



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Cholekalcyferol, ryzedronian sodu
we wskazaniu: osteoporoza posterydowa –
profilaktyka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: BP.4221.3.2022
(Aneks do raportu nr: OT.4321.6.2019)

Data ukończenia: 7 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Osteoporoza posterydowa – profilaktyka	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	8
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	15
3.2. Podsumowanie wyników badań	15
4. Źródła	17
5. Załączniki	18
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	18
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.6.2019, na podstawie którego zostały wydane: Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej cholecalciferolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: osteoporoza posteroïdowa – profilaktyka oraz Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie substancji czynnej risedronatum natricum we wskazaniach pozarejestacyjnych: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu OT.4321.6.2019 w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 07.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku. Przeszukano strony internetowe towarzystw naukowych: American College of Rheumatology, National Osteoporosis Guideline Group oraz Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases i nie odnaleziono nowszych dokumentów niż przedstawione w raporcie z 2019 roku. Nie odnaleziono również aktualizacji polskich zaleceń postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2017 roku. W związku z powyższym w niniejszym raporcie przedstawiono podsumowanie wytycznych na podstawie raportu z 2019 roku.

Odnalezione wytyczne zalecają wdrożenie profilaktyki zapobiegającej osteoporozie przy terapii glikokortykosterydami trwającej dłużej niż 3 miesiące. Wg amerykańskich rekomendacji ACR 2017 u wszystkich pacjentów, bez względu na ryzyko złamań, zaleca się stosowanie witaminy D oraz wapnia. U osób dorosłych z ryzykiem złamań umiarkowanym do wysokiego, należy rozważyć stosowanie bisfosfonianów doustnych. Wszyscy pacjenci stosujący bisfosfoniany powinni również stosować witaminę D i wapń. W I linii leczenia zalecany jest alendronian oraz ryzedronian. Należy zachować szczególną ostrożność stosując bisfosfoniany u kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na ich nieznaną wpływ na płód. W przypadku niestosowania się pacjentów do zaleceń lub problemów z wchłanianiem doustnych bisfosfonianów, rozważyć należy stosowanie postaci dożylnych. Po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, kolejne linie leczenia obejmują teryparatyd, denosumab, raloksyfen.

Raloksyfen u kobiet w okresie pomenopauzalnym powinien być stosowany w wyjątkowych przypadkach, ze względu na udowodnione zwiększanie ryzyka śmierci z powodu udaru u kobiet w wieku pomenopauzalnym z chorobą niedokrwienną serca lub po poważnych incydentach sercowych oraz możliwość zwiększania ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

Tylko jedno wytyczne (ACR 2017) odnoszą się do populacji pediatrycznej (wiek 4 – 17 lat) i wskazują na stosowanie wapnia i witaminy D niezależnie od obecności złamań oraz bisfosfonianów w przypadku wystąpienia złamań osteoporotycznych.

Stosowanie witaminy D u wszystkich pacjentów, bez względu na ich wiek i szacowane ryzyko złamań poparte jest warunkowymi rekomendacjami, co może być związane z niedostateczną liczbą wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających tę rekomendację. Natomiast suplementacja witaminy D oraz wapnia u pacjentów stosujących bisfosfoniany poparta jest dowodami naukowymi pochodzącymi z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych.

W przypadku bisfosfonianów poziom zaleceń jest zróżnicowany – w zależności od wieku chorego oraz szacowanego ryzyka złamań waha się od zaleceń silnych (dla pacjentów z wysokim ryzykiem złamań) do warunkowych (dla pacjentów z umiarkowanym ryzykiem). Ryzedronian jako przedstawiciel bisfosfonianów wymieniany jest w jednym z odnalezionych wytycznych jako zalecany do stosowania w I linii leczenia – zalecenia te oparte są na opiniach ekspertów.

Większość wytycznych jako populację wymagającą profilaktyki przeciw osteoporozie posterydowej wskazuje dorosłych w wieku > 50-70 r.ż. i kobiety w okresie pomenopauzalnym, jednak zarówno rekomendacje ACR 2017, jak i NOGG 2017 uwzględniają również osoby młodsze.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Osteoporoza posterydowa – profilaktyka

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cholekalcyferol i ryzedronian sodu w profilaktyce osteoporozy posterydowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.01.2022 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.01.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.4321.6.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy.

Interwencja: cholekalcyferol lub ryzedronian.

Komparator: placebo/brak leczenia (dla interwencji w postaci ryzedronianu lub cholekalcyferolu), alendronian (dla ryzedronianu).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholekalcyferolu lub ryzedronianu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, RCT.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania pierwotne RCT (Saag 2019, xx) oraz 3 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą (Li 2020, Deng 2020, Ding 2020).

Badania pierwotne

Saag 2019

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu, w porównaniu z ryzedronianem u osób leczonych glikokortykosteroidami z wysokim ryzykiem złamań.

Rooney 2019

Celem badania była ocena ryzedronianu bisfosfonianu w porównaniu z alfakalcydolem lub suplementacją wapnia i witaminy D w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy indukowanej steroidami u dzieci z chorobami reumatologicznymi.

Najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opis badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Saag 2019 NCT01575873 <u>Źródło finansowania:</u> grant Amgen Inc./International.	III fazy, międzynarodowe, randomizowane, potrójnie zaślepienie Hipoteza: b.d. <u>Interwencja:</u> Denosumab (DEN) w dawce 60 mg Q6M; <u>Komparator:</u> Ryzedronian (RYZ) 5 mg QD Wszyscy pacjenci mieli otrzymywać codzienną suplementację wapniem (≥ 1000 mg) i witaminą D (≥ 800 IU). <u>Okres obserwacji:</u> 24 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat, którzy przyjmowali leczenie glikokortykosteroidami (terapia inicjująca < 3 miesiące lub kontynuacja leczenia ≥ 3 miesiące). mężczyźni i kobiety w wieku < 50 lat - historią złamania w wieku dorosłym. 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego w miesiącu 12 Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitej gęstości mineralnej kości biodrowej w miesiącu 12

