

**Instytut Arcana**

ul. Płk S. Dąbka 8, 30-732 Kraków

Kraków 2011



**Instytut Arcana**

**Analiza porównawcza efektywności klinicznej  
teryparatydu (FORSTEO®) z alendronianem  
w leczeniu osteoporozy spowodowanej  
długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów  
u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań**

Joanna Jarosz, Maria Wąchal



**Instytut Arcana**

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków; ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp. z o. o.*



## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Lista Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Lista osób zaangażowanych w tworzenie aktualizacji raportu HTA.....</b>	<b>10</b>
<b>3 Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>4 Indeks skrótów .....</b>	<b>14</b>
<b>5 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>17</b>
<b>5.1 Definiowanie problemu decyzyjnego .....</b>	<b>17</b>
5.1.1 Problem zdrowotny .....	17
5.1.2 Populacja .....	23
5.1.3 Interwencja oceniana .....	24
5.1.3.1 Wskazanie .....	25
5.1.3.2 Dawkowanie .....	25
5.1.3.3 Przeciwwskazania.....	25
5.1.3.4 Informacje dotyczące rejestracji leku .....	26
5.1.3.5 Przegląd europejskich i światowych rekomendacji.....	27
5.1.3.6 Decyzje refundacyjne .....	28
5.1.4 Komparator .....	30
5.1.4.1 Alendronian.....	31
5.1.5 Wyniki zdrowotne.....	32
5.1.6 Rodzaj badania.....	33
<b>6 Metodyka.....</b>	<b>34</b>
6.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	34
6.2 Pytanie kliniczne .....	37
6.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy .....	37
6.4 Metody identyfikacji badań .....	38
6.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	38
6.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	40
6.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	43
6.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	44
6.6 Ocena jakości informacji .....	45
6.6.1 Wiarygodność wewnętrzna.....	45
6.6.2 Wiarygodność zewnętrzna.....	47
6.7 Analiza ilościowa .....	48



6.7.1	Parametry efektywności klinicznej .....	48
6.7.1.1	Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	49
6.7.1.1.1	Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych.....	49
6.7.1.2	Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	51
7	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji pacjentów o podwyższonym ryzyku złamań.....</b>	<b>52</b>
7.1	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	52
7.2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	53
7.3	Charakterystyka interwencji.....	57
7.4	Skuteczność kliniczna.....	58
7.4.1	Złamania kręgosłupa potwierdzone radiologicznie.....	62
7.4.2	Kliniczne złamania kręgosłupa.....	64
7.4.3	Złamania pozakręgosłupa .....	65
7.4.4	Niskoenergetyczne złamania pozakręgosłupa.....	66
7.4.5	BMD ( <i>bone mineral density</i> ) odcinka lędźwiowego kręgosłupa .....	68
7.4.6	BMD ( <i>bone mineral density</i> ) kości biodrowej.....	69
7.5	Bezpieczeństwo.....	71
7.5.1	Zgony.....	71
7.5.2	Rezygnacja z badania ogółem .....	72
7.5.3	Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych .....	74
7.5.4	Poważne działania niepożądane .....	75
7.5.5	Działania niepożądane ogółem.....	76
7.5.6	Działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku.....	78
7.5.7	Żołądkowo-jelitowe działania niepożądane.....	79
7.5.8	Mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane .....	82
7.5.9	Działania niepożądane związane z układem nerwowym .....	84
7.5.10	Hiperkalcemia .....	86
7.5.11	Działania niepożądane związane z układem moczowym .....	89
7.5.12	Pozostałe działania niepożądane .....	91
8	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>96</b>
8.1	Cel .....	96
8.2	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy .....	96
8.3	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych .....	97
8.4	<b>Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych prób klinicznych .....</b>	<b>100</b>
8.4.1	Osteoporoza postmenopauzalna ( <i>Neer 2001</i> ) .....	100
8.4.1.1	Rezygnacje z leczenia ogółem.....	103



8.4.1.2	Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych.....	104
8.4.1.3	Zgony .....	104
8.4.1.4	Poważne działania niepożądane.....	105
8.4.1.5	Pozostałe działania niepożądane.....	106
8.4.1.6	Dysfunkcja nerek.....	108
8.4.2	Osteoporoza u mężczyzn (Orwoll 2003) .....	109
8.4.2.1	Rezygnacja z leczenia ogółem.....	111
8.4.2.2	Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych.....	112
8.4.2.3	Zgony .....	112
8.4.2.4	Poważne działania niepożądane.....	113
8.4.2.5	Pozostałe działania niepożądane.....	113
8.4.3	Nevitt 2006 .....	116
8.5	Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniach postmarketingowych .....	119
8.5.1	Badania obserwacyjne .....	120
8.5.1.1	DANCE (the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study) .....	120
8.5.1.2	EFOS (European Forster Observational Study) .....	121
8.5.1.3	Arden 2006, Adachi 2007.....	125
8.5.2	Opis przypadków .....	130
8.5.3	PSUR 11 i 12 .....	131
8.5.4	PSUR 15.....	136
9	Podsumowanie .....	140
10	Ocena jakości danych zgodnie z GRADE.....	148
11	Wnioski .....	154
11.1	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT .....	154
11.2	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	155
12	Ograniczenia.....	157
12.1	Ograniczenia wyników .....	158
13	Dyskusja .....	159
13.1	Wyszukiwanie .....	159
13.2	Wybór komparatora.....	159
13.3	Populacja .....	160
13.4	Wiarygodność wewnętrzna .....	160
13.5	Wiarygodność zewnętrzna (odniesienie) .....	160
13.6	Dyskusja z innymi przeglądami .....	161
13.7	Dodatkowe informacje dotyczące teryparatydu w oparciu o analizy <i>post-hoc</i>	



do badania Saag 2007/2009 .....	165
<b>14 Załącznik.....</b>	<b>170</b>
14.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	170
14.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	172
14.3 Diagram wyszukiwania publikacji.....	181
14.4 Opis skali Jadad.....	182
14.5 Ocena wiarygodności badań .....	182
<b>15 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....</b>	<b>183</b>
<b>16 Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>187</b>
<b>17 Piśmiennictwo .....</b>	<b>191</b>
17.1 Problem decyzyjny .....	191
17.1.1 Problem zdrowotny .....	191
17.1.2 Populacja.....	191
17.1.3 Interwencja.....	191
17.1.4 Komparator.....	192
17.1.5 Wyniki zdrowotne .....	192
17.2 Metodyka.....	192
17.3 Publikacje wykorzystane w głównej analizie.....	193
17.3.1 Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem złamań .....	193
17.4 Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	193
17.5 Publikacje wykorzystane w ograniczeniach.....	195
17.6 Publikacje wykorzystane w dyskusji.....	195
17.6.1 Populacja.....	195
17.6.2 Dyskusja z innymi przeglądami .....	196
17.6.3 Dodatkowe informacje dotyczące teryparatydu w oparciu o analizy <i>post-hoc</i> do badania Saag 2007/2009.....	196
17.7 Badania wyłączone z analizy na podstawie pełnych tekstów .....	196
17.7.1 Badania wtórne .....	197
17.7.2 Nieadekwatna populacja .....	200
17.7.3 Badania obserwacyjne.....	201
17.7.4 Brak poszukiwanego komparatora.....	201
17.7.5 Nieadekwatna dawka leku .....	201
17.7.6 Przeglądy systematyczne .....	202
17.7.7 Badania przedkliniczne na zwierzętach .....	202
17.7.8 Badania pogłądowe, listy, komentarze, abstrakty .....	202



<b>18</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>205</b>
<b>19</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>209</b>





## 1 LISTA LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
1.	Joanna Jarosz	starszy analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>• metodyka</li><li>• opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• wyszukiwanie w bazach medycznych</li><li>• selekcja badań do analizy</li><li>• analiza statystyczna</li><li>• dodatkowa analiza bezpieczeństwa</li><li>• streszczenie</li><li>• podsumowanie i wnioski</li><li>• dyskusja i ograniczenia</li></ul>
2.	Monika Borowiack	młodszy analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>• opis problemu zdrowotnego</li><li>• opis interwencji</li><li>• opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• wyszukiwanie w bazach medycznych</li><li>• selekcja badań do analizy</li><li>• analiza statystyczna</li><li>• podsumowanie</li><li>• dyskusja</li></ul>
3.	Jacek Walczak	ekspert	<ul style="list-style-type: none"><li>• współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
4.	Magdalena Chmiel	konsultant wewnętrzny	<ul style="list-style-type: none"><li>• korekta merytoryczna</li></ul>



## 2 LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALIZACJI RAPORTU HTA

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
1.	Joanna Jarosz	specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"><li>• współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• analiza problemu decyzyjnego</li><li>• opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• przeszukiwanie baz danych</li><li>• selekcja badań do analizy</li><li>• metodyka</li><li>• analiza statystyczna</li><li>• dodatkowa analiza bezpieczeństwa</li><li>• streszczenie</li><li>• podsumowanie i wnioski</li><li>• dyskusja i ograniczenia</li></ul>
2.	Maria Wąchal	analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>• współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• analiza problemu decyzyjnego</li><li>• opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• przeszukiwanie baz danych</li><li>• selekcja badań do analizy</li><li>• metodyka</li><li>• analiza statystyczna</li><li>• dyskusja</li></ul>



### 3 STRESZCZENIE

#### Cel

Celem raportu jest ocena porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowa-

niem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań. Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Eli Lilly Polska Sp. z o. o.

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Manual)* oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, zo-

stała określona za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® 2.6.8.

#### Analiza efektywności klinicznej

##### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy posteroïdowej u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne *Saag 2007/2009* z randomizacją (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia (*Saag 2007, Saag 2009*). Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną teryparatydu (TPT) z alendronianem (ALD) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów wśród pacjentów z wysokim ryzykiem złamań. Łącznie do analizy włączono 428 pacjentów: 214 przyjmujących teryparatyd oraz 214 otrzymujących alendronian. Zaprezentowane w powyższych publikacjach wyniki dotyczą dwóch okresów obserwacji: 18 i 36 miesięcy. Teryparatyd podawany był w postaci podskórnych iniekcji w dawce 20 µg/dzień, natomiast alendronian pacjenci przyjmowali doustnie w postaci tabletek w dawce 10 mg/dzień.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, iż terapia teryparatydem przez oba analizowane okresy obserwacji (18 i 36 miesięcy) znamienne obniża ryzyko wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego po 18 i 36 miesiącach leczenia jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi odpowiednio 9% oraz 21% analogicznej szansy w grupie alen-

dronianu. W toku analizy wykazano także, iż po 36 miesiącach leczenia szansa wystąpienia złamań kręgowych stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu. Przedstawione powyżej wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku pozostałych ocenianych złamań tj.: złamań pozakręgowych oraz niskoenergetycznych złamań pozakręgowych nie wykazano różnic znamiennych statystycznie.

Dodatkowo przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść teryparatydu w ocenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 18 i 36 msc. obserwacji. Natomiast BMD kości biodrowej po 18 oraz 36 msc. leczenia zwiększyło się w grupie teryparatydu odpowiednio o 3,6% oraz 5,2% w porównaniu z grupą alendronianu, w którym wzrosło odpowiednio o 2,2% i 2,7%.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa w oparciu o częstość występowania po 18 i 36 msc. leczenia działań niepożądanych (AEs), zgonów oraz rezygnacji z leczenia ogółem wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa teryparatydu w leczeniu pacjentów z wysokim



ryzykiem złamań w przebiegu osteoporozy posterydowej.

W toku analizy wykazano znamienne statystycznie wyniki na korzyść teryparatydu w szansie wystąpienia spadku masy ciała. Znamienne statystycznie wyniki na korzyść komparatora wykazano natomiast w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. leczenia  $\geq 1$  epizodu stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL oraz po 36 msc.  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL. Także szansa wystąpienia bezsenności po 18 i 36 msc. leczenia była statystycznie większa w grupie TPT w porównaniu z ALD. Dodatkowo epizody duszności oraz infekcji wirusowych istotnie częściej występowały w grupie z ocenianą interwencją w porównaniu do grupy kontrolnej. Ważnym jest jednak fakt, iż powyższe wyniki nie wykazały znamienności klinicznej (wysoka górna granica przedziału ufności parametrów NNH). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic znamiennych statystycz-

nie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Istotnym wydaje się być także fakt, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowanym 36 msc. leczeniem był relatywnie niski (TPT: 17,8% vs ALD: 13,1%), co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa leczenia teryparatydem.

