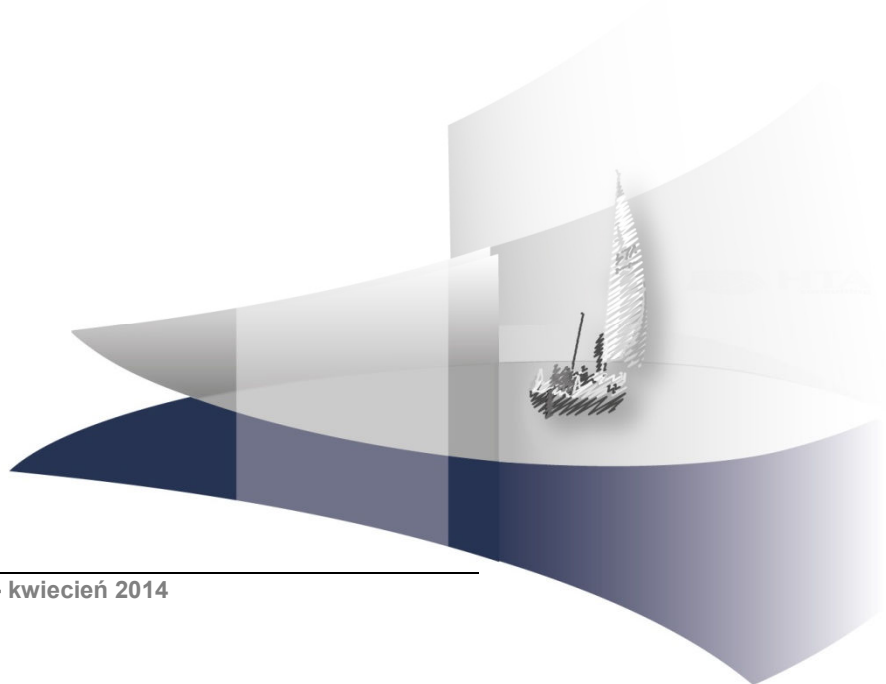


**PORÓWNANIE DENOSUMABU Z RANELINIANEM STRONTU
W LECZENIU OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

1. WPROWADZENIE I CEL ANALIZY	5
2. ANALIZA KLINICZNA	6
2.1. Analiza skuteczności.....	6
2.1.1. Metodyka	6
2.1.2. Rezultaty przeszukania.....	6
2.1.3. Porównanie pośrednie skuteczności denosumabu z ranelinianem strontu (Freemantle 2013).....	8
2.2. Analiza bezpieczeństwa.....	11
3. FINANSOWANIE TERAPII W POLSCE.....	13
3.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny	13
3.2. Koszty terapii.....	13
4. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW.....	16
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	18
6. BIBLIOGRAFIA	21
7. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	22
8. ANEKS	23
8.1. Charakterystyki włączonych badań.....	23

INDEKS SKRÓTÓW

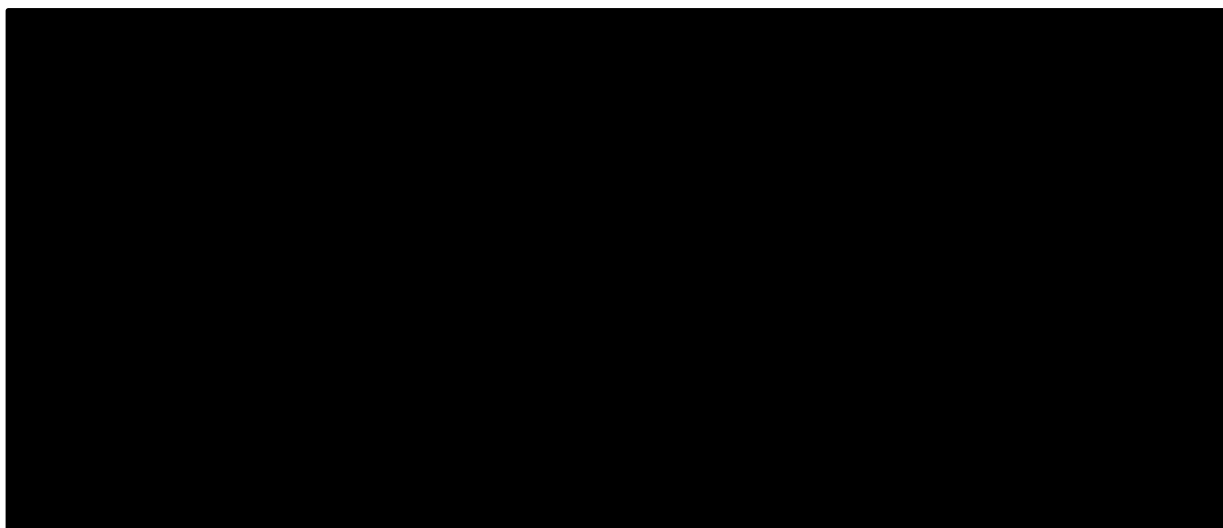
ALN	Alendronian, kwas alendronowy (<i>Alendronate alendronic acid</i>)
bd	Brak danych
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
d	Dzień
DENO	Denosumab
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
IBAND	Kwas ibandronowy (<i>Ibandronic Acid</i>)
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
N	Liczba pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p-value</i>)
p.o.	Doustne podanie leku (<i>Per Os</i>)
PLC	Placebo
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RLX	Raloksyfen (<i>Raloxifene</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RS	Ranelinian strontu (<i>Strontium Ranelate</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
T	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (wskaźnik T, T-score) (<i>T-score</i>)
ZLN	Kwas zoledronowy (<i>Zoledronic acid</i>)