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 50, którzy przyjmowali glikokortykosteroidy – gęstość mineralna kości (BMD – ang. bone mineral density). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie środków wpływających na metabolizm kości, stosowanie więcej niż jednego leku biologicznego w chorobach zapalnych, historia chorób kości (z wyjątkiem osteoporozy), niski poziom witaminy D, nieprawidłowe wartości wapnia we krwi, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, która nie jest leczona i stabilna, choroba Addisona, wszelkie nieprawidłowości przytarczyc ciąża lub planowana ciąża karmienie piersią <p><u>Liczba pacjentów</u> N=795 pacjentów, 590 (74,2%) ukończyło badanie RYZ (n = 145) DEN (n = 145) RYZ (n = 252) DEN (n = 253)</p> <p><u>Wiek pacjentów (średnia \pm lat SD):</u> Inicjująca terapia glikokortykosteroidami RYZ: 64.4 \pm 10.0 DEN: 67.5 \pm 10.1 Kontynuacja leczenia glikokortykosteroidami RYZ: 61.3 \pm 11.1 DEN: 61.5 \pm 11.6</p>	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego w miesiącu 24 Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych całkowitej gęstości mineralnej kości biodrowej w miesiącu 24
<p>Rooney 2019 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>wieloośrodkowe (11 ośrodków w Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo Hipoteza: b.d. <u>Interwencja/Komparator:</u> Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup: Grupa 1. placebo. Grupa 2. Alfakalcydol 15 ng/kg mc./dobę (maks. 1 μg). Grupa 3. Ryzedronian 1 mg/kg mc./tydzień dla masy ciała < 30 kg lub 35 mg/kg mc. dla masy ciała > 30 kg. Wszystkie dzieci otrzymywały suplement 500 mg wapnia i 400 IU witaminy D dziennie. <u>Okres obserwacji:</u> Czas trwania badania wynosił rok z trzymiesięczną obserwacją po badaniu..</p>	<p>Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), młodzieńczym tocznie rumieniowatym układowym (JSLE), młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym (MZSM) lub zapaleniem naczyń, w wieku od czterech do 18 lat, rozpoczynające lub zaplanowane do terapii steroidami, <u>Liczba pacjentów:</u> N=217, w tym placebo (n = 77), alfakalcydol (n = 71), ryzedronian (n = 69)</p>	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego z wynikiem (LSaBMDz) mierzona za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii po jednym roku. <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość złamań parametry biochemiczne i hematologiczne

Opracowania wtórne**Deng 2020**

Celem przeglądu było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (NMA) dotyczącej skuteczności interwencji stosowanych w leczeniu osteoporozy w zapobieganiu złamaniom kręgow i pozakręgowym u dorosłych pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy (GKS).

Przeszukano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i chińskie bazy danych.

Do przeglądu włączono 56 RCT opublikowanych w latach 1983-2019, obejmujących 6479 pacjentów. W 40 RCT porównano leki stosowane w osteoporozie z placebo lub brakiem leczenia, a 16 RCT było porównaniami typu head-to-head. Większość włączonych badań (n = 39, 69,6%) charakteryzowała się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań i pacjentów włączonych do przeglądu.

Tabela 2 Charakterystyka badań i pacjentów włączonych do przeglądu Deng 2020

Liczba badań	56
Liczba kwalifikujących się pacjentów, mediana (zakres)	73 (12–771)
Rok wydania, mediana (zakres)	2004 (1983–2019)
Średni okres obserwacji, mediana (zakres), dni	365 (56–2555)
Oceniane kategorie interwencji, liczba badań/liczba analizowanych pacjentów	
Bisfosfoniany	46/3508
Witaminy/wapń	15/585
Teryparatyd	5/437
Estrogen skoniugowany	1/13
Raloksyfen	1/50
Denosumab	2/352
Fluorki	2/35
Kalcytonina	3/62
Tiazyd	1/11
Bez leczenia	40/1426
Przeanalizowane wyniki, liczba badań/liczba analizowanych pacjentów	
Złamania kręgow	53/6333
Złamania pozakręgow	39/4880
Charakterystyka pacjenta	
Kobiety, mediana (zakres), %	68 (0–100)
Kobiety po menopauzie, mediana (zakres), %	46 (0–100)
Stosowanie GKS na początku badania, mediana (zakres), %	100 (0–100)
Średni wiek, mediana (zakres), lata	57 (31–72)
Średnia skumulowana dawka GKS w punkcie wyjściowym ^a , mediana (zakres), mg prednizonu	705 (0–55 100)

^a - Skumulowane dawki GC zostały przeliczone na dawki równoważne prednizonowi przy użyciu tabeli przeliczeniowej *Oxford Handbook of Critical Care*

W metaanalizie efekty leczenia częstości występowania złamań kręgow i innych wyrażono jako iloraz szans (OR) i wykorzystano wynik powierzchni pod krzywą rankingową kumulatywną (SUCRA) w celu ustalenia rankingu dla ramion leczenia.

Ding 2020

Celem przeglądu była ocena porównawcza skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji leków pierwszego i drugiego rzutu w zapobieganiu złamaniom wywołanym glikokortykosteroidami.

Przeszukano bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, uwzględniono publikacje w języku angielskim, opublikowane do 14.08.2018.

Do metaanalizy włączano RCT trwające co najmniej 12 miesięcy; w których brali udział pacjenci z GIOP lub pacjenci rozpoczynający lub kontynuujący długotrwałe (co najmniej 3 miesiące) leczenie GKS (prewencja pierwotna - w ciągu 3 miesięcy od zastosowania GKS, prewencja wtórna - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia GKS). W badaniach porównywano lek pierwszego lub drugiego rzutu z innym lub z placebo.

Uwzględniano badania, w których mierzono co najmniej jeden z punktów końcowych ocenianych w metaanalizie. Publikacje zostały wykluczone, jeżeli: ponownie przeanalizowano identyczne dane; pacjenci byli leczeni wziewnymi GKS lub badania dotyczyły głównie dzieci i młodzieży.

W przeglądzie uwzględniono 19 badań RCT obejmujących 4328 pacjentów.

Analizowanymi punktami końcowymi były pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące złamań kręgow, złamań pozakręgowych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz drugorzędowe punkty końcowe odnoszące się do złamań szyjki kości udowej i zdarzeń niepożądanych.

Badanymi interwencjami były denosumab (60 mg/6 miesięcy, podskórnie), teryparatyd (20 µg/dobę, podskórnie), alendronian (5 lub 10 mg/dobę lub 35 lub 70 mg/tydzień, doustnie), ryzedronian (5 mg/dzień lub 35 mg/tydzień, doustnie), ibandronian (150 mg/miesiąc, doustnie; lub 2 mg/3 miesiące, dożylnie), zoledronian (5 mg/rok, dożylnie).

Przeprowadzono 3 metaanalizy sieci podgrup grupując badania:

- w których wcześniejszy czas stosowania GC wynosił co najmniej 3 miesiące, w porównaniu do tych, w których wcześniejszy czas stosowania GC był krótszy niż 3 miesiące,
- w których dzienna dawka GC wynosiła co najmniej 7,5 mg w porównaniu z tymi, w których dzienna dawka GC była mniejsza niż 7,5 mg,
- w których pacjenci otrzymywali ibandronian dożylnie w porównaniu z tymi, w których pacjenci otrzymywali ibandronian doustnie.

W metaanalizie różnice w efektach oszacowano poprzez współczynniki ryzyka względnego (RR) z 95% przedziałem ufności (CI).

Li 2020

Celem przeglądu była ocena efektów metod suplementacji witaminy D. Ponadto przeprowadzono oceniano wpływ BMI na skuteczność zapobiegania złamaniom.

