RS vs PLC) i FREEDOM (DENO vs PLC). Podgrupy zdefiniowano w następujący sposób:

- RS vs PLC: pacjentki ≥ 74 r.ż. z $BMD \leq -3,0$
- DENO vs PLC pacjentki ≥ 75 r.ż. z $BMD \leq -2,5$

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RS a DENO w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złamań szyjki kości udowej po 36 miesiącach od zainicjowania terapii (Tabela 24).

Tabela 24.

Wyniki porównania pośredniego ranelinianu strontu i denosumabu w podgrupie pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań k. udowej

Punkt końcowy	OB. [mies.]	RS vs PLC			DENO vs PLC			RS vs DENO	G
		N	R _b vs R _k	OR [95% CI]	N	R _b vs R _k	OR [95% CI]	OR [95% CI]	
Złamania szyjki k. udowej ^a	36	1977	4% vs 6%	0,65 [0,44; 0,97]	1231	2% vs 4%	0,40 [0,18; 0,87]	1,63 [0,67; 3,92]	N

a) wynik analizy *post-hoc*; podgrupy pacjentek o podwyższonym ryzyku złamań szyjki k. udowej.

8. WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki prospektywnej (zdefiniowanej *a priori*) analizy w podgrupach raportowano w badaniu McClung 2006 (publikacja dodatkowa do badania FREEDOM)

Tabela 25.
Ryzyko wystąpienia złamań kręgowych w podgrupach badania FREEDOM

Podgrupa	Denosumab nk/Nk (%)	Placebo nb/Nb (%)	RR [95% CI]	p dla interakcji	
Populacja ogólna	86/3702 (2,3)	264/3691 (7,2)	0,32 [0,26; 0,41]	ND	
Wiek (lata)	< 75	50/2547 (2,0)	166/2545 (6,5)	0,30 [0,22; 0,41]	0,4822
	≥ 75	36/1155 (3,1)	98/1146 (8,6)	0,36 [0,25; 0,53]	
BMI (kg/m ²)	< 25	33/1626 (2,0)	117/1605 (7,3)	0,28 [0,19; 0,41]	0,2909
	25 do 29	41/1462 (2,8)	104/1492 (7,0)	0,40 [0,28; 0,57]	
	≥ 30	11/599 (1,8)	42/575 (7,3)	0,26 [0,13; 0,49]	
Klirens kreatyniny (ml/min)	< 60	39/1363 (2,9)	95/1342 (7,1)	0,41 [0,28; 0,58]	0,1315
	≥ 60	47/2337 (2,0)	169/2346 (7,2)	0,28 [0,20; 0,38]	
Region	APAC ^a	32/1721 (1,9)	138/1730 (8,0)	0,23 [0,16; 0,34]	0,0986
	Wschodnia UE	36/1270 (2,8)	88/1248 (7,1)	0,40 [0,28; 0,59]	
	Ameryka Łacińska	12/447 (2,7)	23/436 (5,3)	0,51 [0,26; 1,01]	
	Ameryka Północna	6/264 (2,3)	15/277 (5,4)	0,41 [0,16; 1,04]	
Rasa	Biała	80/3424 (2,3)	251/3427 (7,3)	0,32 [0,25; 0,41]	0,5166
	Inna	6/278 (2,2)	13/264 (4,9)	0,44 [0,17; 1,14]	
Uprzednia terapia lekami na osteoporozę	Tak	27/1119 (2,4)	93/1208 (7,7)	0,31 [0,21; 0,48]	0,8209
	Nie	59/2583 (2,3)	171/2483 (6,9)	0,33 [0,25; 0,44]	
BMD szyjki kości udowej (T-score)	≤ -2,5	40/1303 (3,1)	130/1309 (9,9)	0,31 [0,22; 0,44]	0,6398
	> -2,5	45/2380 (1,9)	132/2367 (5,6)	0,34 [0,24; 0,47]	
Przebyte złamania kręgow	Tak	41/883 (4,6)	116/853 (13,6)	0,34 [0,24; 0,48]	0,9248
	Nie	45/2727 (1,7)	143/2727 (5,2)	0,31 [0,22; 0,44]	
Wcześniejsze złamania pozakręgow	Tak	39/1101 (3,5)	105/1118 (9,4)	0,38 [0,26; 0,54]	0,3545
	Nie	47/2599 (1,8)	159/2568 (6,2)	0,29 [0,21; 0,40]	

a) Kraje APAC: Europa Zachodnia, Australia, Nowa Zelandia

Tabela 26.
Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych w podgrupach badania FREEDOM