Co więcej, po 36 miesiącach terapii TPT vs ALD częściej odnotowano wystąpienie przypadków zgonu w grupie alendronianu (7,0%) w porównaniu z teryparatydem (4,2%), co sugeruje wpływ terapii TPT na obniżenie współczynnika śmiertelności w ocenianej populacji pacjentów. Należy także zauważyć, iż odsetek osób, które zrezygnowały z terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych był niski w obydwu grupach terapeutycznych (TPT: 14,0% vs ALD: 8,4%) i wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż teryparatyd podawany w postaci samodzielnych, podskórnych iniekcji w dawce 20  $\mu$ g/dzień jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest akceptowalna.

W populacji pacjentów z osteoporozą do najczęściej występujących działań niepożądanych, zarejestrowanych w trakcie terapii ocenianą interwencją należą bóle różnego pochodzenia: bóle pleców, bóle kończyn, bóle głowy, a także nudności oraz reakcje związane z iniekcją leku najczęściej o łagodnym i przemijającym nasileniu. Wszystkie powyższe działania niepożądane są zbieżne z wynikami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA), Charakterystyce Produktu Leczniczego czy przeszukiwanych internetowych bazach danych.

Dodatkowo teryparatyd jest lekiem, który istotnie redukuje wystąpienie bólu pleców w stopniu umiarkowanym, jak i ciężkim dla długiego okresu obserwacji (30 msc.). We włączonej do analizy próbie klinicznej Saag 2007/2009 powyższe działanie niepożądane nie wykazywało znamienności statystycznej. Jednak

włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa metaanaliza (Nevitt 2006) oraz badanie obserwacyjne EFOS jednoznacznie wykazują, iż zastosowanie teryparatydu obniża dolegliwości dotyczące bólu pleców, a nie generuje jego występowanie. Zatem ból pleców jest działaniem niepożądany bardziej związanym z charakterem choroby, jaką jest osteoporoza (u chorych na osteoporozę ból pleców jest zazwyczaj pierwszym objawem świadczącym o wystąpieniu złamania kręgowego) niż wynikającym z terapii ocenianą interwencją.

Istotnym jest fakt, iż zgodnie z wynikami analizy Miller 2007 teryparatyd może być bezpiecznie stosowany u osób starszych z niewydolnością nerek niewielkiego i umiarkowanego stopnia.

Ponadto bardzo ważnym elementem terapii w przypadku chorób przewlekłych do jakich niewątpliwie należy osteoporoza jest ocena przestrzegania zasad terapii (*adherence*) na którą składa się ocena dwóch parametrów: *compliance* (ocena trybu przyjmowanego leku; stosowanie się do zaleceń lekarskich) oraz *persistence* (czas, w którym terapia jest właściwie prowadzona). Otrzymane w toku analizy wyniki wskazują na wysoki wskaźnik powyższych parametrów: *compliance* (82%), *persistence* (79%), a co za tym idzie *adherence* (84%) u pacjentów stosują-



cych ocenianą interwencję w okresie obserwacji równym 18 miesięcy. Niewątpliwym ograniczeniem przedstawionych powyżej wyników jest fakt, iż informacje o w/w parametrach otrzymywano na podstawie samodzielnych raportów sporządzonych przez pacjentów.

W aktualnym Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR 15) zebrane informacje na temat działań niepożądanych dotyczyły, podobnie jak we włączonych badaniach klinicznych, zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z iniekcją leku (19,3%), zaburzeń ze strony układu ruchu i tkanki łącznej (14,7%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,3%) oraz ze strony układu nerwowego

(11,3%). Istotnym jest także fakt, iż w analizowanym okresie nie zidentyfikowano przypadków mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) u pacjentów poddanych terapii teryparatydem bez wcześniejszej diagnozy ocenianego schorzenia. W oparciu o informacje zawarte w analizowanym raporcie można stwierdzić, że żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka preparatu Forsteo® nie zostały zidentyfikowane.

Wobec przedstawionych powyżej informacji preparat FORSTEO® można uznać za bezpieczną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych można uznać za dopuszczalne.

## Wnioski

Przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem potwierdziła znamiennej statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem w/w produktu leczniczego w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.

Oceniana interwencja stanowi skuteczną terapię w leczeniu w/w populacji pacjentów mierzoną częstością wystąpienia po 18 miesiącach leczenia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie, a także w ocenie gęstości mineralnej (BMD) tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Korzyści kliniczne ze stosowania teryparatydu jako pojedynczego leku w leczeniu osteoporozy posterydowej potwierdziła obserwacja chorych wydłużona do 36 miesięcy, gdzie częstość występowania złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie oraz klinicznych złamań kręgowych była znamiennej niższa w grupie teryparatydu w porównaniu do grupy alendronianu. Dodatkowo wyniki BMD tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po-

twierdziły wyższą skuteczność teryparatydu nad alendronianem.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 18 i 36 miesięcy wykazała dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, iż teryparatyd stanowi skuteczną, a także bezpieczną terapię. Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż teryparatyd podawany podskórnie w dawce 20 µg/dzień jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest akceptowalna. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa nie zidentyfikowano nowych, istotnych działań niepożądanych związanych z ocenianą terapią. Zwraca się jednak uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod kątem wystąpienia u nich mięsaka kościopochodnego.

Podsumowując, przytoczone wyniki badania Saag 2007/2009 (Saag 2007, Saag 2009) jednoznacznie wskazują na wyższość stosowania teryparatydu nad terapią alendronianem w grupie pacjentów z wysokiego ryzyka złamań leczonych na osteoporozę posterydową.



## 4 INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACR</b>	Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>AEs</b>	działania niepożądane ( <i>adverse events</i> )
<b>ALD</b>	Alendronian ( <i>alendronate</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Polish Agency of Health Technology Assessment</i> )
<b>ARR</b>	bezwzględne zmniejszenie ryzyka ( <i>absolute risk reduction</i> )
<b>BIL</b>	Biuletyn Informacji o Lekach ( <i>handbook of medicines</i> )
<b>BMD</b>	gęstość mineralna kości ( <i>bone mineral density</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała ( <i>ang. body mass index</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>ang. confidence interval</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DXA</b>	dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska ( <i>ang. dual-energy x-ray absorptiometry</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence Based Medicine</i> )
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy ( <i>glucocorticosteroids</i> )
<b>GRADE</b>	ocena jakości danych ( <i>ang. Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HAS</b>	<i>La Haute Autorité de santé</i>
<b>HCP</b>	specjaliści służby zdrowia ( <i>healthcare professional</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HTZ</b>	Hormonalna Terapia Zastępcza ( <i>hormone replacement therapy</i> )
<b>IBD</b>	pierwsza rejestracja leku ( <i>International Birth Date</i> )
<b>IGF-1</b>	insulinopodobny czynnik wzrostu ( <i>insulin-like growth factor</i> )
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>j.m.</b>	jednostka międzynarodowa ( <i>ang. international unit</i> )



<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy ( <i>number of patients who have experienced a specific endpoint</i> )
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie ( <i>number of patients in a treatment group</i> )
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu ( <i>number needed to treat</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie ( <i>statistically not significant</i> )
<b>MAH</b>	<i>Marketing Authorization Holder</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>P</b>	poziom istotności ( <i>p value</i> )
<b>p.p.</b>	punkty procentowe
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
<b>PICOS(T)</b>	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania, (okres obserwacji)
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTH</b>	parathormon ( <i>parathyroid hormone</i> )
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>TPT</b>	teryparatyd ( <i>teriparatide</i> )
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RA</b>	organ stanowiący ( <i>regulatory authority</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną ( <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne ( <i>relative risk</i> )
<b>RRR</b>	względne zmniejszenie ryzyka ( <i>relative risk reduction</i> )
<b>RTG</b>	badanie rentgenowskie ( <i>x-ray</i> )
<b>RZ</b>	ryzyko złamania ( <i>risk of fracture</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )



**SERM** selektywne modulatory receptora estrogenowego (Selective Estrogen Receptor Modulators)

**SMC** *Scottish Medicines Consortium*

**SOC** *System Organ Class*

**TGF- $\beta$**  transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor beta*)

**TLV** *The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, Sweden*

**TSH** hormon tyreotropowy (*thyroid-stimulating hormone*)

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)





## 5 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 5.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Głównym założeniem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej teryparatydu (FORSTEO®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w populacji kobiet i mężczyzn o wysokim ryzyku złamań.

Dodatkowo przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (FORSTEO®). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp. z o. o.*

#### 5.1.1 Problem zdrowotny

##### **Definicja**

Osteoporoza posteroïdowa jest konsekwencją przewlekłego podawania glikokortykosteroidów (GKS). Najpoważniejszymi niepożądanymi następstwami leczenia są zmniejszona gęstość mineralna kości oraz podwyższone ryzyko złamań [1].

Przeciwzapalne oraz immunosupresyjne działanie glikokortykosteroidów wykorzystywane jest w leczeniu chorób o podłożu zapalnym oraz autoimmunologicznym. Głównie w chorobach reumatycznych (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy), chorobach układu oddechowego, chorobach zapalnych jelit. Czas leczenia w większości przypadków przekracza 3 miesiące, a średnia dawka podawana pacjentowi wynosi  $\geq 5$  mg prednizonu na dobę [2, 3, 4].

##### **Patogeneza**

Patogeneza osteoporozy posteroïdowej jest złożona. Bezpośrednim działaniem glikokortykosteroidów jest hamowanie procesu kościotworzenia. Hamują proliferację i dojrzewanie komórek prekursorowych osteoblastów (osteoblastogenezę), a także wpływają na skrócenie czasu



przeżycia osteoblastów (indukcja apoptozy). Jednocześnie glikokortykosteroidy nasilają proces resorpcji kości w tym zwiększając ekspresję kolagenazy-3, enzymu powodującego degradację kolagenu typu I oraz II, co dodatkowo przyczynia się do zmniejszenia ilości osteoidu. Podczas przewlekłej steroidoterapii u większości chorych znacząco zmniejsza się wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym oraz na skutek hamowania zwrotnego wchłaniania wapnia w cewkach nerkowych zwiększa się kalcuria. Dodatkową przyczyną resorpcji kości jest niedobór estrogenów, testosteronu oraz androgenów nadnerczowych, będący następstwem hamującego wpływu GKS na czynność wydzielniczą komórek gonadotropowych i adrenokortykotropowych przysadki. U 4-25% pacjentów poddanych przewlekłej steroidoterapii dochodzi do jałowej martwicy kości. Najczęściej zlokalizowana jest w głowie kości udowej, kości ramiennej oraz w dalszej nasadzie kości udowej. Kataboliczne działanie GKS dotyczy także tkanki mięśniowej, przewlekłe ich stosowanie prowadzi do zmniejszenia siły i masy mięśni [1, 2, 3, 5].

### **Czynniki ryzyka**

Przy ocenie ryzyka złamań należy wziąć pod uwagę: dawkę leku, drogę podania oraz czas leczenia oraz właściwości glikokortykosteroidów [1, 3]

Zagrożenie zależy także od dodatkowych czynników niezwiązanych z terapią takich jak:

- wiek;
- płeć;
- czynniki genetyczne;
- stan hormonalny;
- złamania w wywiadzie;
- choroba podstawowa;
- stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kostny (cyklosporyna, antykoagulanty, chemioterapeutyki stosowane w terapii nowotworów);
- styl życia.

Nie wiadomo jaka jest zależność między dawką GKS, a ryzykiem złamań. Należy przyjąć, że nie istnieje bezpieczna dawka glikokortykosteroidów [5].