Przeszukano bazy medyczne: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library (kwiecień 2018). Zastosowane kryteria włączenia do analizy: 1) wiek nie mniej niż 47 lat; 2) badania zostały zaprojektowane jako RCT i opublikowane w języku angielskim; 3) badania dotyczyły analizy złamań i zawierały szczegółowe dane dotyczące liczby uczestników w grupach terapeutycznych i kontrolnych, jak również względne ryzyko (RR) z 95% przedziałami ufności (CI) lub informację, które można wykorzystać do ich ustalenia; 4) uczestnicy z grup interwencyjnych byli leczeni doustną suplementacją witaminy D2 lub D3 z wapniem lub bez; 5) wszystkie przypadki złamań były potwierdzone diagnozą szpitalną, dokumentacją medyczną lub kryteriami diagnostycznymi Światowej Organizacji Zdrowia; 6) osoby z poszczególnych badań nie były leczone żadnymi lekami na osteoporozę i nie odbywały specjalnego treningu fizycznego; 7) okresy obserwacji nie były krótsze niż trzy miesiące; i 8) jeśli więcej niż jedno badanie wykorzystywało ten sam zasób populacji, wybrano badanie z największym zbiorem danych lub badanie, które zostało ostatnio opublikowane.

Do analizy włączono badania RCT z liczebnością próby od 55 do 36 282, które dotyczyły związku między doustną suplementacją witaminy D a ryzykiem złamań (35 badań dotyczących złamań całkowitych, 20 badań dotyczących złamań szyjki kości udowej, 20 badań dotyczących złamań pozakręgowych i 9 badań dotyczących złamań kręgow). W badaniach wzięło udział 35 975 uczestników z Europy, 194 z Azji, 8887 z Oceanii i 38 027 z Ameryki Północnej (USA). 826119 (99,44%) uczestników było w wieku powyżej 60 lat. 51 408 (59,78%) uczestniczek to kobiety po menopauzie, które brały udział w 15 badaniach. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 3 do 84 miesięcy.

Analizie poddano cztery rodzaje złamań: złamania całkowite (obejmujące bark, kość ramienną, obojczyk, kości promieniowej, łokciowej, miednicy, biodra, stopy, piszczelowej lub strzałkowej oraz dolnego ramienia lub nadgarstka), złamania biodra, złamania pozakręgowie i złamania kręgow.

W celu oszacowania skuteczności suplementacji witaminą D w zapobieganiu złamaniom obliczono ryzyko względne (RR) i 95% przedziały ufności (CI) z wartościami p. Przeprowadzono metaanalizę par i metaanalizę sieciową.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Badania pierwotne

Saag 2019

Spośród 795 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, 590 (74,2%) ukończyło badanie, w tym 226 pacjentów rozpoczynających leczenie glikokortykosteroidami (109 ze 145 leczonych denosumabem i 117 ze 145 leczonych ryzedronianem) i 364 pacjentów kontynuujących leczenie glikokortykosteroidami (186 z 253 leczonych denosumabem i 178 z 252 leczonych ryzedronianem).

Ogólnie 45,3% pacjentów otrzymywało leczenie immunosupresyjne ≥ 1 na początku badania, w tym leki biologiczne u 3,8% pacjentów i niebiologiczne leki immunosupresyjne u 44,2%. Terapie immunosupresyjne, które co najmniej 5% pacjentów stosowało na początku badania, to metotreksat (33,2%), azatiopryna (5,3%) i leflunomid (5,0%).

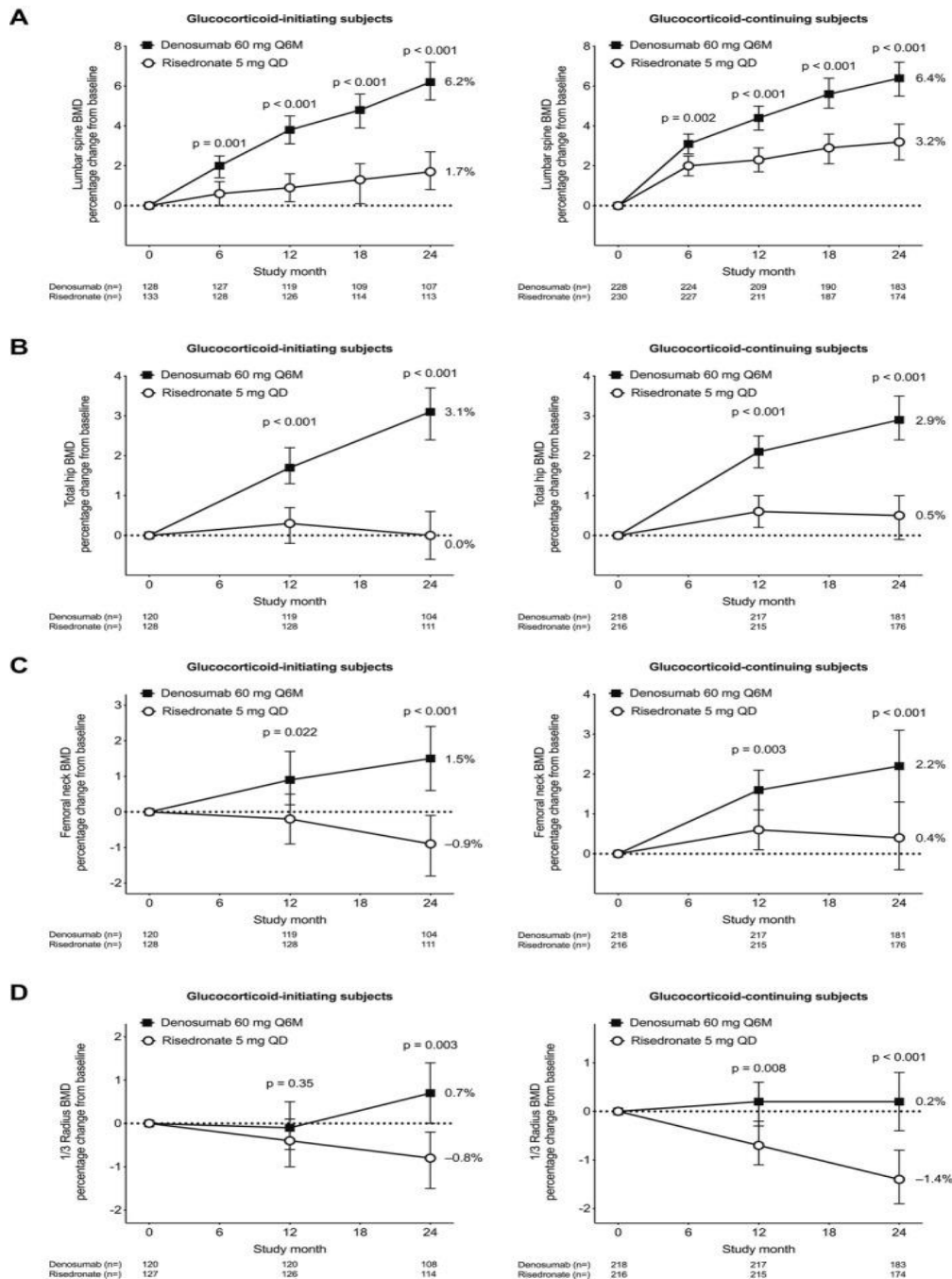
Denosumab był lepszy od ryzedronianu w odniesieniu do procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i całkowitej BMD stawu biodrowego w każdej ocenie do 24 miesiąca w każdej subpopulacji. Denosumab był również lepszy od ryzedronianu w odniesieniu do procentowej zmiany od wartości wyjściowej do 24 miesiąca w BMD w szyjce kości udowej i promieniu 1/3.