Podgrupa	Denosumab (n/N) %	Placebo (n/N) %	HR [95% CI]	p dla Interakcji	
Populacja ogólna	238/3902 (6,5)	293/3906 (8,0)	0,80 [0,67; 0,95]	ND	
Wiek (lata)	< 75	150/2667 (5,9)	191/2670 (7,6)	0,78 [0,63; 0,96]	0,6421
	≥ 75	88/1235 (7,9)	102/1236 (9,0)	0,84 [0,63; 1,12]	
BMI (kg/m ²)	< 25	98/1703 (6,2)	153/1698 (9,6)	0,62 [0,48; 0,80]	0,0134
	25 do 29	100/1556 (6,9)	102/1577 (7,0)	0,98 [0,75; 1,30]	
	≥ 30	40/627 (6,8)	34/610 (6,0)	1,13 [0,71; 1,78]	
BMD szyjki kości udowej (T-score)	≤ -2,5	105/1384 (8,1)	159/1406 (12,3)	0,65 [0,51; 0,83]	0,0229
	> -2,5	128/2495 (5,5)	131/2484 (5,6)	0,97 [0,76; 1,23]	
Przebyte złamania kręgow	Tak	84/929 (9,6)	77/915 (9,2)	1,06 [0,78; 1,44]	0,0377
	Nie	151/2864 (5,7)	209/2854 (7,7)	0,71 [0,58; 0,88]	
Wcześniejsze złamania pozakręgow	Tak	103/1163 (9,4)	121/1177 (11,2)	0,84 [0,65; 1,09]	0,6052
	Nie	135/2737 (5,3)	172/2724 (6,6)	0,77 [0,62; 0,97]	

Tabela 27.
Zmiana wartości BMD w obrębie szyjki kości udowej w podgrupach badania FREEDOM

Podgrupy	Denosumab		Placebo		
	Baseline [Średnia (SD)]	Zmiana % Średnie LS [95% CI]	Baseline [Średnia (SD)]	Zmiana % Średnie LS [95% CI]	
BMI (kg/m ²)	< 25	-2,3 (0,7)	4,5 [4,2; 4,7]	-2,3 (0,7)	-0,9 [-1,2; -0,6]
	25 do 29	-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]
BMD szyjki kości udowej (T-score)	≤ -2,5	-2,9 (0,3)	5,1 [4,7; 5,5]	-2,9 (0,3)	-0,6 [-1,0; -0,2]
	> -2,5	-1,7 (0,5)	4,1 [3,8; 4,3]	-1,8 (0,5)	-0,9 [-1,1; -0,7]
Przebyte złamania kręgow	Tak	-2,3 (0,7)	4,7 [4,3; 5,1]	-2,3 (0,7)	-0,9 [-1,3; -0,5]
	Nie	-2,1 (0,7)	4,3 [4,1; 4,5]	-2,1 (0,7)	-0,8 [-1,0; -0,6]

9. FORMULARZE

9.1. Formularz oceny wiarygodności badań RCT w skali Jadad

Tabela 28.
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

9.2. Formularze do charakterystyki badań klinicznych

Tabela 29.
Formularz do charakterystyki badań klinicznych

Badania [ref]		
Cel badania		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Charakterystyka ^a	Grupa badana	Grupa kontrolna
Liczba pacjentek		
Wiek w latach [średnia ± (SE)]		
Czas od menopauzy w latach [średnia ± (SE)]		
BMI w kg/m ² [średnia ± (SE)]		
Odsetek palących (%)		
Wcześniejsze złamania pozakręgowo (%)		
Liczba wcześniejszych złamań kręgowych (% pacjentek)		
Wcześniejsze leczenie antyosteoporotyczne (% pacjentek)		
BMD w obrębie kręgów lędźwiowych [Średnia ± (SE)]	[g/cm ²] Wskaźnik T-score	
BMD w obrębie szyjki kości udowej [Średnia ± (SE)]	[g/cm ²] Wskaźnik T-score	
BMD w obrębie biodra [Średnia ± (SE)]	[gm/cm ²] Wskaźnik T-score	
Fracja kostna fosfatazy alkalicznej (ng/ml) [średnia ± (SE)]		
C-telopeptyd kolagenu typu I – pomiar z surowicy (pmol/l) [średnia ± (SE)]		
Różnice pomiędzy grupami		
Interwencja i komparator	Grupa badana	Grupa kontrolna
Terapia dodatkowa		
Uwagi		

Okres leczenia (okres obserwacji)
Utrata z badania (% pacjentek)
Przerwanie leczenia (% pacjentek)
Metodyka
Randomizacja (metoda)
Ukrycia kodu randomizacji
Zaślepienie (rodzaj)
Zaślepienie osób oceniających wyniki
Zaprojektowane w celu wykazania
Metoda analizy wyników
Punkty końcowe: skuteczność
Punkty końcowe: bezpieczeństwo
Przyczyny utraty z badania
Lokalizacja badania
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM
Ocena w skali Jadad
Sponsor

10. BIBLIOGRAFIA

1. Hwang JS, Chen JF, Yang TS, et al. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2008; 83(5):308–314.
2. Liu J-M, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, et al. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2009; 45(3):460–465.
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5):459–468.
4. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(10):1663–1673.
5. Marquis P, Roux C, De la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):503–510.
6. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90(5):2816–2822.
7. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003; 14 Suppl 3:S66–76.
8. Cortet B. Osteoporosis: from early fracture prevention to better bone health with strontium ranelate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48 Suppl 4:iv14–19.
9. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008; 47 Suppl 4:iv20–22.
10. Roux C, Reginster J-Y, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006; 21(4):536–542.
11. Ferrari S. Continuous broad protection against osteoporotic fractures with strontium ranelate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48 Suppl 4:iv20–24.
12. Rolland Y, Van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, et al. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone*. 2011; 48(2):332–338.
13. Reginster J-Y, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(6):1687–1695.
14. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(5):2060–2066.
15. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003; 14 Suppl 3:S56–65.
16. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(8):821–831.
17. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. 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.
18. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. 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.
19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(8):756–765.

20. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(6):1727–1736.
21. Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos.Int.* 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):1361–1369.
22. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos.Int.* 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):327–337.
23. McClung MR, Boonen S, Topping O, et al. 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.
24. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):1131–1140.
25. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. 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.
26. Rizzoli R, Laroche M, Krieg M-A, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatology International*. 2010; 30(10):1341–1348.
27. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche J-M, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis: Results of a 2-year study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;
28. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(1):72–81.
29. Strontium: new drug. Postmenopausal osteoporosis: too many unknowns. *Prescrire Int.* 2005; 14(80):207–211.
30. European safety review for strontium ranelate. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2012; 50(1):4–4.
31. Adachi JD, McClung M, Minisola S, et al. Fracture incidence in postmenopausal women at higher risk of fracture after 3 years of denosumab treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:884.
32. Adami S, Palacios S, Pavelka K, et al. Freedom trial: Denosumab is not associated with fracture healing complications in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S243–S244.
33. Adami S, Libanati C, Boonen S, 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;
34. Alexandersen P, Karsdal MA, Byrjalsen I, et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis. *Climacteric.: the journal of the International Menopause Society*. 2011; 14:236–243.
35. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate (SR) and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol.(Oxf)*. 2009; 70(4):522–526.
36. Baio G, Barbagallo M, D'Avola G, et al. Improving adherence in osteoporosis: a new management algorithm for the patient with osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(2):257–268.
37. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom*. 2008; 11(3):351–359.
38. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner.Res.* 2004; 19(7):1059–1066.
39. Bock O, Martinka P, Stege U, et al. Strontium ranelate reduces pain and improves patients' ability to cope with daily life requirements in postmenopausal osteoporosis under real life conditions: Results of the noninterventional perspectives study. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S272.
40. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Extraskelatal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporosis International*. 2012; 23(SUPPL. 1):S1–S23.
41. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, et al. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int*. 2010; 21(4):667–677.
42. Boivin G. Mineralisation and Mineral Status of Bone Tissue. *Therapie*. 2003; 58(5):409–413.

43. Bolognese MA, Roux C, Bianchi G, et al. Relationship of baseline bone turnover marker levels and month 12 bone mineral density change in postmenopausal women transitioned from alendronate to denosumab. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:871.
44. Bolognese MA, Bone HG, Kendler DL, et al. Transitioning to denosumab leads to further increases in BMD throughout the skeleton in postmenopausal women who received 5 or more years of continuous alendronate therapy. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):
45. Bolognese MA, Teglbaerg CS, Zanchetta JR, et al. Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results From the FREEDOM Study. *J Clin Densitom*. 2012; (1094-6950 (Print)):
46. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol.Metab*. 2011; 96(4):972–980.
47. Bone H, Chapurlat R, Brandi M, et al. Long-term denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first two years of the freedom trial extension. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S527–S528.
48. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. Denosumab therapy in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first two years of the freedom trial extension. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(3):
49. Bone HG, Kendler DL, Bolognese MA, et al. Transitioning to denosumab further improves BMD in postmenopausal women who received 5 or more years of continuous alendronate therapy. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(3):
50. Bone HG, Brown JP, Chapurlat R, et al. 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*. 2012; 33(3):
51. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol.Metab*. 2008; 93(6):2149–2157.
52. Bone HG, Papapoulos S, Brandi ML, et al. FREEDOM trial first-year extension: Results from 4 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S668–S669.
53. Boonen S, Lippuner K, Adachi JD, et al. Denosumab reduced the incidence of hip and new vertebral fractures in postmenopausal women with higher fracture risk: A subanalysis of the FREEDOM study. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S746–S747.
54. Boonen S, McClung M, Minisola S, et al. Antifracture effects of denosumab in postmenopausal women at higher fracture risk: A subgroup analysis from the freedom trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S376–S377.
55. Boonen S. Overview of the clinical efficacy of strontium ranelate. *Osteoporosis International*. 2010; (21):S775.
56. Boonen S, Miller PD, Lewiecki EM, et al. Denosumab increases total hip bone mineral density in older women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S248–S249.
57. Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, et al. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int*. 2006; 17(12):1781–1793.
58. Borgstrom F, Strom O, Coelho J, et al. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010; 21(2):339–349.
59. Boutroy S, Rizzoli R, Chapurlat R. Beneficial effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone biomechanical properties assessed by finite element analysis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S285.
60. Boyd SK, Nishiyama KK, Zebaze RM, et al. Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low BMD. *Bone*. 2011; 48:S182.
61. Breart G, Cooper C, Meyer O, et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *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(7):1181–1187.
62. Briot K, Benhamou C, Roux C. Effect of strontium ranelate on hip structural geometry. *Bone*. 2009; 44:S381.
63. Briot K, Roux C, Benhamou CL. Prospective study of the role of cortical thickness on the risk of hip fracture. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S44.
64. Briot K, Tremolieres F, Thomas T, et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine*. 2007; 74(1):24–31.
65. Briot K, Benhamou CL, Roux C. Hip cortical thickness assessment in postmenopausal women with osteoporosis and strontium ranelate effect on hip geometry. *J Clin Densitom*. 2012; 15(1094-6950 (Print)):176–185.