1. WPROWADZENIE I CEL ANALIZY

Na prośbę zawartą w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2014 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012r., poz. 388) przeprowadzono analizę uzupełniającą, porównanie efektywności klinicznej denosumabu z dodatkowym komparatorem (ranelinianem strontu) w terapii osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

W ramach analizy uwzględniono następujące aspekty:

- ocenę kliniczną DENO oraz RS w oparciu o odnalezione opracowania wtórne,
- analizę statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego DENO oraz RS,
- koszty terapii osteoporozy pomenopauzalnej z zastosowaniem DENO oraz RS,
- analiza minimalizacji kosztów (CMA).



2. ANALIZA KLINICZNA

2.1. Analiza skuteczności

2.1.1. Metodyka

W ramach analizy przeszukano niesystematycznie bazy informacji medycznej (MEDLINE przez Pubmed, EMBASE) w celu identyfikacji najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz), w których dokonano porównania DENO vs RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (data przeszukania: wrzesień 2013; aktualizacja przeszukania: kwiecień 2014).

Populacja

- kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej: kobiety z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Interwencja

- DENO dodany do terapii standardowej (wit. D + wapń).

Komparator/y

- RS dodany do terapii standardowej (wit. D + wapń).

Punkty końcowe

- Złamania kości.

2.1.2. Rezultaty przeszukania

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 4 opracowania wtórne dotyczące porównania DENO z pozostałymi opcjami terapeutycznymi, w tym również z RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (Tabela 1). W ramach analizy odnalezionych opracowań wtórnych uznano, że przegląd systematyczny Freemantle 2013 jest najbardziej wiarygodnym oraz najaktualniejszym dostępnym opracowaniem wtórnym obejmującym porównanie DENO vs RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. Wyniki niniejszego przeglądu przedstawiono poniżej (Rozdz. 2.1.3).

Tabela 1.
Opracowania wtórne dotyczące porównania DENO z RS

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Follow-up	Liczba badań	Liczba pacjentów	Punkty końcowe	Wnioski
Bolland 2010 [1]^a	DENO, RYZ, RS, ZLN, PLC	Ocena wpływu skutecznej terapii osteoporozy na śmiertelność	≥1 rok	8 (10) ^c	33 090 (analiza I ^o) 39 549 (analiza II ^o) ^c	Zgony	Wszystkie leki wykazują zbliżony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności pacjentów z osteoporozą, u których występuje duże ryzyko złamań (analiza łączna dla wszystkich leków w porównaniu z PLC, 11% redukcja, p = 0,036).
Freemantle 2013 [2]^{a,b}	DENO, ALN, TRD, RS, RLX, ZLN, IBAND (p.o.), RYZ, ETD, bisfosfoniany łącznie, PLC	Porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	≥1 rok	33	bd	Nowe złamania kręgowy, złamania pozakręgowy, złamania kliniczne, złamania biodra i nadgarstka	Wszystkie leki, oprócz ETD, znacząco obniżają ryzyko nowych złamań kręgowych w porównaniu z PLC. DENO, RYZ i ZLN znacząco obniżają ryzyko złamań pozakręgowych i złamań biodra, a ALN, RS i TRD znacząco zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych. Analiza MTC wskazała na istotną statystycznie przewagę DENO nad RS, RLX, ALN i RYZ odnośnie zapobiegania nowym złamaniom kręgowym.
Gallacher 2010 [3]	DENO, PTH (TRD), bisfosfoniany, RS, PLC	Ocena wpływu różnych terapii osteoporozy pomenopauzalnej na jakość kości	bd	79	bd	Jakość kości, BMD, m kroarchitektura kości, histomorfometria kości, markery obrotu kości	DENO wykazuje wyraźny, szybki i utrzymujący się wpływ na zahamowanie resorpcji kości, które jest znacząco wyższe w porównaniu z doustnym ALN. Ponadto, w porównaniu z ALN, DENO warunkuje większy przyrost BMD i zmniejsza obrót kostny.
Hopkins 2011 [4]^a	DENO, ALN, ETD, IBAND, RLX, RYZ, RS, TRD, ZLN, PLC	Ocena względnej skuteczności poszczególnych terapii w redukcji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie	bd	30	59 209	Złamania (kręgowy, pozakręgowy, biodra, nadgarstka)	TRD, ZLN i DENO mają najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznymi w obniżaniu ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych.

ALN – alendronian, ETD - etydronian, IBAND – kwas ibandronowy, PLC –placebo; RLX – raloksyfen, RS – ranelinian strontu, RYZ – ryzedronian, TRD – teryparatyd, ZLN – kwas zoledronowy

a) Przegląd zawiera metaanalizę.