Tabela 1.

Względne ryzyko złamania kręgow i odcinka bliższego kości udowej u chorych przewlekle stosujących różne dawki prednizonu [1]

Lokalizacja złamania	Dawka dzienna prednizonu		
	< 2,5 mg	2,5 – 7,5 mg	> 7,5mg
Kręgi	1,55	2,59	5,18
Odcinek proksymalny kości udowej	0,99	1,77	2,27

Według danych zamieszczonych w powyższej tabeli względne ryzyko złamania kręgosłupa i odcinka bliższego kości udowej wzrasta już przy stosowaniu dawki mniejszej niż 2,5 mg prednizonu na dobę. Ponadto zaobserwowano, iż dzienna dawka GKS ma większy wpływ na ryzyko złamań niż dawka kumulacyjna [1].

Szybka utrata masy kostnej i zwiększone ryzyko złamań występuje częściej podczas stosowania glikokortykosteroidów doustnych niż podczas podawania preparatów wziewnych. Środki wziewne z uwagi na słabsze działanie ogólne są zdecydowanie korzystniejsze w przewlekłej terapii, ale i one przyczyniają się do obniżenia gęstości mineralnej kości (BMD) i zwiększenia ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych. Zmniejszenie BMD i zwiększenie ryzyka złamań zaznacza się w szczególności w ciągu pierwszych sześciu miesięcy steroidoterapii, następnie ubytek masy kostnej jest zdecydowanie wolniejszy i wynosi około 3% na rok [1, 3].

### Diagnostyka

Współczesna diagnostyka osteoporozy obejmuje następujące metody rozpoznania choroby [1, 6, 7]:

1) jakościowe

- zdjęcia rentgenowskie – w kościach stwierdza się zmniejszenie gęstości radiologicznej i utratę struktury beleczkowatej. Osteoporoza indukowana kortykosterydami może wywoływać złamania żeber i nadmierne tworzenie się kostniny w miejscu gojenia się ran;
- tomografię układu kostnego.

2) ilościowe:

- oparte na pomiarach liniowych dokonywanych na zdjęciach rentgenowskich;
- oparte na absorpcjometrii wiązek promieniowania jonizującego;
- oparte na analizie matematycznej zjawisk zachodzących w trakcie przechodzenia fali ultradźwiękowej przez kości.



Natomiast w celu wykluczenia innych przyczyn osteoporozy wtórnej należy wykonać dodatkowe badania [1]:

- oceniające gospodarkę wapniowo–fosforanową (stężenie wapnia, fosforu, fosforanów nieorganicznych, PTH w surowicy, oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy, 24–godzinne wydalanie wapnia z moczem);
- oceniające funkcję wątroby i nerek;
- oceniające funkcję gonad u mężczyzn (stężenie testosteronu);
- oznaczenie stężenia TSH;
- morfologia krwi oraz elektroforeza białek.

### **Objawy i rozpoznanie**

Podstawowy objaw osteoporozy, jakim jest zmniejszenie gęstości kości, jest widoczny na zdjęciach RTG dopiero po utracie 30% masy kostnej. Dlatego dla wczesnej diagnostyki osteoporozy konieczna jest ilościowa ocena rzeczywistej utraty masy kostnej w reprezentatywnych dla osteoporozy obszarach pomiarów w obrębie szkieletu.

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania osteoporozy opracowane zostały o metodę absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach DXA (*Dual Energy X-ray Absorptionmetry*). Stosowaną jednostką pomiarową przy pomocy, której oznacza się masę kostną jest BMD (*Bone Mineral Density*) – gęstość kości wyrażona w g/cm<sup>2</sup>. Uzyskane wyniki podawane są w odchyleniach standardowych (SD) w następujący sposób [5]:

- Z-score – przedstawia wyniki badań jako odchylenie od średniej w grupie kontrolnej w tym samym wieku podzielone przez odchylenie standardowe tej średniej;
- T-score – odnosi otrzymane wartości do wielkości masy szczytowej w grupie kontrolnej i jest obliczany podobnie jak Z-score.

### **Wytyczne postępowania klinicznego**

Przy formułowaniu standardów postępowania dotyczącego osteoporozy posteroïdowej zaproponowano w ostatniej dekadzie różne wskazania do rozpoczęcia aktywnego leczenia [1, 3]:

- W 2003 roku w Wielkiej Brytanii *Royal College of Physicians* zasugerowano, iż włączenie leczenia bisfosfonianami zaleca się u każdego chorego, który był leczony przez co najmniej 3 miesiące glikokortykosteroidami oraz u których T-score wynosił -1,5 [8];



- Według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR 2001) interwencja lecznicza w grupie chorych leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami powinna być podjęta przy  $T$ -score wynoszącym  $-1$  oraz terapii prednizonem w dawce  $\geq 5$  mg/dzień przez okres  $> 3$  miesięcy;
- Według zaleceń australijskich granicą proggu terapeutycznego jest  $T$ -score wynoszący  $-2,5$ . W przypadku  $T$ -score występującego pomiędzy  $-1$  a  $-2,5$  zalecana jest jedynie profilaktyka przy pomocy wapnia oraz witaminy  $D_3$ ;
- W 2005 roku w zaleceniach japońskich po raz pierwszy uwzględniono wywiady dotyczące złamań. Każdy pacjent rozpoczynający steroidoterapię, jeżeli miał wcześniej złamanie osteoporotyczne, powinien zostać leczony niezależnie od wyniku badania densytometrycznego. Jeżeli wyjściowa BMD była mniejsza niż 80% szczytowej masy kostnej (ok.  $-1,7$  SD) zaleca się aktywne leczenie. Natomiast gdy wartość wyjściowa BMD była większa od  $1,7$  SD, terapia jest zalecana w momencie kiedy chory otrzymuje prednizon w dawce  $> 5$  mg/dzień;
- Kanadyjskie Towarzystwo Osteoporozy zaleca włączenie leczenia antyresorpcyjnego bisfosfonianem u każdego chorego, który ma otrzymywać  $\geq 7,5$  mg prednizonu przez  $> 3$  miesiące. Postępowanie to ma być niezależne od wartości wskaźnika BMD, którą bada się jedynie w celu późniejszej oceny efektów terapii;
- Najnowsze wytyczne kanadyjskich ekspertów z 2010 roku potwierdzają, iż teryparatyd należy rozważyć w leczeniu pacjentów z wysokim ryzykiem złamań, którzy przyjmują glikokortykosteroidy (więcej niż trzy miesiące całkowitego leczenia w ciągu roku prednizonem w dawce  $\geq 7,5$  mg na dobę) [stopień dowodu - A<sup>1</sup>] [9]. Teryparatyd może być stosowany u pacjentów z ciężką osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, u których wystąpiły złamania kręgowców oraz u pacjentów o bardzo niskim BMD z powodu terapii anabolicznych [10];
- Standardy polskie decyzję terapeutyczną opierają na wyliczeniu ryzyka złamań. Ryzyko jest szacowane na podstawie badania densytometrycznego oraz innych czynników ryzyka. Steroidoterapia jest w tym standardzie uznana za najsilniejszy niezależny czynnik zwiększający ponad dwukrotnie ryzyko złamań.

### **Aktualna praktyka**

Profilaktykę osteoporozy należy stosować u wszystkich chorych, którzy zostali poddani przewlekłej steroidoterapii. Prewencja pierwotna dotyczy chorych z prawidłową gęstością mineralną kości w momencie rozpoczęcia terapii glikokortykosteroidami. Jej głównym założeniem

<sup>1</sup> Zalecenie klasy 1A – zalecenia silne–dane postępowania można stosować u większości pacjentów i w większości sytuacji, bez zastrzeżeń (dowody pochodzące z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki i które bezpośrednio odnoszą się do populacji docelowej).



jest przeciwdziałanie utracie masy kostnej oraz pojawieniu się złamań. Prowadzenie leczenia ma na celu zapobieganie dalszej utracie masy kostnej, zapobieganie nowym złamaniom, zmniejszenie bólu oraz utrzymanie właściwej funkcji. Profilaktykę wapniowo-witaminową należy stosować u większości chorych leczonych GKS przez cały okres podawania glikokortykosteroidów. Preparaty wapnia powinny być stosowane u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, jako uzupełnienie wapnia przyjmowanego wraz z dietą. Proponowane dawki powinny uwzględniać odpowiednią podaż wapnia (1000–1500 mg wapnia elementarnego/dobę). Witaminę D<sub>3</sub> zasadniczo zaleca się w dawkach 400 j.m. raz na dobę, dawki 1000 j.m./dobę są bezpieczne i mogą być przydatne u chorych na osteoporozę. Ponadto, z uwagi na większe ryzyko hiperkalcemii i hiperkalcurii występujące podczas stosowania aktywnych postaci witaminy D, konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia we krwi i jego wydalania z moczem. W celu zmniejszenia hiperkalcurii korzystne może być stosowanie tiazydów moczopędnych, a w razie przeciwwskazań (cukrzyca posteroïdowa, hipercholesterolemia) – stosowanie preparatów a grupy indapamidu [1, 2, 3, 6].

Dopełnieniem prewencji pierwotnej oraz leczenia powinna być modyfikacja stylu życia, w tym zaprzestanie palenia papierosów, stosowanie diety bogatowapniowej i bogatobiałkowej, ograniczenie spożycia alkoholu, dbałość o utrzymanie odpowiedniej masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej [1].

Zalecenia postępowania farmakoterapeutycznego w osteoporozie posteroïdowej przygotowane przez polskich ekspertów z dziedziny osteoporozy wskazują na:

- Stosowanie wapnia (do 1500 mg/dobę) oraz witaminy D (800–100 j.m.) jako leczenie uzupełniające lub w celu prewencji osteoporozy;
- W leczeniu pierwszego wyboru lekami rekomendowanymi są obecnie bisfosfoniany. Stanowią one grupę leków o najsilniejszym potencjale antyzłamaniowym. Poprzez hamowanie resorpcji kości, bisfosfoniany pozwalają na zachowanie masy kostnej i mogą doprowadzić do zmniejszenia liczby złamań kręggów i kości udowej do 50%. Zalecanymi bisfosfonianami jest alendronian oraz rizedronian, które należą do preparatów doustnych o przedłużonym działaniu stosowanych raz w tygodniu. Innymi stosowanymi bisfosfonianami zalecanymi w leczeniu drugiego rzutu osteoporozy posteroïdowej podawanymi dożylnie są: ibandronian podawany raz na kwartał oraz zolendronian raz w roku [3, 6, 11, 12];
- Kalcytonina wywiera działanie antyresorpcyjne poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. Należy do leków drugiego rzutu w leczeniu osteoporozy posteroïdowej stosowanym wtedy, gdy istnieją przeciwwskazania do podawania bisfosfonianów lub bezpośrednio po świeżych złamaniach, wykorzystując jej działanie przeciwbó-



lowe. Lek ten zwiększa gęstość mineralną kości, ale nie redukuje ryzyka złamań. Rekomendowana jest postać donosową w dawce 200 µm/dobę [1, 3, 6, 11, 12];

- Na skutek przewlekłej steroidoterapii następuje hamowanie wydzielania hormonów gonadalnych, co sprzyja ubytkowi masy kostnej i zwiększa ryzyko złamań. Profilaktykę osteoporozy i złamań w tym przypadku może stanowić hormonalna terapia estrogenowo-progestagenna (HTZ) u kobiet oraz podawanie testosteronu u mężczyzn. Leczenie hormonalne estrogenami u kobiet i testosteronem u mężczyzn z hipogonadyzmem należy traktować jako postępowanie uzupełniające w farmakoterapii osteoporozy posteroïdowej, przeciwdziałające utracie masy kostnej i mięśniowej oraz poprawiające jakość życia. Raloksyfen jest wybiórczym modulatorem receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulator* – SERM) podawanym w przypadku gdy kobiety nie mogą przyjmować bisfosfonianów [1, 3, 6, 11, 12];
- Syntetyczny hormon przytarczyc (PTH 1-34, terypeptyd) jest silnym anaboliem, stymulującym kościotworzenie. U chorych leczonych przewlekle GKS lek ten zwiększa BMD w obrębie kręgosłupa i odcinka proksymalnego kości udowej. Według danych literaturowych teryparatyd najprawdopodobniej znajdzie zastosowanie, jako lek drugiego rzutu w zaawansowanej osteoporozie indukowanej GKS [1, 6, 11, 12, 13]. Z drugiej jednak strony, w świetle nowych wyników z badania klinicznego Saag 2007 dla 18 i 36 miesięcy okresu obserwacji sytuacja teryparatydu może ulec zmianie: teryparatyd jako lek pierwszego rzutu w osteoporozie posteroïdowej u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.