W subpopulacji inicjującej glikokortykosteroidy różnica między grupami leczonymi denosumabem a ryzedronianem w średniej procentowej zmianie BMD od wartości wyjściowej do 24. miesiąca wynosiła 4,5% (95% CI 3,2–5,8%) [$P < 0,001$] dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 3,1% (95% CI 2,2–3,9%) [$P < 0,001$] dla całego biodra, 2,5% (95% CI 1,3–3,6%) [$P < 0,001$] dla szyjki kości udowej i 1,5% (95% CI 0,5–2,5%) [$P < 0,001$] dla promienia 1/3.

W subpopulacji kontynuującej terapię glikokortykosteroidami różnica w średniej zmianie procentowej wynosiła 3,2% (95% CI 2,0–4,3%) [$P < 0,001$] dla kręgosłupa lędźwiowego, 2,5% (95% CI 1,7–3,2%) [$P < 0,001$] dla całego biodra, 1,8% (95% CI 0,7–2,9%) [$P < 0,001$] dla szyjki kości udowej i 1,6% (95% CI 0,7–2,4%) [$P < 0,001$] dla promienia 1/3.

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki dotyczące procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (A), całym biodrze (B), szyi kości udowej (C) i promieniu 1/3 (D) dla każdej subpopulacji.

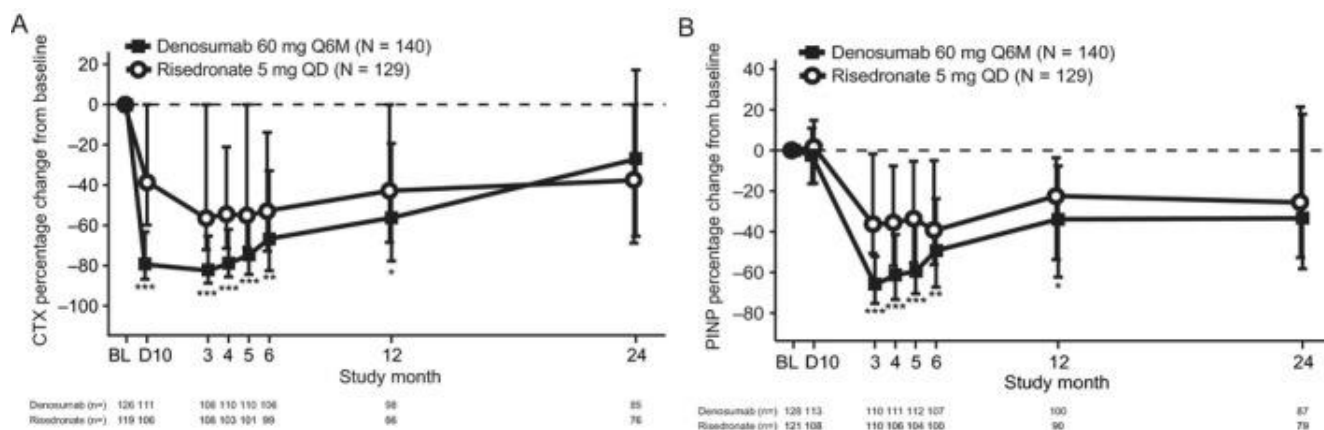
Rysunek 1 Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (A), całym biodrze (B), szyi kości udowej (C) i promieniu 1/3 (D) dla każdej subpopulacji



Zródło: Saag 2019

Pobranie markera obrotu kostnego obejmowało 269 pacjentów (140 leczonych denosumabem i 129 leczonych ryzedronianem). W obu grupach leczonych markery obrotu kostnego resorpcji (CTX) i tworzenia (PINP) zmniejszały się w stosunku do wartości wyjściowych w trakcie badania. Zmniejszenie stężenia w stosunku do wartości wyjściowych było istotnie większe w grupie denosumabu niż w grupie ryzedronianu zarówno dla CTX (od dnia 10 do miesiąca 12), jak i PINP (od miesiąca 3 do miesiąca 12). Do 24 miesiąca redukcje w stosunku do wartości wyjściowych nie różniły się istotnie między grupami denosumabu i ryzedronianu. Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2 Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (BL) w stężeniach C-telopeptydu kolagenu typu I (CTX) (A), markera resorpcji kości i N-propeptydu kolagenu typu I (PINP) (B), markera tworzenia kości, w połączonych subpopulacjach podpopulacji markera obrotu kostnego



Zródło: Saag 2019

Autorzy wnioskują, że denosumab wykazywał przewagę nad ryzedronianem pod względem zwiększenia BMD kręgosłupa i biodra do 24. miesiąca, a profil bezpieczeństwa był podobny w obu leczonych grupach. Denosumab może stanowić nową opcję leczenia osteoporozy u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

Rooney 2019

Pierwszorzędownym wynikiem była zmiana wyniku z L_{Sa}BMD po roku od wartości wyjściowej. W ciągu roku leczenia wynik z L_{Sa}BMD pozostał niezmienny w grupie placebo; - 1,15 do - 1,13; zmniejszył się z - 0,96 do - 1,00 w grupie alfakalcydolu i wzrósł z - 0,99 do - 0,75 w grupie ryzedronianu. Zaobserwowano istotne różnice w zmianie wyników z L_{Sa}BMD między grupami placebo i ryzedronianu; 0,274, (95% CI 0,061, 0,487; p < 0,001) oraz między grupami ryzedronianu i alfakalcydolu; 0,326 (95% CI 0,109; 0,543; p < 0,001), ale nie między grupami placebo i alfakalcydolu; - 0,052 (95% CI - 0,257, 0,153).

Częstość złamań pozakręgowych w grupach placebo, alfakalcydolu i ryzedronianu wynosiła odpowiednio 5,3 (n = 4), 2,8 (n = 2) i 7,2 (n = 5). Nie było statystycznie istotnej różnicy w częstości złamań między grupami.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w profilach biochemicznych między trzema grupami leczenia na początku badania oraz po 3 miesiącach i jednym roku. Poziom 25-hydroksy witaminy D był podobny we wszystkich trzech grupach na początku badania i wzrósł we wszystkich trzech grupach po 3 miesiącach. Poziom fosfatazy alkalicznej wzrósł we wszystkich trzech grupach w ciągu jednego roku. PTH (ng / l) spadł zarówno w grupie placebo, jak i alfakalcydolu w ciągu pierwszych 3 miesięcy z odpowiednio 39,8 (19,9) do 32,6 (20,1) i 34,8 (19,9) do 28,2 (17,6), podczas gdy w grupie ryzedronianu wzrósł z 41 (24,2) do 45,4 (31,9). Nie zaobserwowano zmian w poziomie wapnia i fosforanów, a aktywność choroby mierzona CRP pozostała podobna między trzema grupami przez cały rok badania.