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

2.1.3. Porównanie pośrednie skuteczności denosumabu z ranelinianem strontu (Freemantle 2013)

Cel i metodyka

Celem autorów przeglądu systematycznego Freemantle 2013 było ocena wpływu denosumabu (DENO) na zmniejszenie ryzyka złamań w porównaniu z innymi terapiami osteoporozy pomenopauzalnej:

- ranelinianem strontu (RS),
- raloksyfenem (RLX),
- teryparatydem (TRD),
- bisfosfonianami ogółem, podawanymi p.o. oraz i.v., a także osobno z:
 - kwasem zoledronowym (ZLN),
 - kwasem alendronowym (ALN),
 - kwasem ryzedronowym (RYZ),
 - kwasem etydronowym (ETD),
 - kwasem ibandronowym (IBAND). [2]

W celu identyfikacji badań klinicznych w 2009 roku (kwiecień–listopad) przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, CENTRAL oraz CINAHL. [2]

Kryteria włączenia badań do analizy:

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania opublikowane w j. angielskim,
- pacjentki z ryzykiem wystąpienia złamania osteoporotycznego,
- pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną,
- badania, w ramach których oceniano wpływ ww leków na złamania kości,
- badania ukierunkowane na ocenę złamań kości (badania zaprojektowane do oceny BMD, w których złamania kości raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości). [2]

Kryteria wykluczenia badań z analizy:

- pacjenci z podwyższonym ryzykiem złamań kości z powodów innych niż osteoporoza,
- badania, których celem była ocena dawek bez placebo lub ramienia kontrolnego,
- badania *in vitro* oraz *in vivo*, badania *quasi*-randomizowane, opracowania wtórne,
- badania, w których liczebność próby była <10 pacjentów,
- follow-up <12 miesięcy,

- badania niezaślepienie (*open-label*),
- badania opublikowane tylko w postaci abstraktów. [2]

Oceniane punkty końcowe:

- potwierdzone radiologicznie:
 - nowe złamanie kręgowie,
 - kliniczne złamanie kręgowie,
 - złamanie pozakręgowie,
 - złamanie biodra,
 - złamanie nadgarstka. [2]

W ramach opracowania zaplanowano wykonanie metaanaliz dotyczących bezpośredniego porównania każdej substancji aktywnej z placebo (PLC), a także porównań pośrednich metodą Buchera dla każdej pary: DENO vs komparator. Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie metodą sieciową (MTC, ang. *mixed treatment comparison*). [2, 5]

W analizie podstawowej uwzględniono wszystkie badania zaprojektowane do oceny wpływu substancji aktywnych na złamania kości, natomiast do analizy wrażliwości dodatkowo włączono prace raportujące złamania kości jako działania niepożądane (w ramach analizy bezpieczeństwa). [2]

Wyniki wyszukiwania

Spośród 404 publikacji (211 badań klinicznych) zidentyfikowanych w ramach przeszukania baz informacji medycznej do analizy włączono ogółem 33 badania. Kryteria włączenia do analizy podstawowej spełniało 16 badań, w tym 1 RCT dla porównania denosumabu z placebo (FREEDOM) oraz 2 RCT oceniające ranelinian strontu z placebo (Meunier 2004, Reginster 2008). Z kolei w analizie wrażliwości uwzględniono łącznie wszystkie 33 badania RCT, w tym:

- 1 RCT dla DENO vs PLC (FREEDOM),
- 2 RCT dla DENO vs ALN (Brown 2009, Kendler 2010),
- 2 RCT dla RS vs PLC (Meunier 2004, Reginster 2008). [2]

Dokładne charakterystyki włączonych badań wraz z oceną ich wiarygodności w skali Jadad dostępne są w załączniku do publikacji źródłowej, natomiast krótkie zestawienie badań przedstawiono w Aneksie (rozdział 8.1). [5]

Wyniki przeprowadzonych analiz

Ze względu na cel niniejszej analizy, poniżej przedstawiono tylko wyniki dla porównań obejmujących denosumab i/lub ranelinian strontu. Rezultaty dla pozostałych porównań dostępne są w załączniku do publikacji źródłowej. [5]

W bezpośrednim porównaniu DENO z PLC wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych, klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra (Tabela 2). W metaanalizach oceniających RS względem PLC stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych, klinicznych złamań kręgowych oraz złamań pozakręgowych (Tabela 2). [2]

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych (RR = 0,45 95%CI [0,32; 0,63]) oraz klinicznych złamań kręgowych (RR = 0,49 95%CI [0,30; 0,80]), natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie pozostałych rodzajów złamań tj. pozakręgowych, biodra oraz nadgarstka (Tabela 2). [2]

W ramach porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że zarówno DENO, jak i RS w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukują ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych (Tabela 2), a jednocześnie w odniesieniu do tego punktu końcowego DENO wykazuje istotnie statystycznie silniejsze działanie niż RS (RR = 0,45 95%CI [0,29; 0,68]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i RS odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, złamań biodra oraz złamań nadgarstka (Tabela 2). Wyniki badań, w których złamania kości raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa, dodane do wcześniejszych porównań w ramach analizy wrażliwości nie wpłynęły na zmianę wyników i wnioski (Tabela 3). [2]