Prewencję i leczenie osteoporozy posteroïdowej powinno się prowadzić tak długo, jak długo trwa terapia steroidami. W celu monitorowania leczenia osteoporozy posteroïdowej zaleca się wykonywać kontrolne badania DXA co 6–12 miesięcy [1].

### 5.1.2 Populacja

Populację docelową stanowiły osoby dorosłe obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z wysokim ryzykiem złamań. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku.

Glikokortykosteroidy znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu wielu chorób. Szacuje się, iż GKS są przepisywane 3% populacji pacjentów w wieku do 50. roku życia, a u osób do 80. roku życia procent osób stosujących GKS wzrasta nawet do 5,2%. Około 0,5% populacji stosuje GKS przez okres od 3 miesięcy lub więcej [1].



Przyjmowanie GKS nie tylko zmniejsza gęstość mineralną kości, ale także podwyższa ryzyko złamań. Około 30–50% chorych przyjmujących przewlekłe GKS doznaje złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej. Ryzyko złamań gwałtownie wzrasta w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy leczenia. Wśród populacji angielskiej szacuje się, iż około 1% i około 0,2–0,5% populacji amerykańskiej stosuje przewlekłe GKS. Brak jest polskich badań epidemiologicznych dotyczących przewlekłego stosowania GKS, należy jednak przyjąć, że odsetek chorych przyjmujących GKS jest podobny [2].

Złamania klinicznie ograniczają możliwość samodzielnej egzystencji oraz niezależność pacjenta. Każdemu złamaniu towarzyszy ból, okresowa niesprawność, długotrwała rehabilitacja oraz częściowa lub trwała utrata samodzielności i niezależności pacjenta. Konsekwencją wystąpienia złamania, oprócz pogorszenia jakości życia osoby chorej, są także ogromne koszty finansowe generowane przez pacjenta. Koszty społeczne leczenia osteoporozy obejmują wydatki m.in. na leczenie chirurgiczne, opiekę w warunkach domowych bądź w zakładach opieki zdrowotnej, terapię lekową oraz koszty pośrednie związane z nieobecnością pracownika w czasie trwania choroby. Z uwagi na powyższe czynniki, priorytetem powinno stać się skuteczne zapobieganie i leczenie osteoporozy w ramach profilaktyki wtórnej [3]. Złamanie szyjki kości udowej jest uznawane za najpoważniejszą konsekwencję osteoporozy. Zgodnie z publikacją *Klotzbuecher 2000* wystąpienie złamania klinicznego wskazuje na zaawansowane stadium choroby i stanowi istotny czynnik ryzyka pojawienia się kolejnych złamań [4]. Według *Colon-Emeric 2003* przebyte złamanie szyjki kości udowej jest związane z 2,5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia następnych złamań [5].

### 5.1.3 Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją stanowi teryparatyd (rhPTH(1-34)) – lek stosowany w leczeniu osteoporozy.

Endogenny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest podstawowym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej oraz w nerkach. Działanie PTH obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty), pośrednio powodując zwiększenie wapnia w jelitach oraz zwiększenie wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki.

W wyniku działania teryparatydu dochodzi do wspomagania procesu tworzenia się kości. Podawanie preparatu raz na dobę zwiększa odkładanie się nowej tkanki kostnej na powierzchni warstwy beleczkowej i korowej dzięki większemu pobudzaniu aktywności osteoblastów niż osteoklastów. Ponadto, zwiększa gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD). Jak do tej





pory nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu lub wydalania leku. Uważa się, że metabolizm teryparatydu zachodzi głównie w wątrobie i nerkach. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce leku u osób w różnym wieku [1, 2].

### 5.1.3.1 Wskazanie

Wskazaniem do stosowania teryparatydu jest leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań, a także w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań [1, 2].

### 5.1.3.2 Dawkowanie

Zalecaną dawką teryparatydu jest 20 µg, podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Całkowity maksymalny czas leczenia zgodnie z ChPL preparatu FORSTEO® wynosi 24 miesiące. Przez całe życie u pacjenta nie należy powtarzać 24 miesięcznego okresu leczenia teryparatydem. Jeżeli zawartość wapnia i witaminy D w diecie nie jest wystarczająca, należy ją odpowiednio uzupełniać [1, 2].

### 5.1.3.3 Przeciwwskazania

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie należy stosować leku. Należy zachować ostrożność u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek oraz u osób z czynną lub niedawno przebytą kamicą moczową ze względu na przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi. Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować leku u dzieci oraz u młodych dorosłych przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano konieczności modyfikacji dawki leku. U chorych leczonych teryparatydem podczas podawania kilku pierwszych dawek preparatu obserwowano pojedyncze przypadki przemijającego niedociśnienia ortostatycznego występującego w ciągu 4 godzin po podaniu leku. Ustępuje ono samoistnie po kilku minutach lub godzinach, a ułożenie pacjenta w pozycji półleżącej łagodzi objawy. U osób z prawidłowym stężeniem wapnia we krwi po podaniu leku obserwowano niewielkie i przemijające zwiększenie się wapnia w surowicy krwi (maksymalne stężenie wapnia występowało po 406 godzinach od podania leku i powracało do wartości wyjściowych po 16–24 godzinach od podania leku). Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania stężenia wapnia podczas stosowania leku, jednak w przypad-



ku pobierania krwi do badania próbkę należy pobrać co najmniej 16 godzin po wstrzyknięciu ostatniej dawki teryparatydu.

Przeciwwskazaniami do stosowania teryparatydu są: nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku, wcześniej ujawniona hiperkalcemia, ciężka niewydolność nerek, metaboliczne choroby kości, z wyjątkiem pierwotnej osteoporozy (w tym nadczynności przytarczyc i choroby Page-ta), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej o niewyjaśnionej przyczynie, wcześniejsze stosowanie radioterapii układu kostnego, nowotwory złośliwe układu kostno-szkieletowego lub przerzuty do kości.

Hiperkalcemia, którą przejściowo może wywołać preparat, może nasilać toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Teryparatyd należy stosować ostrożnie u chorych przyjmujących glikozydy naparstnicy. Nie odnotowano interakcji z hydrochlorotiazylem. Jednoczesne stosowanie raloksyfenu lub hormonalnej terapii zastępczej nie zmienia wpływu teryparatydu na stężenia wapnia w surowicy krwi lub w moczu ani na występowanie istotnych klinicznie działań niepożądanych. Nie należy stosować leku w czasie ciąży oraz w okresie karmienia piersią [1, 2].

#### 5.1.3.4 Informacje dotyczące rejestracji leku

Tabela 2.  
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Forsteo® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Forsteo
Postać farmaceutyczna	Roztwór 2,4 ml we wkładzie (szkło silikonowane typu I) zamkniętym korkiem (z gumy halobutylowej), zatyczką (poliizopren/ laminat z gumy bromobutylowej/ aluminium) umieszczony w jednorazowym wstrzykiwaczu.
Wygląd kapsulek	Bezbarwny przeźroczysty roztwór
Zawartość opakowania	1 lub 3 wstrzykiwacze. Jeden wstrzykiwacz zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów każda (w 80 mikrolitrach)
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/03/247/001-002
Kod ATC	H05 AA03

W dniu 10 czerwca 2003 r. Komisja Europejska przyznała firmie *Eli Lilly Nederland B.V.*, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Forsteo® ważne na terenie całej Unii Europej-



skiej, tym samym w Polsce lek zarejestrowany jest również jako preparat o nazwie handlowej FORSTEO®. [1, 2].

### 5.1.3.5 Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – teryparatydu, biorąc pod zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [3], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [4], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PTAC) [5], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [6], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [7], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [8], i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [9].

Poniżej zamieszczono zestawienie rekomendacji dla teryparatydu stosowanego w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w populacji kobiet i mężczyzn o wysokim ryzyku złamań (stan na 18-01-2011 r.)

**Tabela 3.**  
**Rekomendacje refundacyjne dla teryparatydu (preparat Forsteo®)**

Nazwa organizacji	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>National Institute of Clinical Excellence (NICE) [4]</b>	Stosowanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań	negatywna*	Producent nie przedłożył analizy preparatu Forsteo® w analizowanym wskazaniu
<b>The Scottish Medicines Consortium (SMC) NHS Scotland [6]</b>	Stosowanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań	negatywna	Producent nie przedłożył NHS Scotland analizy dla preparatu Forsteo® w analizowanym wskazaniu
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [7]</b>	Stosowanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań	negatywna	Uzasadnienie kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych oraz przedstawione dowody nie były wystarczające celem uzyskania akceptacji PBAC



Nazwa organizacji	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [8]</b>	Stosowanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań	negatywna	<p>Analiza skuteczności teryparatydu została oparta jedynie na jednej randomizowanej próbie klinicznej. Nie zaobserwowano żadnych różnic pomiędzy teryparatydem a alendronianem w częstości występowania złamań pozakręgowych, a dane o złamaniach radiologicznych były oparte na zbyt małej populacji pacjentów, przez co ich wiarygodność nie była wystarczająca do wydania pozytywnej rekomendacji przez CADTH.</p> <p>Koszty leczenia teryparatydem były wyższe niż innymi lekami z grupy biofosfonatów. Producent nie przedstawił żadnych danych na temat kosztów leczenia osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji mężczyzn.</p>

\* Rekomendacja dla Walii

Jak dotąd Rada Konsultacyjna (RK) AOTM nie wydała rekomendacji dotyczącej stosowania teryparatydu w analizowanym wskazaniu. Podobną sytuację obserwujemy w Nowej Zelandii (PTAC) oraz Francji (HAS), gdzie do tej pory brak jest rekomendacji dla terapii TPT. Natomiast na stronach internetowych NICE (Walia), SMC (Szkocja), PBAC (Australii) oraz CADTH (Kanada) dostępne są negatywne rekomendacje dla terapii teryparatydem stosowanym w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań.

Większość przedstawionych opinii zostało zaopiniowana negatywnie z uwagi na fakt, iż producent leku nie przedstawił analizy dla preparatu Forsteo® w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo, instytucje zwracają uwagę na wysoki koszt ocenianej interwencji, co przekłada się bezpośrednio na stosunek koszt/efekt.

### 5.1.3.6 Decyzje refundacyjne

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [10], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Anglia i Walia) [4], nowozelandzkiego PHARMAC [11], australijskiego PBS [12], Szwedzkiego TLV [13], *Danish Medicines Agency* (Dania) [14], *Medical Product Database* (Finlandia) [15], *open drug database* (niemiecka część Szwajcarii) [16], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [17], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [18],



Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [19] oraz Haute Autorité de Santé (Francja) [9]. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
Wyniki wyszukiwania decyzji refundacyjnych dla leku Forsteo®

Kraj (Instytucja)	Wynik wyszukiwania (decyzja)	Warunki refundacji
<b>Polska (BIL)</b>	Brak decyzji	Brak refundacji
<b>Australia (PBS)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja*
<b>Szwecja (TLV)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja
<b>Nowa Zelandia (PHARMAC)</b>	Brak decyzji	Brak refundacji
<b>Szwajcaria (Open Drug Database)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja: 10% ceny produktu
<b>Belgia (Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja
<b>Anglia i Walia (NICE)</b>	Brak decyzji	Wskazania rejestracyjne
<b>Dania (Danish Medicines Agency)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja*
<b>Finlandia (Kela – Medical Products Database)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja „podstawowa”: 42% ceny produktu
<b>Włochy (Agenzia Italiana del Farmac)</b>	Brak decyzji	Brak refundacji
<b>Hiszpania (Ministerio de Sanidad y Política Social)</b>	Decyzja pozytywna	Refundowany
<b>Francja (Haute Autorité de santé)</b>	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 65%

\*Lek refundowany w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej

W Polsce lek Forsteo® nie znajduje się w wykazie leków refundowanych. Podobnie w Nowej Zelandii oraz we Włoszech, teryparatyd nie jest refundowany ze środków publicznych.