Autorzy wnioskują, że stosowanie ryzedronianu powoduje statystycznie oraz klinicznie znaczący wzrost masy kostnej zarówno w całym ciele, jak i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w miejscu szczególnie zagrożonym złamaniem u dzieci o niskiej masie kostnej w związku ze stanami zapalnymi. Lek był dobrze tolerowany bez znaczącego wzrostu skutków ubocznych w porównaniu z komparatorami. Autorzy zalecają rozważenie ryzedronianu u dzieci i młodzieży ze stanami zapalnymi, otrzymujących sterydy, szczególnie u tych uważanych za bardziej narażone na złamanie.

Opracowania wtórne

Deng 2020

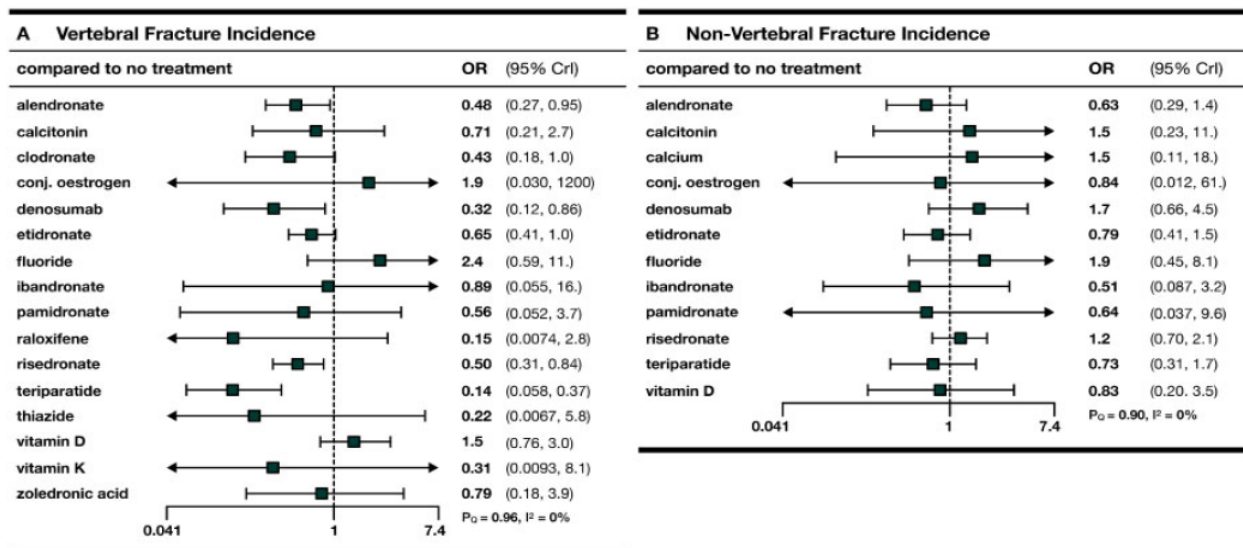
Wyniki dotyczące częstości występowania złamań kręgow analizowano na podstawie 52 badań obejmujących 6129 pacjentów. Jedno badanie, porównujące alfakalcydol i witaminę D, zostało uwzględnione tylko w analizie wrażliwości. Zgodnie w wynikami stosowanie alendronianu (OR 0,48, 95% CrI: 0,27, 0,95, SUCRA 0,564), denosumabu (OR 0,32, 95% CrI: 0,12, 0,86, SUCRA 0,712), ryzedronianu (OR 0,50, 95% CrI: 0,31, 0,84, SUCRA 0,554) i teryparatydu (OR 0,14, 95% CrI: 0,058, 0,37, SUCRA 0,884) było związane ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa złamań kręgow w porównaniu z grupą nieleczoną. Według rankingu SUCRA teryparatydy zajęły pierwsze miejsce pod względem zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia złamania kręgow, a następnie raloksyfen (OR 0,15, 95% CrI: 0,0074, 2,8, SUCRA 0,754) i tiazyd (OR 0,22, 95% CrI: 0,0067, 5,8, SUCRA 0,750).

Wyniki dotyczące częstości występowania złamań pozakręgowych analizowano na podstawie 38 badań obejmujących 4676 pacjentów. Jedno badanie, porównujące alfakalcydol i witaminę D, zostało uwzględnione tylko w analizie wrażliwości. Żadne z ramion leczenia nie wiązało się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa złamań

pozakręgowych w porównaniu z brakiem leczenia. Według rankingu SUCRA ibandronian (OR 0,51, 95% CrI: 0,087, 3,2, SUCRA 0,715) zajął pierwsze miejsce, a następnie alendronian (OR 0,63, 95% CrI: 0,29, 1,4, SUCRA 0,711) i teryparatyd (OR 0,73, 95% CrI: 0,31, 1,7, SUCRA 0,647) pod względem zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia złamań pozakręgowych.

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki oszacowania ilorazów szans dla częstości występowania złamań po zastosowaniu leków przeciw osteoporozie w porównaniu z brakiem leczenia oraz ranking leczenia na podstawie wyników SUCRA dla analizowanych interwencji.

Rysunek 3 Wyniki oszacowania ilorazów szans dla częstości występowania złamań po zastosowaniu leków przeciw osteoporozie w porównaniu z brakiem leczenia



Rysunek 4 Ranking leczenia na podstawie wyników SUCRA

Intervention arm	Vertebral fracture incidence		Non-vertebral fracture incidence	
	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking
Alendronate	0.564	7	0.711	2
Calcitonin	0.429	11	0.387	9
Calcium	—	—	0.368	11
Clodronate	0.614	6	—	—
Conjugated oestrogen	0.302	14	0.521	7
Denosumab	0.712	4	0.249	12
Etidronate	0.452	10	0.619	4
Fluoride	0.112	17	0.248	13
Ibandronate	0.352	13	0.715	1
Pamidronate	0.536	9	0.615	5
Raloxifene	0.754	2	—	—
Risedronate	0.554	8	0.378	10
Teriparatide	0.884	1	0.647	3
Thiazide	0.750	3	—	—
No treatment	0.273	15	0.487	8
Vitamin D	0.180	16	0.557	6
Vitamin K	0.625	5	—	—
Zoledronic acid	0.407	12	—	—

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu bisfosfoniary, w tym alendronian i ryzedronian, skutecznie zmniejszają prawdopodobieństwo złamań kręgow, ale ich skuteczność może być mniejsza w porównaniu z teryparatydem i denosumabem. Teryparatyd może zmniejszyć prawdopodobieństwo złamań kręgow o 84%, podczas gdy denosumab o 68%. Dla porównania alendronian i ryzedronian mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo złamań kręgow odpowiednio o 52% i 50%. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na różnice w definicjach złamań kręgow.

Raloksyfen, tiazyd, witamina K, klodronian i pamidronian mogą być również skuteczne w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgow, ale liczebność prób uwzględnionych w tych ramionach leczenia jest bardzo mała, a zatem szacowane efekty leczenia w tych ramionach mogą nie być wiarygodne.