66. Brown JP, Deal C, De Gregorio LH, et al. Effect of Denosumab vs alendronate on bone turnover markers and bone mineral density changes at 12 months based on baseline bone turnover level. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2590–2591.
67. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner. Res*. 2009; 24(1):153–161.
68. Brown EJP, Bone HG, Chapurlat R, et al. Six years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first three years of the freedom. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(12):4044–4045.
69. Brown JP, Bone HG, Chapurlat R, et al. Extended safety observations from denosumab administration in postmenopausal women from the freedom and freedom extension trials. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):
70. Bruyere O, Collette J, Deroisy R, et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodelling: Interest in the prediction of lumbar disc degeneration progression and effects of strontium ranelate over a 3-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:839.
71. Bruyere O, Collette J, Reginster J. Long-term effect of strontium ranelate on serum C-terminal propeptide of type I procollagen (PICP) and urine cross-linked N-telopeptide (U-NTX) in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S312.
72. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, et al. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2011; 96(1945-7197 (Electronic)):2675–2680.
73. Cesareo R, Napolitano C, Iozzino M. Strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis treatment: a critical appraisal. *Int J Womens Health*. 2010; 2(1179-1411 (Linking)):1–6.
74. Chapurlat R, Papapoulos S, Bone HG, et al. Long-term denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first year extension study of the FREEDOM trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62:2157.
75. Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: Histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S104.
76. Cheng MH, Chen JF, Fuh JL, et al. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. *Taiwan. J Obstet. Gynecol*. 2012; 51(1875-6263 (Electronic)):153–166.
77. Collette J, Bruyere O, Kaufman JM, et al. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int*. 2010; 21(2):233–241.
78. Collette J, Bruyere O, Vanoverberghe M, et al. Effect of strontium ranelate on serum osteoprotegerin in women with postmenopausal osteoporosis treated over three years. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S311–S312.
79. Confavreux CB, Canoui-Poitaine F, Schott AM, et al. Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *Eur. J Endocrinol*. 2012; 166(1479-683X (Electronic)):735–741.
80. Cortet B. Use of strontium as a treatment method for osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2011; 9(1):25–30.
81. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: *Comparative Effectiveness Review*. 2012; (53):
82. Cummings S, Wang A, Martin JS, et al. The effect of denosumab on bone turnover markers (BTM) in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2010; 46:S28.
83. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2010; 70(6):733–759.
84. Deeks ED, Dhillon S. Spotlight on strontium ranelate: in postmenopausal osteoporosis. *Drugs and Aging*. 2010; 27(9):771–773.
85. Doggrell SA. Good clinical endpoints with denosumab in osteoporosis and cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(17):2939–2943.
86. Eastell R, Austin M, San Martin J, et al. Effect of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis: Initial response and subsequent release from suppression. *Bone*. 2009; 44:S242–S243.
87. Eastell R, Black DM, Boonen S, et al. Once-Yearly zoledronic acid 5 mg infusion for treatment of postmenopausal osteoporosis: Effects on fracture incidence in patient subgroups from the HORIZON-PFT study. *Rheumatology*. 2009; 48:i105.
88. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26(3):530–537.

89. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. 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:S185–S186.
90. Ebeling PR. What's new on the horizon in therapy. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S660–S661.
91. Fardellone P, Cortet B, Legrand E, et al. Cost-effectiveness model of using zoledronic acid once a year versus current treatment strategies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2010; 77(1):53–57.
92. Felsenberg D, Brandi ML, Sergi G, et al. Superior effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone mass and strength parameters at the tibia in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S102.
93. Felsenberg D, Stege U, Degner C, et al. Results of the non-interventional PERSPECTIVES Study - Strontium ranelate reduces pain and improves patients' ability to cope with daily life requirements in postmenopausal osteoporosis under real life conditions. *Osteologie*. 2012; 21(1):15–21.
94. Ferrari S. Preclinical and clinical effects of RANK ligand inhibition. *Endocrine Abstracts*. 2010; 22:S10.
95. Freemantle N, ez-Perez A, Cooper C, et al. Efficacy of denosumab relative to other osteoporosis therapies for prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of an adjusted indirect and mixed treatment comparison. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S17–S18.
96. Freemantle N, Kendler D, Kaur P, et al. DAPS (denosumab adherence preference satisfaction): Results of the second year of the crossover study. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S98.
97. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos.Int*. 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):317–326.
98. Galesanu C, Lisnic N, Florescu A, et al. Comparing daily strontium ranelate with once weekly alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S88.
99. 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.
100. Genant H, Radcliffe H, Libanati C, et al. BMD and BMC improvements in hip total, trabecular, and cortical bone following denosumab treatment: QCT results from the freedom trial. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S116–S117.
101. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, et al. 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.
102. Genant HK, Engelke K, Zanchetta JR, et al. Denosumab treatment results in significant trabecular and cortical bone improvements at the hip as assessed by QCT. *Bone*. 2011; 48:S88–S89.
103. Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, et al. Denosumab increases total, trabecular, and cortical estimated hip and spine strength in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2011; 48:S86–S87.
104. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, et al. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 66(5):689–694.
105. Haentjens P, Velkeniers B, Vander-Schueren D, et al. Evidence with strontium ranelate but not bisphosphonate treatment for reduction of nonvertebral fracture risk in women over 80 years of age: A meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S138.
106. Hiligsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2010; 21(1):157–165.
107. Hiligsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone*. 2010; 46(2):440–446.
108. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone*. 2010; 47(1):34–40.
109. Hooven FH, Roux C, Adami S, et al. Reasons for stopping anti-osteoporosis medications among postmenopausal women: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S18–S19.
110. Imaz I, Rubio B, Lopez-Delgado ME, et al. Cost-utility analysis of pharmacological treatments for the prevention of bone fractures in osteoporotic post-menopausal Spanish women (Structured abstract). *Madrid: Agencia.de Evaluacion.de Tecnologias.Sanitarias*. 2010;
111. Inderjeeth CA, Foo AC, Lai MM, et al. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. *Bone*. 2009; 44(5):744–751.
112. Jakob FJ, Palacios S, Audran M, et al. Final results of a 3 years prospective observational cohort study of patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S73.
113. Jonsson B, Strom O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011; 22(3):967–982.

114. Jonville-Bera A-P, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®) : effets indésirables rapportés en France. *La Presse Médicale*. 2011; 40(10):e453–e462.
115. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX((R)). *Osteoporos Int*. 2011; 22(8):2347–2355.
116. Kaya K, Delialioglu SU, Ozel S, et al. Comparison of effectiveness of strontium ranelate and alendronate sodium in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporoz Dnyasindan*. 2009; 15(3):70–74.
117. Kendler D, Gold D, Brown JP, et al. BMD Results and patient preference and satisfaction with mode of treatment administration from 2 phase 3 trials comparing denosumab and alendronate. *Menopause*. 2009; 16(6):1240–1241.
118. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int*. 2010; 21(5):837–846.
119. Kendler DL, Gold DT, Horne R, et al. Assessment of preference and satisfaction with a weekly oral tablet versus a 6-month subcutaneous injection for the treatment of osteoporosis. *Value in Health*. 2009; 12(3):A16.
120. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int*. 2011; 22(6):1725–1735.
121. Lam S, Zouzas K. Strontium ranelate for the management of osteoporosis. *Consult Pharm*. 2008; 23(7):531–537.
122. 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. *J Manag. Care Pharm*. 2012; 18(1944-706X (Electronic)):S1–15.
123. Li L, Roddam A, Gitlin M, et al. Persistence with osteoporosis medications among postmenopausal women in the UK General Practice Research Database. *Menopause*. 2012; 19(1530-0374 (Electronic)):33–40.
124. Libanati C, Boyd SK, Nishiyama KK, et al. Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bone mineral density. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):
125. Lin T, Wang C, Cai XZ, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(1742-1241 (Electronic)):399–408.
126. Lippuner K, Adachi J, Cummings S, et al. 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–S28.
127. Leonart Bellfill R, Corominas M. DRESS syndrome caused by Strontium ranelate. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 64:173.
128. Lunar LJ, Brakamonte MA, Serafin ME. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily strontium ranelate: A randomised, placebo-controlled study. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S138.
129. Lunar LJ, Brakamonte MA, Serafin ME. Compliance and satisfaction with strontium ranelate vs. bisphosphonate (alendronate) for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Venezuela: An open-label, prospective, non randomized observational study. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S137.
130. Lyritis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann N Y Acad. Sci*. 2010; 1205(0077-8923 (Linking)):277–283.
131. Mackey DC, Black DM, Bauer DC, et al. Effects of anti-resorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes. *J Bone Miner. Res*. 2011; 26(1523-4681 (Electronic)):2411–2418.
132. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011; 22(6):1659–1667.
133. Masaryk P, Letkovska A, Rovensky J. Strontium ranelate - New argument of effectiveness. *Rheumatologia*. 2011; 25(2):77–84.
134. McCloskey E, Lewiecki M, Kanis J, et al. Denosumab reduces the risk of clinical osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX(registered trademark). *Osteoporosis International*. 2011; 22:S103.
135. McClung M, Bauer D, Christiansen C, et al. The effects of denosumab on fracture risk reduction related to baseline bone resorption. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:593.
136. McClung M, Christiansen C, Grauer A, et al. Relationship between the effect of denosumab on bone turnover markers and change in bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:870.
137. McClung M. Clinical implications of RANKL inhibition. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S777.
138. McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover over 8 years. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):

139. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos.Int.* 2012; (1433-2965 (Electronic)):
140. McClung MR, Zanchetta JR, Hoiseth A, et al. Denosumab Densitometric Changes Assessed by Quantitative Computed Tomography at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2012; (1094-6950 (Print)):
141. McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. 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:S74–S76.
142. Meunier PJ. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2001; 68(6):576–581.
143. Meunier PJ. Therapeutic Clinical Trials in Osteoporosis. *Therapie.* 2003; 58(5):415–420.
144. Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2010; 25(3):455–462.
145. Miller P, Bolognese M, Lewiecki EM, et al. The effects of 6 years of continuous denosumab treatment on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover. *Arthritis and rheumatism.* 2009; 60:592.
146. Miller PD, Bolognese M, Lewiecki EM, et al. Six-year safety and efficacy data from denosumab phase 2 extension study. *Journal of Clinical Densitometry.* 2010; 13:131–132.
147. Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs and Aging.* 2011; 28(1):63–82.
148. Muschitz C. RANKL-inhibition as a novel therapeutic approach for the reduction of osteoporotic fractures. *Journal fur Mineralstoffwechsel.* 2011; 18(2):69–71.
149. Musette P, Kaufman JM, Rizzoli R, et al. Cutaneous side effects of antiosteoporosis treatments. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2011; 3(1):31–41.
150. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Evaluation of efficacy and safety of denosumab in Japanese postmenopausal women with osteoporosis-phase II (dose response) study. *Osteoporosis International.* 2012; 23:S133–S134.
151. National-Horizon-Scanning-Centre. Denosumab for the prevention and treatment of osteoporosis (Structured abstract). *Birmingham.: National Horizon.Scanning Centre.* 2008;
152. NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) (Structured abstract). *London: National Institute for Health and Clinical Excellence.* 2011;
153. NICE. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (Structured abstract). *London: National Institute for Health and Clinical Excellence.* 2010;
154. Nelson HD, Haney EM, Dana T, et al. Screening for osteoporosis: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine.* 2010; 153(2):99–111.
155. Osborne V, Layton D, Perrio M, et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2010; 33(7):579–591.
156. Osborne V, Layton D, Shakir S. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in users of strontium ranelate: A case series from prescription-event monitoring (PEM) in England. *Osteoporosis International.* 2010; 21:S259–S260.
157. Osborne V, Layton D, Shakir SAW. Analysis of strontium ranelate utilisation from prescription-event monitoring (PEM): Focus on «off label» and special populations use in support of risk management. *Pharmacoevidence and Drug Safety.* 2010; 19:S175–S176.
158. Palacios S, Sanchez Borrego R, Valdes C, et al. Recommendations on strontium ranelate in the treatment of osteoporosis. *Progresos de Obstetricia y Ginecologia.* 2012; 55(1):38–49.
159. Papapoulos S, Man Z, Mellstrom D, et al. Five-year denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first two years of the freedom trial extension. *Osteoporosis International.* 2011; 22:S107–S108.
160. Papapoulos SE. Long-term efficacy and safety of denosumab in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2011; 22:S411–S412.
161. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner.Res.* 2012; 27(1523-4681 (Electronic)):694–701.
162. Papapoulos S, Brown JP, Bone HG, et al. 6 years' denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: First 3 years of the freedom extension. *Archives of Osteoporosis.* 2012; 7:S145–S146.
163. Papapoulos S, Brown JP, Chapurlat R, et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 6 years: Results from the first 3 years of the freedom extension. *Osteoporosis International.* 2012; 23:S76.

164. Payer J, Vanuga P, Tomkova S, et al. Treatment of the postmenopausal osteoporosis by strontium ranelate in everyday practice - Dual study. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S226.
165. Pignolo RJ. 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”. *J Bone Joint Surg.Am*. 2012; (1535-1386 (Electronic)):
166. Pineda MB, Puentes MVG, Mola EM. Treatment of postmenopausal osteoporosis with Strontium ranelate: Results at three years. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S159.
167. Povoroznyuk V, Dzerovych N, Bondarenko L, et al. Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and functional abilities in postmenopausal women with systemic osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S749.
168. Povoroznyuk V, Dzerovych N, Bondarenko L, et al. Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and functional abilities in postmenopausal women with systemic osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S634.
169. Povoroznyuk V, et al. Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and functional abilities in postmenopausal women with systemic osteoporosis. *Climacteric*. 2011; (14):175–176.
170. Povoroznyuk V, Dzerovych N, Bondarenko L, et al. Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and functional abilities in postmenopausal women with systemic osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*. 2012; 7:S179–S180.
171. Povoroznyuk V, Dzerovych NI, Bondarenko LI, et al. Effect of strontium ranelate on vertebral pain syndrome and functional abilities in postmenopausal women with systemic osteoporosis. *Pain Practice*. 2012; 12:188.
172. Quesada-Gómez JM, Muschitz C, Gómez-Reino J, et al. The effect of PTH(1-84) or strontium ranelate on bone formation markers in postmenopausal women with primary osteoporosis: results of a randomized, open-label 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*. 2011; 22(9):2529–2537.
173. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2010; 21(12):1993–2002.
174. Raef H, Al-Bugami M, Balharith S, et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective. *Ann Saudi Med*. 2011; 31(2):111–128.
175. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. 2009; 45(6):1059–1064.
176. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int*. 2002; 13(12):925–931.
177. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, et al. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13(7):857–864.
178. Reginster JY, Kaufman JM, Devogelaer JP, et al. Long-term efficacy and safety of strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women: Results over 10 years. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S110–S111.
179. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporotic women with strontium ranelate: Results at 10 years. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S665–S666.
180. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc.)*. 2003; 39(2):89–101.
181. Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, et al. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Current osteoporosis reports*. 2005; 3(1):30–34.
182. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2011; 71(1):65–78.
183. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des*. 2002; 8(21):1907–1916.
184. Reginster JY, Kaufman JM, Devogelaer JP, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):
185. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos.Int*. 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):1115–1122.
186. Reid I, Miller P, Brown JP, et al. Effect of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: The freedom and stand studies. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S134.
187. Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner.Res*. 2010; 25(10):2256–2265.
188. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int*. 2010; 30(7):863–869.

189. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60(5):267–272.
190. Rizzoli R, Boonen S, Bone HG, et al. The effect of denosumab on vertebral fracture risk by type and subgroup: Results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S357–S358.
191. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. Beneficial effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone microstructure - A 2-year study. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S28–S29.
192. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2009; 44:S226.
193. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int*. 2011; 89(2):91–104.
194. Rizzoli R. Gaining bone strength with strontium ranelate. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S413.
195. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(1751-2441 (Electronic)):593–604.
196. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis results of a 2-year study. *Osteoporosis International*. 2012; 23(1):305–315.
197. Rodionova S, Krivova A. Factor increasing adherence to strontium ranelate at 2 years of treatment. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S134.
198. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner. Res*. 2010; 25(4):891–900.
199. Roux C, Bolognese MA, Bianchi G, et al. Relationship between baseline bone turnover marker levels and percent change in BMD at month 12 in postmenopausal women transitioned to denosumab or continuing on long-term alendronate therapy. *Bone*. 2009; 44:S435.
200. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007; 18(12):1617–1624.
201. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12):1736–1738.
202. Roux C. Antifracture efficacy of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2007; 40(5 SUPPL.):S9–S11.
203. Roux C. Fracture reduction throughout the skeleton: Implications for patient care. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S411.
204. Scotland G, Waugh N, Royle P, et al. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(1179-2027 (Electronic)):951–961.
205. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone*. 2010; 46(4):1038–1042.
206. Seeman E, Cheung A, Shane E, et al. Relationship between baseline remodelling intensity and changes in HR-pQCT parameters at the radius in postmenopausal women treated with denosumab or alendronate. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S362–S363.
207. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Effects of denosumab and alendronate on skeletal microarchitecture. *Bone*. 2009; 44:S36–S37.
208. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner. Res*. 2008; 23(3):433–438.
209. Seeman E, Thomas T, Boyd SK, et al. Effects of denosumab and alendronate at the ultradistal radius in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2009; 44:S241.
210. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner. Res*. 2006; 21(7):1113–1120.
211. Seeman E, Libanati C, Austin M, et al. The transitory PTH increase following denosumab administration is associated with reduced intracortical porosity: A distinctive characteristic of denosumab therapy. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S76–S77.
212. Siddiqi M, O'Hare J. Improving compliance with strontium ranelate therapy by low initial dose. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S223.
213. Silverman S, Viswanathan H, Wang A, et al. Evaluation of health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis who participated in the freedom trial. *Osteoporosis International*. 2010; 21:S14–S15.

214. Simon JA, Recknor C, Moffett AH, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause*. 2012; (1530-0374 (Electronic)):
215. Singer FR. Metabolic bone disease: atypical femoral fractures. *J Biomech*. 2011; 44(2):244–247.
216. Smith EV, Shipley DR. Severe exfoliative dermatitis caused by strontium ranelate: two cases of a new drug reaction. *Age Ageing*. 2010; 39(3):401–403.
217. Sousa IO, Diniz ET, Marques TF, et al. Short-term bone marker responses to teriparatide and strontium ranelate in patients with osteoporosis previously treated with bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol. Metabol*. 2010; 54(2):244–249.
218. Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(0312-5963 (Print)):793–807.
219. Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(1542-6270 (Electronic)):1000–1009.
220. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int*. 2011; 23(1433-2965 (Electronic)):327–337.
221. Waugh N, Royle P, Scotland G, et al. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011; 15 Suppl 1:51–59.
222. Whelan AM, Raman-Wilms L. Denosumab: A new injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. *Canadian Pharmacists Journal*. 2011; 144(2):72–78.
223. Wilhelmi E. Postmenopausal osteoporosis: Long-term fracture protection with strontium ranelate. *Journal fur Pharmakologie und Therapie*. 2012; 21(2):69–70.
224. Wustrack R, Burch S, Mesenbrink P, et al. Preexisting, as well as recent, vertebral fractures strongly predict new vertebral fractures: Results from a large, international RCT in osteoporotic women. *Spine*. 2010;
225. Xue F, Ma H, Xia A, et al. Post-marketing pharmacoepidemiology study assessing Prolia(registered trademark) global safety. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011; 20:S227–S228.
226. Zanchetta JR, Hoiseth A, Kendler DL, et al. 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*. 2010; 13:108.
227. Zebaze RM, Boyd SK, Nishiyama KK, et al. Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S527.
228. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, et al. Denosumab reduces intracortical porosity more than alendronate in the compact-appearing cortex and outer transitional zone. *Osteoporosis International*. 2012; 23:S291.
229. The SF Community - SF-36® Health Survey Update. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml> (29.11.2012).
230. De la Loge C, Sullivan K, Pinkney R, et al. Cross-cultural validation and analysis of responsiveness of the QUALIOST®: QUALity of Life questionnaire In OSTEoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3:69.
231. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): A reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Quality of Life Research*. 2000; 9(1):767–774.