Forsteo® jest refundowany w Danii w ramach „ogólnej” refundacji. Refundacja jest ograniczona do 24 miesięcy i na ogół tylko do jednego okresu leczenia. Należy zaznaczyć, iż lek jest refundowany w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej. Dla tego wskazania Forsteo® jest refundowane również w Australii.



W Szwecji teryparatydy refundowany jest m.in. u pacjentów, którzy są leczeni glikokortykosteroidami przez okres co najmniej 6-ciu miesięcy w dawce co najmniej 5 mg prednizolonu dziennie.

Pozostałe kraje gdzie refundowany jest preparat Forsteo® to: Szwajcaria (pacjent płaci 10% ceny leku), Belgia, Hiszpania, Francja (refundacja na poziomie 65%) i Finlandia (finansowany ze środków publicznych na poziomie podstawowym, tj. 42% kosztu leku)

Brak opublikowanej rekomendacji NICE (Anglia) świadczy o finansowaniu teryparatydu ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii bez dodatkowych warunków w ramach zarejestrowanych wskazań.

#### 5.1.4 Komparator

Zgodnie z AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Zgodnie z zaleceniami postępowania farmakoterapeutycznego leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów (prednizon w dawce  $\geq 5$  mg/dobę poprzez co najmniej 3 miesiące) powinno rozpoczynać się od zmiany stylu życia oraz rozpoczęcia podawania wapnia (do 1500 mg/dobę) oraz witaminy D (800–100 j.m.). Następnie należy rozpatrzyć dołączenie do suplementacji wapnia i witaminy D leków z grupy bisfosfonianów. Zalecanymi bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy posterydowej są doustne preparaty zawierające alendronian lub rizedronian. Innymi stosowanymi bisfosfonianami zalecanymi w leczeniu drugiego rzutu osteoporozy posterydowej podawanymi dożylnie są: ibandronian oraz zolendronian. Lekiem drugiej linii zalecanym przez Sambrooka u chorych, u których brak efektu innych form terapii jest teryparatydy [2]. W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów stosuje się kalcytoninę. Leczenie hormonalne estrogenami u kobiet i testosteronem u mężczyzn należy traktować jako postępowanie uzupełniające w leczeniu powyższej jednostki chorobowej [3, 4].

Według wytycznych AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być m.in. najtańsza istniejąca praktyka medyczna. Alendronian sodu jest jedynym refundowanym lekiem z grupy bisfosfonianów stosowanych w leczeniu osteoporozy w Polsce, dlatego w prak-



tyce jest on najczęściej stosowanym preparatem. Wg danych IMS Health łączna liczba sprzedanych opakowań alendronianu w ubiegłym roku (06.2008 – 05.2009) wyniosła 2 488 902 opakowań/rok, plasując się na pierwszym miejscu wśród wszystkich leków z grupy bisfosfoniaków, których łączna sprzedaż za ubiegły rok była równa 305 890 opakowań/rok (klodronian: 56461 opakowań/rok; etidronian: 330 opakowań/rok; ibadronian 146 109 opakowań/rok; pamidronian: 65 364 opakowań/rok; risedronian: 35 628 opakowań/rok; zolendronian: 1998 opakowań/rok). A zatem udziały alendronianu w rynku są największe i stanowią 87,7% łącznych udziałów leków z grupy bisfosfoniaków.

W związku z powyższym, terapia z udziałem alendronianu stanowi najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej przez nas interwencji.

#### 5.1.4.1 Alendronian

Alendronian sodu jest bisfosfoniakiem, który silnie hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie oddziałując bezpośrednio na proces ich tworzenia. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączanie do kości pozostają bez zmian. Po wbudowaniu się w strukturę tkanki kostnej preparat nie wykazuje już działania farmakologicznego. Alendronian nie wywiera bezpośredniego działania na proces tworzenia kości, co w rezultacie prowadzi do przyrostu masy kostnej. Zahamowanie resorpcji tkanki kostnej przyczynia się do zmniejszenia stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi. Po około 3 tygodniach stosowania leku pojawia się działanie terapeutyczne. Wchłanianie leku jest hamowane przez posiłek, napój czy inny lek. Alendronian musi być podawany na czczo i popijany wodą gdyż wchłanianie leku jest hamowane przez posiłek, napój lub inny lek. Po wchłonięciu jest dystrybuowany do tkanek miękkich, następnie ulega redystrybucji do kości [5].

Wskazaniem do zastosowania leku jest leczenie osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet w okresie pomenopauzalnym, niestosujących terapii estrogenami, a także zapobieganie osteoporozie, leczenie osteoporozy w celu zapobiegania złamaniom, w tym okolicy stawu biodrowego i kręgosłupa (złamania kompresyjne trzonów kręgow) u kobiet po menopauzie z osteoporozą oraz leczenie osteoporozy w celu zapobiegania złamaniom u mężczyzn [5].

Przeciwwskazaniem do zastosowania leku jest nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu lub bisfosfoniaki, hipokalcemia, choroby przełyku opóźniające opróżnianie i wydłużające zaleganie treści pokarmowej (achalazja, zwężenie, przepuklina rozworu przełykowego), choroba refluksowa, niemożność utrzymania pozycji siedzącej lub stojącej co naj-



mniej przez 30 min po przyjęciu leku, niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 35 ml/min).

Podawanie salicylanów jednocześnie z alendronianem może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Podawanie preparatów wapnia, środków zobojętniających sok żołądkowy, witamin oraz innych leków może mieć wpływ na wchłanianie alendronianu. Nie należy stosować żadnych leków zobojętniających sok żołądkowy preparatów wapnia i innych leków przez 30 minut po przyjęciu alendronianu gdyż może mieć to wpływ na wchłanianie preparatu. Nie należy stosować leku w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią.

Alendronian podawany jest doustnie w dawce 10 mg raz na dzień dobowo lub 70 mg raz na tydzień. Lek należy stosować rano na czczo, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub innymi lekami. Lek należy popić szklanką przegotowanej wody (nie stosować wody mineralnej, kawy, herbaty, soków owocowych). Przez 30 min po przyjęciu leku należy zachować wyprostowaną pozycję, nie należy się kłaść (ryzyko refluksu tabletki do przełyku). Nie stosować przed snem ani przed wstaniem z łóżka. W trakcie leczenia należy zapewnić odpowiednią podaż wapnia (ok. 1–1,5 g wapnia na dobę) oraz witaminy D<sub>3</sub> (400–800 j.m./dzień) [5].

### 5.1.5 Wyniki zdrowotne

Analiza HTA powinna dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych stanowiących istotne klinicznie punkty końcowe z perspektywy pacjenta, które ściśle wiążą się z omawianą sytuacją kliniczną i umożliwiając wykazanie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami.

W oparciu o wytyczne EMEA: *Concept paper on the need for an addendum on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of glucocorticoid induced osteoporosis* (EMA/CHMP/EWP/15912/2010) oraz *Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis* (CPMP/EWP/552/95 Rev.2) efektywność danej interwencji w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: ocena odsetka pacjentów, u których doszło do wystąpienia nowych złamań (zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych, złamań potwierdzonych oceną radiologiczną oraz tych, które uznano za klinicznie istotne), BMD oraz ocena bezpieczeństwa (działania niepożądane oraz rezygnacje z leczenia) ([1, 2]).





Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe wytyczne i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie;
- kliniczne złamania kręgowo;
- złamania pozakręgowo;
- niskoenergetyczne złamania pozakręgowo;
- BMD;
- rezygnacje z badania;
- działania niepożądane;
- poważne działanie niepożądane;
- zgony.

#### **5.1.6 Rodzaj badania**

Do przeglądu zdecydowano się włączyć badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), które cechują się najwyższą wiarygodnością.

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań RCT oraz wyniki badań postmarketingowych.



## 6 METODYKA

### 6.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [2]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?



Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;



- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
  4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
  5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
  6. Analiza jakościowa:
    - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
    - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
  7. Analiza ilościowa:
    - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
    - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
  8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
  10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [4].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.



## 6.2 Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie teryparatydu (FORSTEO®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w populacji kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań jest terapią skuteczniejszą oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z alendronianem?

## 6.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Włączanie/wykluczanie badań prowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- populacja: osoby dorosłe tj. w wieku  $\geq 18$  lat obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z wysokim ryzykiem złamań;
- interwencją: teryparatyd podawany w dawce 20  $\mu\text{g}$  raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch;
- komparator: alendronian w dawce 10 mg podawany doustnie w postaci tabletek raz na dobę;
- punkty końcowe: złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgowo, złamania pozakręgowo, niskoenergetyczne złamania pozakręgowo, rezygnacje z badania, działania niepożądane, poważne działanie niepożądane, zgony;
- porównanie *head-to-head* (TPT vs ALD);
- badania typu RCT.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencją: dawka lub sposób podawania leku (teryparatyd) niezgodny ze wskazaniem (np.: lek podawany raz dziennie w dawce 40  $\mu\text{g}$ );
- nieadekwatna populacją: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu FORSTEO®, pacjenci z: osteoporozą postmenopauzalną, idiopatyczną, osteoporozą u mężczyzn; pacjenci poniżej 18 r.ż.;



- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych lub w języku innym niż angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej.

## 6.4 Metody identyfikacji badań

### 6.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność stosowania teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;



- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Pierwotne wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w przedziale czasowym od 02.06.2009 r. do 08.06.2009 r. Aktualizacja raportu dotyczy wyszukiwania przeprowadzonego w dniach od 10.01.2011 r. do 11.01.2011 r. Zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: 01.06.2009 r. – 10.01.2011 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W wyniku przeszukiwania bazy CRD w przedziale czasowym od 02.06.2009 r. do 08.06.2009 r. odnaleziono łącznie 23 publikacje, z których żadna nie spełniała kryteriów włączenia do analizy. Podczas wyszukiwania w ramach aktualizacji raportu HTA dla preparatu FORSTEO® przeprowadzonego dnia 11.01.2011 r. odnaleziono łącznie 24 publikacje, z których również żadna nie spełniała kryteriów włączenia do analizy.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazie Cochrane, EMBASE, MEDLINE zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J, M.W), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby rozwiązane



z udziałem osoby trzeciej (M.B.) na drodze konsensusu. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Dodatkowo dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Cooper C., Hochberg M.C., Luckey M.M., Maricic M., Miller P.D. *Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007* [J. Clin. Densitometry 2008 11:2 (313-324)]; Lewiecki E.M., Baim S., Bilezikian J.P., Eastell R., LeBoff M.S., Miller P.D. *2008 Santa Fe Bone Symposium: Update on Osteoporosis* [J. Clin. Densitometry 2009 12:2 (135-157)]; MacLaughlin E.J., Raehl C.L. *ASHP therapeutic position statement on the prevention and treatment of osteoporosis in adults* [Am. J. Health-Syst. Pharm. 2008 65:4 (343-357)]; K. Taylor, D. Gold, S. Silverman, P. Chen, M. Wong, K. Kron. *Osteoporosis Treatment (Clinical): Compliance and Persistence: Persistence with Teriparatide Therapy Among Participants in the DANCE Trial* [poster no. W394] oraz A. Sebba, R. Sierra-Zorita, P. Miller, P. Chen, K. Taylor, M. Wong, K. Kron. *Osteoporosis Epidemiology: Risk Factors: The Direct Assessment of Non-vertebral Fracture in Community Experience (DANCE) Study: Baseline Demographics and Reasons for Initiating Teriparatide Therapy* [poster no. W303].