Ibandronian, alendronian, etidronian i teryparatyd mogą być skuteczne w zmniejszaniu prawdopodobieństwa złamań pozakręgowych w porównaniu z brakiem leczenia, odpowiednio o 49%, 37% 21% i 27%. Pamidronian i skoniugowany estrogen również wykazywały skuteczność w zmniejszeniu ryzyka złamań, ale wyniki w tych ramionach należy interpretować ostrożnie ze względu na mało liczne próby. Witamina D może zmniejszać ryzyko złamań pozakręgowych, jednak analiza wrażliwości wykazała, że działanie lecznicze witaminy D mogło być wzmocnione przez alfakalcydol. W analizie wrażliwości stwierdzono, że alfakalcydol może zmniejszyć prawdopodobieństwo złamań pozakręgowych o 21%. Wyniki analiz wrażliwości sugerują, że analogi witaminy D (np. calcitriol) i aktywne metabolity (np. alfakalcydol) mogą być bardziej skuteczne w zapobieganiu złamaniom niż zwykła witamina D (tj. cholekalcyferol). Przyszłe wytyczne i badania powinny rozważyć zastosowanie kalcytriolu lub alfacydolu w leczeniu osteoporozy spowodowanej stosowaniem glikokortykosteroidów zamiast zwykłej witaminy D.

Ding 2020

Zgodnie z wynikami podstawowej metaanalizy sieciowej stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka złamań kręgow po zastosowaniu teryparatydu (RR 0,11, 95% CI 0,03-0,47), denosumabu (RR 0,21, 95% CI 0,09-0,49) i ryzedronianu (RR 0,33, 95% CI 0,19-0,58) względem placebo. Teryparatyd (RR 0,25, 95% CI 0,08-0,82) charakteryzował się statystycznie niższym ryzykiem złamań kręgow niż alendronian. Zgodnie z rankingiem SUCRAs teryparatyd i denosumab zostały uznane za najlepsze interwencje pod względem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow.

Zgodnie z wynikami podstawowej metaanalizy sieciowej stwierdzono również istotne zmniejszenie ryzyka złamań kręgow w przypadku teryparatydu, denosumabu i ryzedronianu w porównaniu z placebo oraz teryparatydu z alendronianem w podgrupie czasu trwania leczenia GKS co najmniej 3 miesiące, dawka GKS co najmniej 7,5 mg/dobę, ibandronian dożylnie lub ibandronian doustny. Ponadto, w porównaniu z placebo, alendronian (RR 0,33, 95% CI 0,12-0,93) i ibandronian (RR 0,25, 95% CI 0,06-0,99) wykazały istotne zmniejszenie ryzyka złamań kręgow w podgrupie otrzymującej GKS co najmniej 7,5 mg/dobę, a ibandronian dożylny (RR 0,25, 95% CI 0,06-0,99) był skuteczny w prewencji pierwotnej GIOP.

W przypadku pozostałych analizowanych porównań nie stwierdzono statystycznie istotnych wyników.

Autorzy przeglądu konkludują, że teryparatyd i denosumab stosowane jako leki drugiego rzutu pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stanowią wyzwanie dla doustnych bisfosfonianów pierwszego rzutu w profilaktyce złamań u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

Li 2020

Złamania pozakręgowe

Zgodnie z wynikami metaanalizy parami (wyniki 20 badań, 28 939 uczestników) nie wykazano statystycznie istotnego wpływu suplementacji witaminy D na zapobieganie złamaniom pozakręgowym (RR = 0,97, 95% CI = 0,90-1,04, p = 0,348). W analizach podgrup następujące terapie wykazały istotność statystyczną: skuteczność ochronna: 700–800 j.m./d dawki witaminy D (RR = 0,90, 95% CI = 0,82–0,98; p = 0,017), witamina D × wapń vs placebo lub brak interwencji (RR = 0,83, 95% CI = 0,74– 0,94, p = 0,002) oraz dobową suplementacją (RR = 0,90, 95% CI = 0,83–0,98, p = 0,015). Dawka >800 IU na raz/nie dziennie (RR = 1,20, 95% CI = 1,03-1,39, p = 0,017), suplementacja witaminą D w porównaniu z placebo lub brak interwencji (RR = 1,14, 95% CI = 1,02- 1,27, p = 0,021) wykazywały statystycznie zwiększone ryzyko złamań.

Na podstawie 7 badań z łączną codzienną suplementacją 700–800 j.m. witaminy D3 p wapń wykazano 16,0% redukcję ryzyka pozakręgowego złamania (RR = 0,84, 95% CI = 0,74–0,952, p = 0,002).

W metaanalizie sieciowej nie stwierdzono statystycznie istotnych efektów wśród analizowanych porównań. Według analizy prawdopodobieństwa rang witamina D3 (700–800 IU/d) plus wapń była najlepszą metodą leczenia, na co wskazuje najniższy wynik w randze 1 (0,0%) i wyższy wynik w randze 9 (25,0%).

Złamania kręgow

Zgodnie z wynikami metaanalizy parami (9 badań, 52 727 pacjentów) nie wykazano statystycznie istotnego wpływu suplementacji witaminy D na zapobieganie złamaniom kręgow (RR = 0,91, 95% CI = 0,76–1,08, p = 0,259). Nie wykryto statystycznie istotnych efektów dla żadnej grupy suplementacji w analizach podgrup.

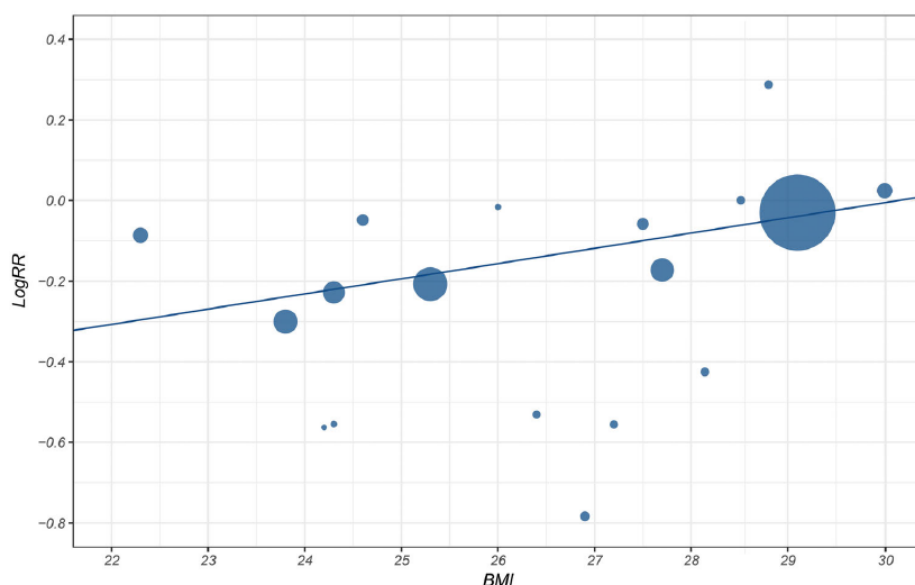
W metaanalizie sieciowej nie stwierdzono statystycznie istotnych efektów w różnych porównaniach. W analizie prawdopodobieństwa rang 700–800 j.m./d witamina D3 p wapń również była najlepszą terapią, na co wskazuje znacznie wyższy wynik (6, 62,0%) niż w przypadku innych metod leczenia.