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline / Biomed Central (przez Pubmed)	7
Tabela 2.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie The Cochrane Collaboration	8
Tabela 3.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase	9
Tabela 4.	Wynik przeszukiwania stron towarzystw naukowych	11
Tabela 5.	Ilość badań włączonych i publikacji dodatkowych	13
Tabela 6.	Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej.....	13
Tabela 7.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	14
Tabela 8.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov	21
Tabela 9.	Definicje przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów i niepowodzenia leczenia na podstawie odnalezionych wytycznych leczenia osteoporozy oraz stanowisk agencji HTA	44
Tabela 10.	Definicje złamań w badaniach dla porównania ranelinianu strontu z placebo	45
Tabela 11.	Definicje złamań w badaniach dla porównania denosumabu z placebo.....	45
Tabela 12.	Skale oceniające jakość życia w analizowanych badaniach	46
Tabela 13.	Kwestionariusz skali QUALIOST.....	46
Tabela 14.	Kwestionariusz skali SF-36	46
Tabela 15.	Kwestionariusz skali OPAQ-SV.....	46
Tabela 16.	Poszczególne działania niepożądane dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	56
Tabela 17.	Poszczególne, ciężkie działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	58
Tabela 18.	Poszczególne działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	60
Tabela 19.	Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) – złamania kręgosłupa.....	64
Tabela 20.	Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) – zmiana BMD [%] w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.....	64
Tabela 21.	Wyniki analizy post hoc badań SOTI i TROPOS (Rolland 2011) - analiza bezpieczeństwa	65
Tabela 22.	Wyniki badania analizy post hoc badania FREEDOM (Boonen 2011) – złamania kręgosłupa i złamania szyjki k. udowej.....	67
Tabela 23.	Wyniki badania analizy post hoc badania FREEDOM (Boonen 2011) – analiza bezpieczeństwa	69
Tabela 24.	Wyniki porównania pośredniego ranelinianu strontu i denosumabu w podgrupie pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań k. udowej.....	70
Tabela 25.	Ryzyko wystąpienia złamań kręgowych w podgrupach badania FREEDOM	71
Tabela 26.	Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych w podgrupach badania FREEDOM	72
Tabela 27.	Zmiana wartości BMD w obrębie szyjki kości udowej w podgrupach badania FREEDOM	72
Tabela 28.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad	73
Tabela 29.	Formularz do charakterystyki badań klinicznych	74

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Ryzyko względne wystąpienia nowych złamań kręgowych dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną - wynik metaanalizy	47
Wykres 2.	Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	47
Wykres 3.	Ryzyko zgonu dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	48
Wykres 4.	Ryzyko względne wycofania z badania ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	48
Wykres 5.	Ryzyko względne wycofania z badania z powodu AE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	49
Wykres 6.	Ryzyko względne dla występowania AE ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	49
Wykres 7.	Ryzyko względne dla występowania AE związanych z leczeniem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną– wynik metaanalizy	49
Wykres 8.	Ryzyko względne występowania SAE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	50
Wykres 9.	Ryzyko względne występowania zgonu dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	51
Wykres 10.	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	51
Wykres 11.	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	51
Wykres 12.	Ryzyko względne występowania biegunki dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	52
Wykres 13.	Ryzyko względne występowania niestrawności dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	52
Wykres 14.	Ryzyko względne występowania bólu głowy dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	52
Wykres 15.	Ryzyko względne występowania infekcji górnych dróg oddechowych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy.....	53
Wykres 16.	Ryzyko względne występowania bólu kończyn dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	53
Wykres 17.	Ryzyko względne występowania bólu pleców dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	53
Wykres 18.	Ryzyko względne występowania kontuzji dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	54
Wykres 19.	Ryzyko względne występowania zapalenia nosogardzieli dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	54
Wykres 20.	Ryzyko względne występowania grypy dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	54
Wykres 21.	Ryzyko względne występowania bólu stawów dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	55
Wykres 22.	Ryzyko względne występowania infekcji dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – wynik metaanalizy	55