#### **6.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych**

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji, natomiast kryterium to zostało uwzględnione podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:





- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
  - BIOSIS Previews;
  - CINAHL® Database;
  - European Public Assessment Report (EPAR);
  - Health Canada;
  - Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb;
  - The Uppsala Monitoring Centre;
  - scholar.google.com.
- rejestry badań klinicznych:
  - Clinical Trials
  - Current Controlled Trials
- listy referencyjne publikacji opisujących badania wtórne włączone do przeglądu badań wtórnych;



- strony czasopism: *Osteoporosis international* : a journal established as result of co-operation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, *Current osteoporosis reports*, *Postępy Osteoartrologii*, *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.J., M.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze uzyskania konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – M.B.).

Pierwotne wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w okresie od 02.06.2009 r. do 08.06.2009 r. W ramach aktualizacji raportu kolejnego wyszukiwania dokonano w dniu 10.01.2011 r., gdzie zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: 01.06.2009 r. – 10.01.2011 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach danych do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 osoby (J.J., M.W.), które w przypadku wystąpienia niezgodności wyników selekcji ustalały wspólne stanowisko (w przypadku braku porozumienia korzystano z pomocy osoby trzeciej – M.B.).



Na etapie selekcji publikacji zastosowano ograniczenia dotyczące jednostki chorobowej. Nie zastosowano natomiast ograniczeń co do interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

W celu odnalezienia informacji na temat badań pierwotnych przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Wnioski płynące z odszukanych badań wtórnych przedstawiono w dyskusji. Dodatkowo dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Podjęto próbę konsultacji z ekspertami klinicznymi celem zidentyfikowania dodatkowych badań, które nie zostały opublikowane.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

W wyniku pierwotnego wyszukiwania (przedział czasowy wyszukiwania: od 02.06.2009 r. do 08.06.2009 r.) odnaleziono łącznie 2132 publikacji (Pubmed: 620, Embase: 1386, Cochrane: 126), z których 3 spełniły kryteria włączenia do analizy głównej (1 badanie RCT: Saag 2007 oraz 2 publikacje post hoc: Langadahl 2009, Losada 2009).

W wyniku wyszukiwania w ramach aktualizacji raportu (10.01.2011 r.) odnaleziono łącznie 817 publikacji (Pubmed: 151, Embase: 563, Cochrane: 24, *ClinicalTrials*: 79), z których 4 spełniły kryteria włączenia do analizy głównej (1 badanie RCT: Saag 2009 oraz 3 publikacje post-hoc: Devogelaer 2009, Burshell 2010 oraz Eastell 2010).

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J, M.W), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej (M.B.) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Stożenie zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

### 6.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych



W celu odnalezienia nieopublikowanych lub trwających badań klinicznych, przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Data wyszukiwania: 10.01.2011 r.

Strategię wyszukiwania przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Wyszukiwania dokonano w oparciu o słowo kluczowe: „*teriparatide*”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 79 prób klinicznych, z czego:

- 8 zakończonych badań ze wstępną prezentacją wyników (*completed: has results*);
- 33 zakończonych badań (*completed*);
- 14 aktywnych badań z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*);
- 18 prób klinicznych na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*);
- 2 eksperymenty przerwane przedwcześnie (*terminated*);
- 1 przerwana przedwcześnie próba kliniczna ze wstępną prezentacją wyników (*terminated: has results*);
- 2 badania z nierozpoczętą jeszcze fazą rekrutacji (*not yet recruiting*);
- 1 wycofaną próbę kliniczną (*withdrawn*).

W wyniku przeszukiwania baz rejestrów klinicznych nie odnaleziono dodatkowych nieopublikowanych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

## 6.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane na temat szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, premedykacja, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;



- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, dane dotyczące statystycznej istotności różnicy pomiędzy grupami;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych wykonane zostało przy pomocy ujednoczonych formularzy niezależnie przez dwie osoby. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 6.6 Ocena jakości informacji

### 6.6.1 Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, która jest rozumiana jako wiarygodność lub trafność wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników tj. przeszacowanie lub niedoszacowanie rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane poprzez zastosowanie odpowiednich procedur np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest dostarczenie informacji na temat stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań oraz wynikom metaanaliz, a także ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.



Metodykę badań analizowano w oparciu o dane przedstawione w publikacjach oraz na podstawie innych dostępnych źródeł tj.: protokołów (opublikowanych lub otrzymanych od autora lub sponsora badania), informacji zawartych w rejestrach badań klinicznych, materiałach konferencyjnych i opracowaniach wtórnych.

Wiarygodność każdego badania była oceniana niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy (patrz: załącznik). W razie wątpliwości, co do oceny korzystano z pomocy osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonywano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia oraz innych źródeł tendencyjnego postępowania;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników, a także obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia oraz innych potencjalnych źródeł zniekształceń;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych lub prezentacja wyników wyłącznie w wybranych *post-hoc* subpopulacjach);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych np. badań obserwacyjnych lub *cross-over*).

Ogólnym wynikiem oceny wiarygodności badania przeprowadzonej zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2] jest określenie ryzyka obciążenia wyników badań wypaczeniami jako niskie (najwyższa wiarygodność wyników badania), niejasne (wiarygodność umiarkowana) lub wysokie (wiarygodność niska), odrębnie w ramach trzech kategorii: (1) interpretacji całościowej wyników badania, (2) ważnych punktów końcowych w badaniu



oraz (3) ważnych punktów końcowych, biorąc pod uwagę wszystkie badania włączone do przeglądu.

Co więcej, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [5]. Zagadnienia analizowane w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a wynik analizy jakości przedstawiany jest w postaci współczynnika liczbowego, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy, a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Podczas interpretacji wyników oceny wiarygodności należy wziąć pod uwagę, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook* 2008, rozdz. 8) podstawę tej oceny stanowi wnikliwa analiza jakościowa pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, podczas gdy nie ma takiego znaczenia przy ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM [1] każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego dodatkowo zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych.

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

### 6.6.2 Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można



uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. skuteczności i bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach pragmatycznych (IV fazy) oraz okresowym raporcie bezpieczeństwa (PSUR).

## 6.7 Analiza ilościowa

### 6.7.1 Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1]. Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmuje kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli jest to uzasadnione w drugim etapie obliczana jest średnia wartość ważona, pozwalająca ocenić wielkość efektu na podstawie wyników wszystkich uwzględnionych badań (tj. wykonywana jest statystyczna metaanaliza wyników).

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Podawano również wartość  $p$  – prawdopodobieństwo, że dane z badań obrazują brak efektu.





Poniżej opisane zostały metody analizy ilościowej stosowane w ocenie efektu interwencji obserwowanego w ramach poszczególnych badań pierwotnych (rozpatrywanych odrębnie).

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

### 6.7.1.1 Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (*RR* – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *RB* – *relative benefit*) oraz względnego zmniejszenia ryzyka (*RRR* – *relative risk reduction*; lub, odpowiednio, *RBI* – *relative benefit increase*; *RRI* – *relative risk increase*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008, rozdz. 9.4.4.4*).

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2]. W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci bezwzględnej redukcji ryzyka (*ARR* – *absolute risk reduction*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *ARI* – *absolute risk increase*, *ABI* – *absolute benefit increase*) oraz parametru *number needed to treat (NNT)*.

#### 6.7.1.1.1 Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (r. 16.9.5) w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku badania włączonego do analizy przynajmniej



w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń, lub liczba zdarzeń była równa (lub bliska) liczbie osób w grupie pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżona ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich (częstych) zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieco zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie (lub, analogicznie, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów) procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), zaś za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).



### 6.7.1.2 Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.



## 7 ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TERYPERATYDU Z ALENDRONIANEM W LECZENIU OSTEOPOROZY SPOWODOWANEJ DŁUGOTRWAŁYM STOSOWANIEM GLIKOKORYKOSTEROIDÓW W POPULACJI PACJENTÓW O PODWYŻSZONYM RYZYKU ZŁAMAŃ

### 7.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy: *Saag 2007/2009* (*Saag 2007, Saag 2009*). W uwzględnionym badaniu oceniano efektywność kliniczną teryparatydu w porównaniu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów wśród pacjentów o wysokim ryzyku złamań. W analizowanym eksperymencie zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*).

Poniżej zamieszczono informacje na temat badania włączonego do analizy.

**Tabela 5.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy; TPT vs ALD (*Saag 2007, Saag 2009*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie	Analiza ITT		Liczba punktów w skali Jadad
					Skuteczność	Bezpieczeństwo	
<i>Saag 2007/2009</i> (II A)	<i>Saag 2007</i> <i>Saag 2009</i> <i>Devogelaer 2009</i> # <i>Langdahl 2009</i> # <i>Losada 2009</i> # <i>Burshell 2010</i> # <i>Eastell 2010</i> #	76*	+	+(2)	nie zachowana <sup>^</sup>	mITT	4

\* Ośrodki rozmieszczone w 12 krajach na terenie Ameryki Północnej, Ameryki Południowej oraz w Europie;

<sup>^</sup> Jedynie wyniki dla oceny punktów końcowych tj.: złamania pozakręgowo oraz niskoenergetyczne złamania pozakręgowo zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT;

# Analizy post hoc pokrótce omówione w dyskusji niniejszego raportu.

Włączona do analizy próba kliniczna *Saag 2007/2009* (*Saag 2007, Saag 2009*) jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym o wysokiej wiarygodności. W skali Jadad eksperyment został oceniony na 4 z 5 punktów, ze względu na brak opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.



Oceniona przez autorów wielkość próby analizowanego badania wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) przy odchyleniu standardowym równym  $SD = 0,04$  z mocą statystyczną testu 90% wykryć  $0,015 \text{ g/cm}^2$  (w przybliżeniu 2%) różnicę pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w zmianach w gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego odcinka kręgosłupa pomiędzy początkowym pomiarem BMD, a końcowym. Łącznie czas trwania całego badania został zaprojektowany na okres 36 miesięcy. Zaprezentowane w powyższych publikacjach wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 18 miesięcy (*primary phase*) oraz 36 miesięcy (*continuation phase*).

Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono wykorzystując metodę randomizacji blokowej ze stratyfikacją (1:1) według płci, miejsca przeprowadzenia badania oraz wcześniejszego stosowania bisfosfonianów.

Do badania zrandomizowano łącznie 429 pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. W analizie uwzględnione zostały wyniki dla 428 pacjentów: 214 w grupie teryparatydu oraz 214 w grupie alendronianu. W analizie nie uwzględniono jednego pacjenta, który zrezygnował z uczestnictwa w badaniu przed przyjęciem jakiegokolwiek dawki leku.

Wyniki dla punktów końcowego analizy skuteczności (złamania pozakręgowie oraz niskoenergetyczne złamania pozakręgowie) oraz bezpieczeństwa zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów w liczbie 428, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych analiza mITT nie została zachowana.

Analiza wariancji wykorzystana została do oceny parametrów ciągłych zmiennych wykluczając markery obrotu kostnego, które wymagały zastosowania metod nieparametrycznych. Wpływ leczenia na zmiany (*absolute change*) w BMD był oceniany po 3, 6, 12 oraz 18 miesiącu trwania badania przy użyciu modelu mieszanego (*mixed model*). Przydzielenie leczenia, wartości początkowe BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, czas wizyty, interakcje pomiędzy wizytą a leczeniem zostały ocenione przy użyciu analizy kowariancji.