Rysunek 5 Iloraz szans (OR) i 95% przedziały ufności (CI) dla skuteczności suplementacji witaminą D w zapobieganiu całkowitym złamaniom za pomocą różnych dawek

	VD ₃ (>800IU/d)	VD ₃ (>800IU/nd)	VD ₃ (<700IU/d)	VD ₃ (700-800IU/d)	Placebo	Ca+VD ₃ (>800IU/nd)	Ca+VD ₃ (<700IU/d)	Ca+VD ₃ (700-800IU/d)	Ca
Ca	0.59 (0.14-2.03)	1.27 (0.71-2.67)	1.12 (0.59-2.25)	1.07 (0.63-1.96)	1.13 (0.74-1.85)	1.05 (0.35-3.11)	0.99 (0.59-1.85)	1.42 (0.93-2.34)	1
Ca+VD ₃ (700-800IU/d)	0.41 (0.10-1.37)	0.90 (0.54-1.57)	0.79 (0.44-1.37)	0.75 (0.45-1.25)	0.80 (0.60-1.04)	0.74 (0.22-2.35)	0.70 (0.44-1.15)	1	0.71 (0.43-1.08)
Ca+VD ₃ (<700IU/d)	0.58 (0.13-2.00)	1.27 (0.71-2.42)	1.12 (0.58-2.09)	1.08 (0.57-1.97)	1.14 (0.73-1.67)	1.05 (0.30-3.43)	1	1.43 (0.87-2.28)	1.01 (0.54-1.69)
Ca+VD ₃ (>800IU/nd)	0.55 (0.09-2.98)	1.22 (0.36-4.51)	1.06 (0.30-3.84)	1.02 (0.31-3.58)	1.08 (0.34-3.58)	1	0.95 (0.29-3.36)	1.36 (0.43-4.55)	0.95 (0.32-2.84)
Placebo	0.52 (0.13-1.67)	1.12 (0.75-1.86)	0.99 (0.60-1.62)	0.95 (0.58-1.57)	1	0.92 (0.28-2.93)	0.88 (0.60-1.38)	1.25 (0.96-1.67)	0.88 (0.54-1.36)
VD ₃ (700-800IU/d)	0.54 (0.12-1.95)	1.19 (0.63-2.41)	1.05 (0.52-2.08)	1	1.06 (0.64-1.71)	0.98 (0.28-3.23)	0.93 (0.51-1.76)	1.33 (0.80-2.21)	0.93 (0.51-1.58)
VD ₃ (<700IU/d)	0.52 (0.12-1.83)	1.14 (0.61-2.33)	1	0.96 (0.48-1.92)	1.01 (0.62-1.66)	0.94 (0.26-3.30)	0.89 (0.48-1.73)	1.27 (0.73-2.27)	0.90 (0.44-1.70)
VD ₃ (>800IU/nd)	0.45 (0.10-1.57)	1	0.88 (0.43-1.64)	0.84 (0.41-1.58)	0.89 (0.54-1.34)	0.82 (0.22-2.77)	0.78 (0.41-1.41)	1.11 (0.64-1.84)	0.79 (0.38-1.41)
VD ₃ (>800IU/d)	1	2.20 (0.64-9.71)	1.91 (0.55-8.63)	1.84 (0.51-8.08)	1.94 (0.60-7.94)	1.82 (0.34-11.07)	1.72 (0.50-7.49)	2.43 (0.73-10.32)	1.71 (0.49-7.38)

Ponadto przeprowadzono metaregresję, aby zbadać możliwą interakcję między BMI a skutecznością suplementacji witaminą D w celu zmniejszenia częstości występowania złamań całkowitych. Dane BMI zostały wyodrębnione z 18 badań. Stwierdzono istotnie różne ryzyko złamań między uczestnikami o różnym BMI. Oszacowania punktowe nachylenia regresji były większe od zera (0,038), a wartości p mieściły się w zakresie 0,05 (0,002). Zatem istniała odwrotna korelacja między skutecznością suplementacji witaminą D w zapobieganiu złamaniom a zwiększaniem BMI. Dane te sugerują, że jeśli stosuje się tę samą dawkę uzupełniającą, osoby z niższym BMI odnoszą większe korzyści z suplementacji witaminy D w zakresie zapobiegania złamaniom.

Rysunek 6 Analiza metaregresji związku między BMI (kg/m²) a ryzykiem względnym (RR) całkowitych złamań (skala logarytmiczna). Rozmiar kółek odpowiada wadze indywidualnego badania.



Autorzy wnioskują, że doustna suplementacja witaminy D nie wykazała statystycznie istotnego zmniejszenia ryzyka całkowitego złamania (RR = 0,96, 95% CI = 0,87–1,05 p = 0,389). Witamina D3 (700–800 IU/d) plus wapń wykazały statystyczną istotność w zmniejszaniu częstości złamań całkowitych, biodra i złamań pozakręgowych w metaanalizie parami. Znaczące redukcje zostały w szczególności zidentyfikowane u kobiet w złamaniach całkowitych i biodra. Nie zaobserwowano jednak żadnych istotnych wyników przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej. Analiza metaregresji wykazała odwrotną zależność między skutecznością zapobiegania złamaniom a zwiększonym wskaźnikiem masy ciała. W związku z tym zalecono dostosowanie dawki witaminy D zgodnie z BMI na podstawie dalszych potwierdzeń.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania pierwotne

Saag 2019

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w badaniu lub przerwania badania była podobna w grupach denosumabu i ryzedronianu.

Odnotowano 9 (2,3%) zgonów w grupie ryzedronianu oraz 13 (3,3%) w grupie denosumabu.

Częstość występowania jakiegokolwiek zakażenia w grupach denosumabu i ryzedronianu wynosiła odpowiednio 36,3% (143 z 394) i 36,4% (140 z 385), a częstość występowania jakiegokolwiek poważnej infekcji wynosiła 5,8% (23 z 394) i 6,5% (25 z 385).

Częstość występowania ciężkich zakażeń w podgrupach wysokiego ryzyka była następująca dla osób otrzymujących jednocześnie leki biologiczne: 0% (0 z 23) w grupie denosumabu i 12,1% (4 z 33) w grupie ryzedronianu. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki biologiczne lub jakiejkolwiek biologiczne lub niebiologiczne leki immunosupresyjne wskaźniki były następujące: 3,6% (7 ze 195) w grupie denosumabu i 6,8% (14 z 207) w grupie ryzedronianu. Leczenie przerwano z powodu zakażenia u 1 pacjenta w grupie denosumabu i 4 pacjentów w grupie ryzedronianu.