Tabela 2.
Wyniki porównań bezpośrednich oraz pośrednich dotyczące DENO oraz RS – analiza podstawowa [2]

Porównanie	Nowe złamanie kręgowe RR [95% CI]	Kliniczne złamanie kręgowe RR (95% CI)	Złamanie pozakręgowe RR (95% CI)	Złamanie biodra RR (95% CI)	Złamanie nadgarstka RR (95% CI)
Porównanie bezpośrednie					
DENO vs PLC	0,33 [0,26; 0,41]	0,32 [0,21; 0,48]	0,81 [0,69; 0,96]	0,61 [0,37; 0,98]	0,84 [0,64; 1,11]
RS vs PLC	0,72 [0,57; 0,90]	0,65 [0,50; 0,84]	0,88 [0,78; 0,99]	0,89 [0,67; 1,18]	0,98 [0,73; 1,31]
Porównanie pośrednie metodą Buchera					
DENO vs RS	0,45 [0,32; 0,63]	0,49 [0,30; 0,80]	0,93 [0,76; 1,14]	0,68 [0,39; 1,19]	0,86 [0,58; 1,29]
Porównanie pośrednie metodą MTC					
DENO vs PLC	0,32 [0,22; 0,46]	0,31 [0,04; 2,77]	0,81 [0,60; 1,11]	0,60 [0,27; 1,36]	0,84 [0,17; 4,00]
RS vs PLC	0,72 [0,57; 0,90]	0,65 [0,08; 5,52]	0,88 [0,71; 1,11]	0,89 [0,43; 1,83]	0,98 [0,20; 4,97]
DENO vs RS	0,45 [0,29; 0,68]	0,48 [0,02; 9,90]	0,92 [0,61; 1,36]	0,68 [0,23; 2,09]	0,85 [0,09; 8,40]

Tabela 3.
Wyniki porównań bezpośrednich oraz pośrednich dotyczące DENO oraz RS – analiza wrażliwości [2]

Porównanie	Nowe złamanie kręgosłupa RR [95% CI]	Kliniczne złamanie kręgosłupa RR (95% CI)	Złamanie pozakręgosłupa RR (95% CI)	Złamanie biodra RR (95% CI)	Złamanie nadgarstka RR (95% CI)
Porównanie bezpośrednie					
DENO vs PLC	0,33 [0,26; 0,41]	0,32 [0,21; 0,48]	0,81 [0,69; 0,96]	0,61 [0,37; 0,98]	0,84 [0,64; 1,11]
RS vs PLC	0,72 [0,57; 0,90]	0,65 [0,50; 0,84]	0,88 [0,78; 0,99]	0,89 [0,67; 1,18]	0,98 [0,73; 1,31]
Porównanie pośrednie metodą Buchera					
DENO vs RS	0,45 [0,32; 0,63]	0,49 [0,30; 0,80]	0,93 [0,76; 1,14]	0,68 [0,39; 1,19]	0,86 [0,58; 1,29]
Porównanie pośrednie metodą MTC					
DENO vs PLC	0,32 [0,23; 0,45]	0,31 [0,04; 2,19]	0,84 [0,67; 1,06]	0,60 [0,27; 1,31]	0,77 [0,25; 1,99]
RS vs PLC	0,72 [0,58; 0,88]	0,65 [0,09; 4,44]	0,88 [0,74; 1,05]	0,88 [0,43; 1,79]	0,98 [0,29; 3,26]
DENO vs RS	0,44 [0,30; 0,67]	0,49 [0,03; 8,04]	0,95 [0,72; 1,31]	0,67 [0,24; 1,96]	0,80 [0,16; 3,74]

2.2. Analiza bezpieczeństwa

Denosumab

DENO wskazany jest w:

- leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, złamań pozakręgowych oraz biodra),
- leczeniu utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa). [6]

Przeciwwskazaniem do terapii denosumabem jest hipokalcemia. [6] Nie odnaleziono doniesień/ostrzeżeń EMA związanych z bezpieczeństwem stosowania DENO.

Ranelinian strontu

RS jest wskazany w:

- leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z dużym ryzykiem złamań w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgosłupa i biodra,
- leczeniu ciężkiej osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. [7]

Decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta. [7]

W 2012 oraz 2013 roku EMA wydała dokumenty, w których zawarto uwagi związane z bezpieczeństwem stosowania RS u różnych grup pacjentów. Ostrzegano, że stosowanie preparatu Protelos lub Osseor jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca w porównaniu z PLC (RR = 1,6 95%CI [1.07; 2.38]). Notowano także zwiększoną częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym u pacjentów w wieku >80 lat oraz u chorych tymczasowo lub stale unieruchomionych. [8, 9]

W dokumentach z 2012 i 2013 roku EMA zaleca stosowanie RS tylko u chorych z ciężką postacią osteoporozy i z wysokim ryzykiem złamania. EMA nie zaleca stosowania RS u chorych z czynną lub przebytą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową oraz u chorych tymczasowo lub stale unieruchomionych. EMA zaleca zaprzestanie stosowania RS w przypadku pojawienia się skórnej reakcji alergicznej na lek, a także zaleca rozważenie zmiany terapii u pacjentek w wieku 80 lat stosujących RS. [8, 9]