## 7.2 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Saag 2007/2009 zostały zamieszczone w poniższej tabeli.



**Tabela 6.**  
**Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Kryteria	Saag 2007/2009 (II A)
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 21</math> lat;</li> <li>• długotrwałe stosowanie glikokortykoidów (prednizon w dawce <math>\geq 5</math>mg/dzień lub ekwiwalent przez okres co najmniej 3 miesiące przed skринingiem);</li> <li>• BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score <math>&lt; -2,0</math> lub BMD stawu biodrowego T-score <math>&lt; -1,0</math>;</li> <li>• co najmniej 1 złamanieiskoenergetyczne podczas leczenia glikokortykosteroidami;</li> <li>• pacjenci z prawidłową czynnością tarczycy lub otrzymujący stałe dawki hormonów tarczycy;</li> <li>• prawidłowy poziom tyreotropiny;</li> <li>• wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul>
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwość oceny mniej niż 3 kręgosłupów lędźwiowych z użyciem DXA;</li> <li>• nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• choroba układu szkieletowego inna niż osteoporoza posteroidea;</li> <li>• nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat przed skринingiem (z wyjątkiem powiechnych podstawnokomórkowych lub kolczystokomórkowych raków skóry, które zostały ostatecznie wyleczone);</li> <li>• podwyższone ryzyko wystąpienia mięsaka kościopochodnego;</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na redukcję tolerancji alendronianu;</li> <li>• znacząca niewydolność nerek;</li> <li>• przyjmowanie bisfosfonianów przez więcej niż 2 tyg. w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub przez ponad 2 lata w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>• znacząca ekspozycja na inne terapie przeciw osteoporozie.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego Saag 2007/2009 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego tj. pacjenci z osteoporozą wywołaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, o wysokim ryzyku złamań. Do badania włączono, zatem osoby, które otrzymywały prednizon w dawce  $\geq 5$  mg/dzień (lub jego ekwiwalent) przez co najmniej 3 miesiące oraz doświadczyli przynajmniej 1 złamanie podczas leczenia glikokortykosteroidami.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych.



Tabela 7.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Parametr		Saag 2007/2009 (II A)		
		TPT	ALD	
Liczebność populacji, N		214	214	
Kobiety, n (%)		172 (80,4)	173 (80,8)	
Kobiety w okresie pomenopauzalnym, n (%)		134 (77,9)	143 (82,7)	
Wiek, średnia w latach (SD)		56,1 (13,4)	57,3 (14,0)	
Rasa biała, n (%)		153 (71,5)	148 (69,2)	
Średnia czasu trwania terapii glikokortykosteroidami w latach, zakres <sup>^</sup>		2,3 (0,5; 5,8) <sup>^^</sup>	2,0 (0,4; 6,5) <sup>^^</sup>	
Leki stosowane we wcześniejszych terapiach, n (%)	Bisfosfoniany	20 (9,3)	20 (9,3)	
	Glikokortykosteroidy	Mediana przyjmowanej dawki prednizonu w mg/dobę (zakres)	7,5 (5,0-10,0)	7,8 (5,0-10,0) <sup>#</sup>
		Mediana czasu trwania leczenia prednizonem w latach (zakres) <sup>*</sup>	1,5 (0,3-5,2)	1,2 (0,3-5,7)
Liczba wcześniejszych złamań, n (%)	Złamania kręgowo potwierdzone w ocenie radiologicznej <sup>**</sup>	62 (30,0) <sup>#</sup>	53 (25,4)	
	Złamania inne niż kręgowo	93 (43,5)	89 (41,6)	
	Niskoenergetyczne złamanie pozakręgowo	42 (19,6)	43 (20,1)	
BMD w g/cm <sup>2</sup> (SD) <sup>#</sup>	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	0,85 (0,13)	0,85 (0,13)	
	Kość biodrowa	0,74 (0,11)	0,76 (0,12)	
Średni wskaźnik T-score (SD)	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,5 (0,88)	-2,6 (0,89)	
	Kość biodrowa	-2,0 (0,88)	-1,9 (0,91)	
Liczba pacjentów, u których oceniono markery obrotu kostnego, n		99	100	
Mediana stężenia N-końcowego propeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, µg/litr (zakres)		40,2 (28,8-56,8)	38,8 (28,6-50,8)	
Mediana stężenia C-końcowego propeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, µg/litr (zakres)		147,5 (122,0-183,0)	139,5 (110,5-176,5)	
Mediana stężenia frakcji kostnej fosfatazy zasadowej w surowicy krwi, µg/litr (zakres)		9,0 (6,1-11,4)	8,8 (6,8-11,7)	
Mediana stężenia C-telopeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, pmol/litr (zakres)		3265 (2070-4723)	3331 (2388-5366)	



Parametr		Saag 2007/2009 (II A)	
		TPT	ALD
Choroby współistniejące wymagające stosowania glikokortykosteroidów, n (%)	<b>Choroby reumatyczne</b>	161 (75,2)	161 (75,2)
	➤ Reumatoidalne zapalenie stawów	98 (45,8)	111 (51,9)
	➤ Toczeń rumieniowaty układowy	28 (13,1)	21 (9,8)
	➤ Polimialgia reumatyczna	10 (4,7)	8 (3,7)
	➤ Zapalenie naczyń	5 (2,3)	3 (1,4)
	➤ Inne choroby reumatyczne	20 (9,3)	18 (8,4)
	<b>Choroby układu oddechowego</b>	29 (13,6)	31 (14,5)
	<b>Choroby zapalne jelit</b>	3 (1,4)	4 (1,9)
	<b>Inne choroby</b>	21 (9,8)	18 (8,4)

\*Czas trwania terapii glikokortykosteroidami był pochodną czasu, w którym pacjent otrzymywał standardową (obecną) dawkę leku w okresie skriningu, a zatem łączny czas trwania terapii GKS mógł być nieoszacowany (zaniżony);

\*\*Ocenę złamań kręgowych przedstawiono dla okresu 18 msc. leczenia dla 209 pacjentów z grupy alendronianu oraz 207 pacjentów z grupy teryparatydu oraz dla okresu 36 msc. leczenia dla 209 pacjentów z grupy alendronianu oraz 212 pacjentów z grupy teryparatydu. Pacjentom tym wykonano zdjęcia rentgenowskie oraz radiografię w okresie baseline;

^Czas trwania terapii GKS został oszacowany na podstawie czasu, w którym pacjent otrzymywał aktualną dawkę GKS, w związku, z czym dawka skumulowana może być niedoszacowana;

^^Wynik przedstawiono, jako średnia najmniejszych kwadratów z zakresem;

# Dane zaczerpnięte z publikacji Saag 2007.

Zamieszczone w analizowanym badaniu charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup terapeutycznych są do siebie zbliżone. Ponad 80% uczestniczących w eksperymencie chorych było płci żeńskiej, przy czym większość z nich to kobiety w okresie pomenopauzalnym (77,9% – 82,7%). Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (stężenia C-telopeptydu kolagenu typu I, stężenia frakcji kostnej fosfatazy zasadowej, stężenia C-końcowego propeptydu kolagenu typu I, stężenia N-końcowego propeptydu kolagenu typu I). Brak wyraźnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnich wartościach wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynoszącego -2,5, czy T-score dla kości udowej mieszczącego się w przedziale od -1,9 do -2,0. Mediana czasu trwania leczenia prednizonem wynosiła 1,5 roku w grupie teryparatydu oraz ponad rok roku w grupie alendronianu. Mediana przyjmowanej dawki prednizonu odpowiadała 7,5 mg w grupie TPT oraz 7,8 mg w grupie ALD. Częstość wcześniejszych niskoenergetycznych złamań pozakręgowych wyniosła odpowiednio 19,6% w grupie TER i 20,1% w grupie ALD. U większości pacjentów (30,0% z grupy TPT oraz 25,4% z grupy ALD) stwierdzono wcześniejsze złamania kręgowe





widoczne na zdjęciach rentgenowskich. Pacjentów włączonych do próby klinicznej analizowano również pod kątem współistniejących chorób wymagających stosowania GKS. Wśród najczęściej występujących zarejestrowano: choroby reumatyczne oraz choroby układu oddechowego. Podsumowując, charakterystyka wyjściowa porównywanych grup (TPT vs ALD) była homogeniczna i niewątpliwie stanowi grupę o wysokim ryzyku złamań w przebiegu osteoporozy posterydowej.

### 7.3 Charakterystyka interwencji

W ocenianym badaniu Saag 2007/2009 pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: do grupy teryparatydu (214 pacjentów) oraz grupy otrzymującej alendronian (214 pacjentów).

Do badania wstępnie zakwalifikowano 712 pacjentów (okres *skringingu* ~ 1,5 miesiąca), z czego 283 pacjentów nie zostało włączonych do eksperymentu ze względu na: nie spełnienie kryteriów włączenia (219 pacjentów), inne powody (62 pacjentów), działania niepożądane (1 pacjent) oraz odmowę uczestnictwa (1 pacjent). Wśród 429 pacjentów zrandomizowanych do badania, 428 otrzymało leczenie (345 kobiet oraz 83 mężczyzn). W analizowanej próbie klinicznej zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją pacjentów pod kątem płci, miejsca przeprowadzenia badania oraz wcześniejszego stosowania bisfosfonianów.

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu Saag 2007/2009 (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Zastosowany okres leczenia
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	Teryparatyd (TPT): podawany w dawce 20 µg/dzień w postaci podskórnych iniekcji + placebo podawane w postaci tabletek;	podskórnice	18 miesięcy (primary phase) 36 miesięcy (continuation phase)
	ALD	Alendronian (ALD): podawany doustnie w dawce 10 mg/dzień w postaci tabletek + placebo w postaci iniekcji podskórnych.	doustnie	

W badanej próbie klinicznej pacjenci zostali losowo przedzieleni do grupy TPT, w której otrzymywali równocześnie teryparatyd w postaci iniekcji podskórnych w dawce 20 µg/dzień oraz placebo w postaci doustnej. Natomiast pacjenci z grupy ALD otrzymywali alendronian w postaci doustnej (tabletki) w dawce 10 mg/dzień oraz placebo w postaci iniekcji podskórnych. Tabletki alendronianu oraz placebo wyglądały identycznie. Pierwszą dawkę leków



wszyscy pacjenci otrzymali w klinice. Następne dawki przyjmowali już samodzielnie; iniekcje wykonywane przy pomocy penów. Wszystkim pacjentom podawano także 1000 mg wapnia na dobę i 800 j.m. witaminy D na dobę. Łączny czas trwania pierwszej fazy leczenia wynosił 18 miesięcy. Pierwszą fazę leczenia ukończyło 69% pacjentów: 70% w grupie teryparatydu oraz 67% w grupie alendronianu. Całkowity okres leczenia ukończyło 56% chorych: 57% w grupie TPT oraz 55% w grupie ALD. W okresie obserwacji zaplanowano 5 wizyt w 1, 3, 6, 12, 18, 24 i 36 miesiącu. Zgodność stosowania się pacjentów do regulaminu badania była oceniana przy każdej zaplanowanej wizycie.

Wszyscy pacjenci byli zobowiązani do prowadzenia codziennych dzienników, w których notowali przyjmowane dawki glikokortykosteroidów.

#### 7.4 Skuteczność kliniczna

We włączonym do analizy badaniu skuteczność kliniczną teryparatydu oceniano na podstawie częstości występowania nowych złamań tj.: złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie, klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych oraz niskoenergetycznych złamań pozakręgowych. Autorzy powyższego eksperymentu analizowali także średnie zmiany gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz stawu biodrowego po 18 i 36 miesiącach terapii.

Jedynie wyniki dla punktów końcowych analizy skuteczności: złamania pozakręgowie oraz niskoenergetyczne złamania pozakręgowie zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych analiza mITT nie została zachowana. W analizie skuteczności wyniki dla BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości biodrowej analizowano metodą LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja).

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe analizowane w niniejszym opracowaniu.