Złamania związane z osteoporozą do 24 miesiąca zgłaszano u 8,8% pacjentów w grupie denosumabu i 9,1% pacjentów w grupie ryzedronianu. Nowe i nasilające się złamania kręgow zgłaszano u 4,4% pacjentów w grupie denosumabu i 6,9% pacjentów w grupie ryzedronianu. Złamania pozakręgowie o niskim stopniu urazu wystąpiły u 5,3% pacjentów w grupie denosumabu i 3,8% pacjentów w grupie ryzedronianu. Różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Rooney 2019

Spośród 217 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do badania, 215 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku, a u 180 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między liczbą pacjentów doświadczających działań niepożądanych i SAE między grupami. Wyższe SAE obserwowano w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu z grupą placebo, ale tylko jeden z nich był działaniem niepożądany, tj. prawdopodobnie związanym z leczeniem

Opracowania wtórne

Ding 2020

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian, teryparatyd, denosumab) w porównaniu z placebo w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

3.2. Podsumowanie wyników badań

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholekalcyferolu i ryzedronianu sodu w profilaktyce osteoporozy posterydowej odnaleziono:

- 2 badania RCT
 - Saag 2019 - którego celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu, w porównaniu z ryzedronianem u osób leczonych glikokortykosteroidami z wysokim ryzykiem złamań. Autorzy wnioskują, że denosumab wykazywał przewagę nad ryzedronianem pod względem zwiększenia BMD kręgosłupa i biodra do 24. miesiąca, a profil bezpieczeństwa był

podobny w obu leczonych grupach. Denosumab może stanowić nową opcję leczenia osteoporozy u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

- Rooney 2019 - którego celem badania była ocena ryzedronianu bisfosfonianu w porównaniu z alfakalcydołem lub suplementacją wapnia i witaminy D w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy indukowanej steroidami u dzieci z chorobami reumatologicznymi. Autorzy wnioskuje, że dzieci i młodzież otrzymujące sterydy w chorobach reumatycznych odnoszą korzyści z profilaktycznego leczenia bisfosfonianami w celu zwiększenia L₁ SaBMD. Zgodnie z wynikami alfakalcydol jest nieskuteczny.
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą:
 - Deng 2020 - Celem przeglądu było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (NMA) dotyczącej skuteczności interwencji stosowanych w leczeniu osteoporozy w zapobieganiu złamaniom kręgowym i pozakręgowym u dorosłych pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy (GKS). Zgodnie z wnioskami autorów stosowanie bisfosfonianów, teryparatydu i denosumabu jest związane ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa złamań u pacjentów poddawanych terapii GKS. Metabolity i analogi witaminy D (np. alfakalcydol) mogą mieć większą skuteczność przeciw złamaniom niż zwykła witamina D.
 - Ding 2020 - celem przeglądu była ocena porównawcza skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji leków pierwszego i drugiego rzutu w zapobieganiu złamaniom wywołanym glikokortykosteroidami. Autorzy przeglądu konkludują, że teryparatyd i denosumab stosowane jako leki drugiego rzutu pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stanowią wyzwanie dla doustnych bisfosfonianów pierwszego rzutu w profilaktyce złamań u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.
 - Li 2020 - celem przeglądu była ocena efektów metod suplementacji witaminy D. Ponadto oceniano wpływ BMI na skuteczność zapobiegania złamaniom. Zgodnie z wnioskami autorów doustna suplementacja witaminy D nie wykazała statystycznie istotnego zmniejszenia ryzyka całkowitego złamania. Witamina D3 (700–800 IU/d) plus wapń wykazały statystyczną istotność w zmniejszaniu częstości złamań całkowitych, biodra i złamań pozakręgowych w metaanalizie parami. Znaczące redukcje zostały w szczególności zidentyfikowane u kobiet w złamaniach całkowitych i biodra. Nie zaobserwowano jednak istotnych wyników przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej. Analiza metaregresji wykazała odwrotną zależność między skutecznością zapobiegania złamaniom a zwiększonym wskaźnikiem masy ciała. W związku z tym zalecono dostosowanie dawki witaminy D zgodnie z BMI na podstawie dalszych potwierdzeń.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Deng 2020 Deng J et al. Pharmacological prevention of fractures in patients undergoing glucocorticoid therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):649-657. doi: 10.1093/rheumatology/keaa228. PMID: 32572480.
- Ding 2021 Ding L, Hu J, Wang D, Liu Q, Mo Y, Tan X, Wen F. Efficacy and Safety of First- and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):dgz023. doi: 10.1210/clinem/dgz023. PMID: 31513250.
- Li 2020 Li S et al, (2020): Comparisons of different vitamin D supplementation for prevention of osteoporotic fractures: a Bayesian network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, DOI: 10.1080/09637486.2020.1830264
- Rooney 2019 Rooney M. et al.; British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology UK. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2019 Jul 3;12:79-87. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.06.004. PMID: 31388666; PMCID: PMC6677647.
- Saag 2019 Saag KG et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874. Epub 2019 May 25. PMID: 30816640; PMCID: PMC6619388..

Rekomendacje kliniczne

- ACR 2017 Buckley L. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis; *Arthritis & Rheumatology*; DOI 10.1002/art.40137
- NOGG 2017 Compston J. et al., UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis; *Arch Osteoporos* (2017) 12: 43
- SIOMMS 2016 Rossini M. et al., Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis; *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 1-39
- Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce 2017 Lorenc R. et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2017; *Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 5/2017*

Pozostałe publikacje

- OT.4321.6.2019 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego „Cholekalcyferol, ryzedronian sodu we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka”, raport nr: OT.4321.6.2019 (Aneks do raportu nr: OT.434.10.2016), data ukończenia: 6 lutego 2019 r

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu¹

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Colecalciferolum*								
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	4,86	5,10	7,13	7,13	ryczałt	3,20
Risedronatum natricum**								
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909990082599	10,72	11,26	14,39	11,90	30%	6,06

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*Grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - coleskalcyferol i kalcyfediol

**Grupa limitowa 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2022 r.)

Kwerenda	Liczba rekordów
("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields] OR "corticosteroidal"[All Fields] OR "corticosteroide"[All Fields] OR "corticosteroides"[All Fields] OR ("steroidal"[All Fields] OR "steroidals"[All Fields] OR "steroidic"[All Fields] OR "steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields] OR "steroid"[All Fields]) OR ("glucocorticosteroid"[All Fields] OR "glucocorticosteroids"[All Fields]) OR ("glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields]) AND ("Osteoporosis"[MeSH Terms] OR ("Osteoporosis"[MeSH Terms] OR "Osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporoses"[All Fields] OR "osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("Osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields])) AND ("Cholecalciferol"[MeSH Terms] OR ("Cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "Cholecalciferol"[All Fields] OR "cholecalciferols"[All Fields] OR "colecalfiferol"[All Fields] OR "vitamin D3"[All Fields] OR ("risedronate s"[All Fields] OR "risedronic acid"[MeSH Terms] OR ("risedronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "risedronic acid"[All Fields] OR "risedronate"[All Fields] OR "risedronic"[All Fields])) AND ("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields]) AND 2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication]	52

¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>