Na podstawie powyższych informacji, w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Protelos zawarto listę przeciwwskazań do stosowania RS:

- czynna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, ang. *Venous thromboembolism events*), w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna,
- tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przeżytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej,
- czynna lub zdiagnozowana w wywiadzie choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. [7]

W lutym 2014 roku EMA wydała dokument z dalszymi restrykcjami dotyczącymi stosowania RS u pacjentów z osteoporozą. Zaleca się, aby Protelos/Osseor były stosowane tylko u kobiet po menopauzie z ciężką osteoporozą oraz u mężczyzn z ciężką osteoporozą, z dużym ryzykiem złamań, u których z różnych powodów nie można zastosować innej terapii osteoporozy (np. przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji innego terapii). [10]

Protelos/Osseor nie powinny być natomiast stosowane u pacjentów z czynną lub zdiagnozowaną w wywiadzie chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, a także z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. [10]

Podczas stosowania terapii lekiem Protelos lub Osseor lekarz powinien kontrolować pacjenta pod względem wystąpienia chorób układu krążenia co 6–12 miesięcy. [10]

EMA oparła zalecenia o wyniki badań RCT obejmujących populację 7500 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca oraz żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie terapii Protelosem/Ossteorem, w porównaniu RS z PLC. [10]

3. FINANSOWANIE TERAPII W POLSCE

3.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny

W Polsce we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna refundacją objęty jest DENO – w określonej grupie pacjentek (Tabela 4):

- „Osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe – 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów”. [11, 12]

RS jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski, jednakże nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych (Tabela 4). [11, 12]

Tabela 4.
Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce DENO oraz RS we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna [11, 12]

Substancja czynna	Status w RP		Kategoria dostępności	Refundowane produkty lecznicze
	Rejestracyjny	Refundacyjny		
DENO	WLD	WLR	Rp.	Prolia (Amgen Europe B.V.)
RS	WLD	Brak w WLR	Rp.	Brak

WLD – wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP; WLR – wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Rp – wydawane z przepisu lekarza

Wszyscy pacjenci cierpiący na osteoporozę stosują terapię standardową – suplementację wapnia oraz witaminy D. Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [11] Preparat Alfadiol (0,25 µg i 1 µg) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 roku). [11]

3.2. Koszty terapii

W poniższej analizie uwzględniono analizę kosztów DENO i RS z wykluczeniem kosztów suplementacji wapnia i witaminy D, ze względu na fakt, iż koszty te należałyby dodać do każdej z ocenianych interwencji. Zatem pominięcie kosztów tej terapii nie ma wpływu na wnioskowanie.

Dawkowanie leków wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy menopauzalnej określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 5.

Tabela 5.
Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Sposób dawkowania	Źródło [ref]
DENO	Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne, 60 mg <u>raz na 6 miesięcy</u>	ChPL [6]
RS	Jedna saszетка 2 g <u>raz na dobe</u>	ChPL [7]

Ceny leków refundowanych ustalono w większości w oparciu o dane opublikowane na stronach internetowych IKARpro oraz Portal Medycyna Praktyczna. Ceny poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 6.

Tabela 6.
Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Lek	Produkt leczniczy ^a	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych [ref]
DENO	Prolia roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz. 1 ml	788,40	861,02	861,02	258,31	IKARpro [13]
RS	Protelos 2 g 28 saszetek	x	161,82	x	161,82	Portal Medycyna Praktyczna [14]

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów leczenia osteoporozy pomenopauzalnej z użyciem poszczególnych opcji terapeutycznych w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych. Według informacji znajdujących się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 marca 2014 roku, jedynie denosumab jest objęty częściową refundacją NFZ. [11]

Zestawienie orientacyjnych kosztów całkowitych poszczególnych terapii zawiera Tabela 7.

Biorąc pod uwagę całkowity dobowy i półroczny koszt terapii, leczenie DENO jest tańsze w porównaniu z terapią RS (całkowity koszt terapii odpowiednio 4,72 zł/24 h, 861,02 zł/6 mies. oraz 5,78 zł/24 h, 1054,72zł/6 mies.). Koszt ponoszony przez pacjenta stosującego DENO wynosi 1,42 zł/24 h i 258,31 zł/6 mies., a pozostała część refundowana jest ze środków publicznych. Ze względu na brak refundacji RS, koszt dla pacjenta zostaje taki, jak wspomniano powyżej.

Tabela 7.
Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] i [zł/6 mies]

Lek	Produkt leczniczy ^a	Całkowity koszt terapii		Koszt pacjenta		Koszt refundacji	
		24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.
DENO	Prolia roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz. 1 ml	4,72	861,02	1,42	258,31	3,30	602,71
RS	Protelos 2 g 28 saszetek	5,78	1054,72	5,78	1054,72	0,00	0,00

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.

b) Przy założeniu, że 6 miesięcy to 182,5 dnia.

4. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W porównaniu pośrednim DENO z nierefundowaną technologią opcjonalną, jaką jest RS wykazano istotną statystycznie przewagę DENO w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowego oraz klinicznego złamania kręgowego (metoda Buchera) lub jedynie odnośnie do redukcji ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych (metaanaliza sieciowa, MTC). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności. Konserwatywnie zdecydowano się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zgodnym z analizą ekonomiczną [redacted] Cenę, odpłatność NFZ oraz dawkowanie preparatów przyjęto zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 3.2. W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty stosowania interwencji.

Tabela 8.
Roczne koszty porównywanych interwencji

Terapia	Roczny koszt terapii	
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów
DENO	1205,43 zł	1722,04 zł
RS	0,00 zł*	2109,44 zł

* ranelinian strontu nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych

Odpowiednie założenia niniejszej analizy minimalizacji kosztów przyjęto analogicznie jak dla analizy kosztów-użyteczności [redacted]

- przyjęto dożywotni horyzont czasowy (lub do ukończenia 100 roku życia),
- uwzględniono koszty wyznaczone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ +pacjent, w przypadku współpłacenia za leki),
- koszty jednostkowe procedur szpitalnych pochodzą z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ,
- koszty jednostkowe leków refundowanych zostały wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne na dzień przeprowadzania analizy – zaczerpnięto je z platformy IKAR pro [16],
- koszty jednostkowe DENO określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne na dzień przeprowadzania analizy – zaczerpnięto je z platformy IKAR pro [16], oraz od Podmiotu Odpowiedzialnego,
- zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [17] dyskontowanie kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu 5-procentowej stopy dyskontowej (w skali rocznej),
- uwzględniono koszty związane ze stosowaną interwencją, jak również z monitorowaniem terapii (w tym mi.in. preskrypcja leków) oraz leczeniem złamań.

Ponadto w analizie minimalizacji kosztów:

- założono konserwatywnie, że częstość występowania złamań w populacji leczonej RS jest równa częstości złamań wyznaczonej dla DENO. Szczegółowy opis prawdopodobieństwa złamań jest dostępny w głównym dokumencie analizy ekonomicznej [REDACTED]
- w przypadku obu technologii nie uwzględniono porzucania terapii,
- dla chorych leczonych RS przyjęto założenie o konieczności 4 wizyt specjalistycznych w roku (związanych m.in. z preskrypcją leku, który podawany jest raz na dobę). Dla DENO założono konieczność odbycia 2 wizyt w roku (denosumab podawany jest w półrocznych odstępach czasu).

W analizie wyznaczono cenę progową opakowania denosumabu, dla której koszty leczenia denosumabem zrównają się z kosztami leczenia ranelinianem strontu.

Tabela 9.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii / podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze złamaniami	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto denosumabu		[REDACTED]	
Cena progowa dla kosztów			[REDACTED]

Tabela 10.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii / podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze złamaniami	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto denosumabu		[REDACTED]	
Cena progowa dla kosztów			[REDACTED]

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny wykazała, że zarówno DENO, jak również RS są preparatami o udowodnionej skuteczności odnośnie ryzyka złamań kręgowych, klinicznych złamań kręgowych oraz złamań pozakręgowych. W porównaniu pośrednim z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (MTC) wykazano przewagę DENO nad RS jedynie odnośnie redukcji ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych, przy braku różnic pomiędzy interwencjami w zakresie pozostałych rodzajów złamań (Rysunek 1). [2, 5]

Wobec powyższego wydaje się, że DENO jest co najmniej równie skuteczny jak RS w zakresie redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych.

Rysunek 1.

Wyniki porównań pośrednich (metodami Buchera ora MTC) dla porównania DENO vs RS w osteoporozie pomenopauzalnej (Freemantle 2013) [2, 5]

Rodzaj złamania	Porównanie pośrednie metodą Buchera	Porównanie pośrednie metodą MTC
<ul style="list-style-type: none"> • Nowe złamanie kręgowe • Kliniczne złamanie kręgowe <ul style="list-style-type: none"> • Złamanie pozakręgowe <ul style="list-style-type: none"> • Złamanie biodra • Złamanie nadgarstka 	<ul style="list-style-type: none"> • DENO > RS • DENO > RS • DENO = RS • DENO = RS • DENO = RS 	<ul style="list-style-type: none"> • DENO > RS • DENO = RS • DENO = RS • DENO = RS • DENO = RS

W wyniku oceny bezpieczeństwa RS przeprowadzonej przez EMA, Agencja ta wydała dokument, w którym zaleca się, aby RS (leki Protelos/Osseor) były stosowane tylko u kobiet po menopauzie z ciężką osteoporozą oraz u mężczyzn z ciężką osteoporozą, z dużym ryzykiem złamań, u których z różnych powodów nie można zastosować innej terapii osteoporozy (np. przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji innego terapii). Stwierdzono, że terapia RS wpływa na bezpieczeństwo pacjenta pod względem zwiększania ryzyka zdarzeń oraz chorób związanych z układem krążenia. [10] Nie odnaleziono podobnych doniesień dla DENO.

Finansowanie terapii w Polsce

Zarówno DENO, jak i RS są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Jednakże tylko DENO jest lekiem refundowanym u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną we wskazaniu: „osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów”. RS nie jest obecnie refundowany w Polsce. [11, 12]

Biorąc pod uwagę całkowity dobowy i półroczny koszt terapii, leczenie DENO jest tańsze w porównaniu z terapią RS. Przewagą DENO jest także niższy koszt ponoszony przez pacjenta, ze względu na refundację tego leku.

Analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na fakt, iż ranelinian strontu jest w Polsce lekiem nierefundowanym, wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego nie są miarodajne i nie powinny być brane pod uwagę w ostatecznym wnioskowaniu.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów denosumab jest terapia tańszą od analizowanego komparatora. W niniejszej analizie konserwatywnie porównano jedynie koszty obu terapii. Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, że przy uwzględnieniu wykazanych lepszych efektów zdrowotnych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowego oraz klinicznego złamania kręgowego, w analizie kosztów-użyteczności denosumab byłby terapią dominującą nad ranelinianem strontu.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. BIBLIOGRAFIA

1. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, i in. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(3):1174–1181.
2. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, i in. Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):209–217.
3. 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.
4. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, i in. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12(1):209.
5. Freemantle N. Załącznik do publikacji „Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis”. http://link.springer.com/content/esm/art:10.1007/s00198-012-2068-9/file/MediaObjects/198_2012_2068_MOESM1_ESM.doc.
6. Charakterystyka produktu leczniczego. Prolia. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
7. Charakterystyka produktu leczniczego. Protelos. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
8. EMA. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf.
9. EMA. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf.
10. EMA. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500161968.pdf.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf.
12. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
13. Cena preparatu Prolia (Denozumab). Ikar Pro (16.04.2014). http://ikarpro.pl/wykaz_otwarty/opakowanie?id_pomw=7873&obw_id_arg=12.
14. Cena preparatu Protelos (Ranelinian strontu). Medycyna Praktyczna (16.04.2014). http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=59330&id=22885.
16. IKAR pro (17.04.2014). <http://ikarpro.pl/>.
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (17.04.2014). <http://sejmometr.pl/prawo/123534>.

7. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabele

Tabela 1.	Opracowania wtórne dotyczące porównania DENO z RS	7
Tabela 2.	Wyniki porównań bezpośrednich oraz pośrednich dotyczące DENO oraz RS – analiza podstawowa [2].....	10
Tabela 3.	Wyniki porównań bezpośrednich oraz pośrednich dotyczące DENO oraz RS – analiza wrażliwości [2].....	11
Tabela 4.	Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce DENO oraz RS we wskazaniu osteoporozy pomenopauzalna [11, 12]	13
Tabela 5.	Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	14
Tabela 6.	Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł].....	14
Tabela 7.	Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] i [zł/6 mies]	15
Tabela 8.	Roczne koszty porównywanych interwencji	16
Tabela 9.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa płatnika publicznego.....	17
Tabela 10.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów	17
Tabela 11.	Charakterystyki badań włączonych do porównań bezpośrednich i pośrednich dotyczących DENO, RS, ZLN, ALN, RYZ, RLX, IBAND, TRD I ETD (Freemantle 2013) [2, 5].....	23

Rysunki

Rysunek 1.	Wyniki porównań pośrednich (metodami Buchera ora MTC) dla porównania DENO vs RS w osteoporozie pomenopauzalnej (Freemantle 2013) [2, 5].....	18
------------	--	----



8. ANEKS

8.1. Charakterystyki włączonych badań

Poniżej przedstawiono charakterystyki badań opracowane przez autorów publikacji Freemantle 2013. [2, 5]

Tabela 11.

Charakterystyki badań włączonych do porównań bezpośrednich i pośrednich dotyczących DENO, RS, ZLN, ALN, RYZ, RLX, IBAND, TRD i ETD (Freemantle 2013) [2, 5]

Lp	Badanie ^a	Oceniana interwencja	Okres obserwacji [tyg]	Liczebność pacjentów	Średni wiek [lata]	Ocena w skali Jadad
1	Lieberman 1999	PLC	520	397	64	4
		ALN		597	64	
2	Bone 1997	PLC	104	91	71,1	2
		ALN (5 mg / dzień)		93	70,8	
		ALN (1 mg / dzień)		86	71,1	
		ALN (2,5 mg / dzień)		89	70	
3	Chesnut 2004	IBAND (2,5 mg / dzień)	156	982	69	3
		PLC		982	69	
		IBAND (20 mg / dzień przez pierwsze 24 dni, potem 20 mg/ 3 miesiące)		982	69	
4	Brown 2009	ALN	52	595	64,6	1
		DENO		594	64,1	
5	Dursun 2001	wapń	52	50	60,26	1
		kalcytonina + wapń		50	63,22	
		ALN (10 mg /dzień + wapń)		51	60,26	
6	Sambrook 2004	ALN (70 mg tygodniowo)	52	246	61,5	5
		RLX (60 mg / dzień)		241	61,8	
7	Luckey 2004	ALN (70 mg / dzień)	52	223	63,8	5
		RLX (60 mg / dzień)		233	64,7	
		RLX (10 mg / dzień)				
8	Recker 2007	ALN (10 mg / dzień)	44,45 (średnia)	707	65,5	5
				716	65,7	

Lp	Badanie ^a	Oceniana interwencja	Okres obserwacji [tyg]	Liczebność pacjentów	Średni wiek [lata]	Ocena w skali Jadad
9	Black 1996	PLC	150,8 (średnia)	1005	71	4
		ALN (5–10 mg / dzień)		1022	70,7	
10	Cummings 1998	PLC	218,4 (średnia)	2218	67,7	4
		ALN (5–10 mg / dzień)		2214	67,6	
11	Fogelman 2000	RYZ (2,5 mg / dzień)	104	184	65	3
		RYZ (5 mg / dzień)		179	65	
		PLC		180	64	
12	Pols 1999	ALN (10 mg / dzień)	52	950	62,8	3
		PLC		958	62,8	
13	Neer 2001	TRD (20 mcg / dzień)	91 (mediana)	541	70	3
		TRD (40 mcg / dzień)		552	70	
		PLC		544	69	
14	Cummings 2009	PLC	156	3906	72,3	1
		DENO		3902	72,3	
15	Herd 1997	ETD (400 mg / dzień)	104	75	54,5	3
		PLC		77	55,1	
16	McClung 2001	PLC (1wszagrupa)	156	1821	74	1
		RYZ (1wsza grupa)		3624	74	
		PLC (2ga grupa)		1313	83	
		RYZ (2ga grupa)		2573	83	
17	Hooper 2005	RYZ (2,5 mg / dzień)	104	128	53	5
		RYZ (5 mg / dzień)		129	52,5	
		PLC		126	52,6	
18	Black 2007	ZLN (5 mg co 12 miesięcy)	156	3889	73,1	3
		PLC		3876	73	
19	Liu 2000	RLX (60 mg / dzień)	52	102	65,5	4
		PLC		102	65,1	
20	Lufkin 1998	RLX (60 mg / dzień)	52	48	69,9	3
		PLC		48	68,2	
		RLX (120 mg / dzień)		47	67,2	
21	Michalska 2006	PLC	104	33	64,5	2
		RLX (60 mg / dzień)		34	65,6	
		ALN (10 mg / dzień)		33	65,4	

Lp	Badanie ^a	Oceniana interwencja	Okres obserwacji [tyg]	Liczebność pacjentów	Średni wiek [lata]	Ocena w skali Jadad	
22	Ettinger 1999	PLC (1wsza grupa)	208	1522	65	4	
		RLX (60 mg / dzień) (1wsza grupa)		1490			
		RLX (120 mg / dzień) (1wsza grupa)		1512			
		PLC (2ga grupa)		770			69
		RLX (60 mg / dzień) (2ga grupa)		769			68
		RLX (120 mg / dzień) (2ga grupa)		765			
23	Morii 2003	PLC	52	100	64,3	2	
		RLX (60 mg / dzień)		100	65,2		
		RLX (120 mg / dzień)		102	64,7		
24	Mortensen 1998	PLC	156	36	51,2	3	
		RYZ (5 mg / dzień)		37	52,1		
		Cykliczny RYZ (5 mg / dzień)		38	51,3		
25	Miller 2008	ALN (70 mg / tydzień)	52	859	65,6	4	
		IBAND (150 mg / miesiąc)		874	65,6		
26	Palomba 2005	ALN (10 mg / dzień)	52	220	N/A	3	
		RLX (60 mg / dzień)		219	N/A		
		HRT		219	N/A		
		ALN (10 mg / dzień) + HRT		220	N/A		
		ALN (10 mg / dzień) + RLX (60 mg / dzień)		222	N/A		
27	Poullies 1997	PLC	104	55	53,89	3	
		Cykliczny ETD (400 mg / dzień) + wapń		54	53,63		
28	Meunier 2004	PLC	156	821	69,2	2	
		RS (2 g / dzień)		828	69,4		
29	Kendler 2010	ALN	52	251	68,2	1	
		DENO		253	66,9		
30	Reginster 2008	PLC	260	2537	76,8	4	
		RS (2 g / dzień)		2554	76,7		

Lp	Badanie ^a	Oceniana interwencja	Okres obserwacji [tyg]	Liczebność pacjentów	Średni wiek [lata]	Ocena w skali Jadad
31	Reginster 2000	RYZ (2,5 mg / dzień)	260 (3 lata terapii i 2 lata przedłużenia)	410	71	3
		RYZ (5 mg / dzień)		408	71	
		PLC		408	71	
32	Harris 1999	RYZ (2,5 mg / dzień)	260 (3 lata terapii i 2 lata przedłużenia)	817	69	5
		RYZ (5 mg / dzień)		821	69	
		PLC		820	68	
33	Watts 1990	PLC	104	104	65,7	4
		Fosforan wapnia		107	65,1	
		ETD (400 mg / dzień) + fosforan wapnia		107	64,9	
		Cykliczny ETD (400 mg / dzień) + wapń		105	64,7	

DENO – denosumab; RS – ranelinian strontu; ZLN – zoledronian, kwas zoledronowy; ALN – alendronian, kwas aleuronowy; RLX – raloksyfen; IBAND – ibandronian, kwas ibandronowy; TRD – teryparatyd; ETD – etydronian; RYZ – ryzedronian
a) Referencje badań zawarto w załączniku do publikacji Freemantle 2013.