**Tabela 9.**  
**Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Saag 2007/2009 (II A)	<b>Złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie</b>	<p>Złamania kręgowo zdefiniowane były jako obecna deformacja w kręgach, które w okresie wyjściowym w ocenie radiologicznej były ocenione jako kręgi normalne. Deformacja = obniżenie wysokości trzonu kręgu mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</p> <p>W badaniu zastosowano półilościową ocenę złamań trzonów kręgowych, zaproponowaną przez Genanta i wsp. Polegała ona na wizualnej ocenie radiogramów oraz klasyfikację stopnia ich uszkodzenia w czterostopniowej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 0 (normal) – krąg normalny;</li> <li>• stopień 1 (mild) – złamanie niewielkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 20 – 25% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</li> <li>• stopień 2 (moderate) – złamanie średnie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 25 – 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</li> <li>• stopień 3 (severe) – złamanie ciężkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o &gt; 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w 18 i 36 msc. badania;</li> <li>• liczby i odsetki pacjentów;</li> <li>• wartość p.</li> </ul>
	<b>Kliniczne złamania kręgowo</b>	<p>Zgłoszenie przez pacjenta objawu sugerującego obecność nowego złamania potwierdzonego następnie oceną radiologiczną. Otrzymane wyniki były walidowane centralnie, celem uzyskania wyników w pełni wiarygodnych. Radiogramy były zaślepione i oceniane przez niezależnych techników z <i>Biolmaging Technologies</i>. Pogorszenie lub istniejąca deformacja kręgów nie była traktowana jako nowe złamanie. Kliniczne złamania kręgowo stanowiły podgrupę złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie. Ocena złamań trzonów kręgowych była zgodna z kryteriami Genanta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w 18 i 36 msc. badania;</li> <li>• liczby i odsetki pacjentów;</li> <li>• wartość p.</li> </ul>
	<b>Złamania pozakręgowo</b>	<p>Złamania pozakręgowo zostały zdefiniowane jako incydentalne złamania zweryfikowane na podstawie wykonanych radiogramów lub protokołu radiologicznego potwierdzającego złamanie. Złamania pozakręgowo były oceniane oddzielnie od oceny działań niepożądanych, do momentu aż złamanie spełniło jedno z kryteriów kwalifikujących je do poważnych działań niepożądanych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w 18 i 36 msc. badania;</li> <li>• liczby i odsetki pacjentów;</li> <li>• wartość p.</li> </ul>
	<b>Niskoenergetyczne złamania pozakręgowo</b>	<p>Niskoenergetyczne złamania pozakręgowo stanowiły podgrupę złamań pozakręgowych. Złamanie niskoenergetyczne zostało zdefiniowane jako złamanie powstałe na skutek działania siły o niskiej energii w wyniku upadku z wysokości własnej lub niższej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w 18 i 36 msc. badania;</li> <li>• liczby i odsetki pacjentów;</li> <li>• wartość p.</li> </ul>



Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	<b>Gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa</b>	<p>Stosowaną jednostką pomiarową przy pomocy, której oznacza się masę kostną jest BMD (<i>Bone Mineral Density</i>) – gęstość kości wyrażona w g/cm<sup>2</sup>. BMD mierzono postępując się metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego DXA przy użyciu densytometrów: <i>Hologic</i> lub <i>GE–Luna</i>. Pomiary BMD wykonano w kręgosłupie lędźwiowym oraz w kości udowej. Obecnie metoda DXA jest uważana za "złoty standard" w rozpoznawaniu i leczeniu osteoporozy ze względu na wysoką precyzję i dokładność pomiarów. Otrzymane wyniki były walidowane centralnie, celem uzyskania wyników w pełni wiarygodnych. Radiogramy były zaślepione i oceniane przez niezależnych techników z <i>Biolmaging Technologies</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena w 18 msc. badania:</li> </ul> <p>średnia względna zmiana (<i>relative change</i>) BMD w % z podaną wartością SE oraz wartością p;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena w 36 msc. badania:</li> </ul> <p>średnia zmiana najmniejszych kwadratów w % z podaną wartością p; wartość SE przedstawiona jedynie w formie graficznej.</p>
	<b>Gęstość mineralna kości (BMD) udowej</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena w 18 msc. badania:</li> </ul> <p>średnia względna zmiana (<i>relative change</i>) BMD w % z podaną wartością SE; różnica średnich zmian wyrażona w p.p z 95% przedziałem ufności; wartość p.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena w 36 msc. badania:</li> </ul> <p>średnia zmiana najmniejszych kwadratów w % z podaną wartością p; wartość SE przedstawiona jedynie w formie graficznej.</p>

Dodatkowo warto w tym miejscu podkreślić, iż w toku analizy autorzy eksperymentu wyodrębnili podgrupy pacjentów (analiza *post-hoc*) ze względu na: przyjmowaną dawkę glikokortykosteroidów w postaci prednizonu lub jego ekwiwalentu (3 podgrupy: < 5 mg/dzień; od 5 do < 10 mg/dzień i ≥ 10 mg/dzień) oraz ze względu na choroby współistniejące (4 podgrupy): choroby związane z zaburzeniami w obrębie stawów (reumatoidalne zapalenie stawów, artretyzm), inne choroby mięśniowo–szkieletowe (np.: toczeń rumieniowaty układowy), choroby związane z zaburzeniami oddychania oraz wszystkie pozostałe, które wymagają długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów.

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w średniej dawce przyjmowanych glikokortykosteroidów, a także chorób współistniejących związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów w okresie wyjściowym, jak i po 36 miesiącach leczenia.



Szczegółowe informacje przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 10.**  
Dawka glikokortykosteroidów po 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia dawka glikokortykosteroidów (mediana), mg/dzień	Istość statystyczna (p)
Saag 2009 (II A)	TPT	36 msc.	6,9	0,326
	ALD		7,5	

**Tabela 11.**  
Liczby i odsetki pacjentów, analiza w podgrupach pacjentów (< 5 mg/dzień; od 5 do < 10 mg/dzień i ≥ 10 mg/dzień); TPT vs ALD (Saag 2009)

Badanie	Wyjściowa dawka prednizonu lub jego ekwiwalentu	Interwencja	N	n (%)	Poziom istości p
Saag 2009 (II A)	< 5 mg/dzień	TPT	117	17 (15)	0,166
		ALD	107	24 (22)	
	od 5 do < 10 mg/dzień	TPT	117	59 (50)	0,506
		ALD	107	49 (46)	
	≥ 10 mg/dzień	TPT	117	41 (35)	0,671
		ALD	107	34 (32)	

Z danych powyżej wynika, iż po 36 miesiącach leczenia odsetki pacjentów podzielonych ze względu na dawki przyjmowanego prednizonu (< 5 mg/dzień; od 5 do < 10 mg/dzień i ≥ 10 mg/dzień) równomiernie rozłożyły się w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Nie wykazano także różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Największy odsetek pacjentów (46%-50%) otrzymywało prednizon w dawce od 5 do < 10 mg/dzień; do 40% chorych przyjmowało ≥ 10 mg/dzień prednizonu, a około 20% otrzymywało najniższą zgodną z protokołem dawkę glikokortykosteroidu < 5 mg/dzień.

Ponadto, skumulowane dawki (wartości podane w postaci mediany) prednizonu lub jego ekwiwalentu po pierwszych 18 miesiącach leczenia były do siebie zbliżone i wyniosły odpowiednio dla teryparatydu 3444 mg oraz dla alendronianu 3315 mg. Podczas następných końcowych 18 miesięcy leczenia wartość przyjmowanej dawki nie uległa większej zmianie i była równa: 3554 mg dla TPT oraz 3010 mg dla ALD. W obu analizowanych okresach nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.



### 7.4.1 Złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie

Autorzy analizowanego badania Saag 2007/2009 zamieścili dane na temat liczby i odsetka pacjentów, u których po 18 i 36 miesiącach obserwacji wystąpiło nowe złamanie kręgowo potwierdzone radiologicznie. W ocenie niniejszego punktu końcowego nie została zachowana analiza mITT. Dodatkowo ważnym jest fakt, iż dla u 5 pacjentów z grupy alendronianu oraz u 7 pacjentów z grupy teryparatydu nie wykonano początkowych pomiarów RTG oraz w przypadku 44 pacjentów z grupy alendronianu oraz 36 pacjentów z grupy teryparatydu po okresie *baseline* (*post-baseline*) wyniki RTG nie były dostępne (ocena w 18 miesiącu badania).

Po 36 miesiącach leczenia analizowano tych pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  złamanie kręgowo potwierdzone radiologicznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane na temat ocenianego punktu końcowego.

**Tabela 12.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie – okres obserwacji 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	171	1 (0,6)	0,004
	ALD		165	10 (6,1)	
	TPT	36 msc.	173 <sup>^</sup>	3 (1,7)	0,007
	ALD		169 <sup>^</sup>	13 (7,7)	

<sup>^</sup>Pacjenci  $\geq 1$  złamaniem kręgowym potwierdzonym radiologicznie.

Po 18 miesiącach terapii odsetki pacjentów, u których wystąpiły złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie były wyższe w grupie otrzymującej alendronian (6,1%) w porównaniu do grupy przyjmującej teryparatyd (0,6%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazały istotność statystyczną ( $p = 0,004$ ). Istotnym wydaje się być także fakt, iż analizowane złamania kręgowo w grupie alendronianu były: w stopniu 1 (*mild*) u 4 pacjentów, w stopniu 2 (*moderate*) u 2 pacjentów oraz w stopniu 3 (*severe*) u 4 pacjentów. W grupie teryparatydu 1 pacjent doświadczył nowego złamania kręgowego potwierdzonego radiologicznie w stopniu 2. W grupie z ocenianą interwencją nie wystąpiły zatem przypadki złamań kręgowych w stopniu 1 oraz 3. Po 36 miesiącach obserwacji w dalszym ciągu nowe złamania potwierdzone radiograficznie występowały znamiennie częściej ( $p = 0,007$ ) w grupie alendronianu (7,7%) w porównaniu do grupy przyjmującej teryparatyd (1,7%).



Poniżej obliczono wartości ilorazu szans dla omawianego punktu końcowego.

**Tabela 13.**  
Obliczone ilorazy szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	0,09 (0,002; 0,66)
	ALD		
	TPT	36 msc.	0,21 (0,04; 0,79)
	ALD		

Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie wynoszą odpowiednio 0,09 (95% CI: 0,002; 0,66) dla 18 miesięcy leczenia oraz 0,21 (95% CI: 0,04; 0,79) dla 36 miesięcy obserwacji. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi dla 18 i 36 miesięcy okresu obserwacji odpowiednio 9% i 21% analogicznej szansy w grupie otrzymującej alendronian. Oba otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść leczenia teryparatydem.

Poniżej przedstawiono obliczone dla tego punktu końcowego dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR), względne zmniejszenie ryzyka (RRR), bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) oraz wartość NNT.

**Tabela 14.**  
Zestawienie parametrów EBM dotyczących frekwencji złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie (Saag 2007, Saag 2009)

Parametr	Wartość	
	18 miesięcy	36 miesięcy
RR (95% CI)	0,10 (0,02; 0,57)	0,23 (0,07; 0,72)
RRR (95% CI)	0,90 (0,43; 0,98)	0,77 (0,28; 0,93)
ARR (95% CI)	0,05 (0,02; 0,10)	0,06 (0,02; 0,11)
NNT (95% CI)	19 (10; 50)	17 (9; 61)

W oparciu o dane z analizowanej próby klinicznej (Saag 2007, Saag 2009) obliczone wartości ryzyka względnego 0,10 (95% CI: 0,02; 0,57) dla 18 msc. leczenia oraz 0,23 (95% CI: 0,07; 0,72) dla 36 miesięcy obserwacji. A zatem ryzyko wystąpienia złamania kręgowego potwierdzonego radiologicznie po 18 i 36 miesiącach terapii jest mniejsze w grupie teryparatydu i stanowi odpowiednio 10% i 23% tego ryzyka w grupie alendronianu. Względne zmniejszenie



ryzyka wynosi 0,90 (95% CI: 0,43; 0,98) dla 18 msc. oraz 0,77 (95% CI: 0,28; 0,93) dla 36 msc. leczenia. Oznacza to, iż w grupie teryparatydu ryzyko wystąpienia analizowanego punktu końcowego zmniejszyło się o 90% dla 18 msc. oraz 77% dla 36 miesięcy leczenia w porównaniu z grupą alendronianu. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka dla 18 i 36 miesięcy obserwacji są równe odpowiednio 0,05 (95% CI: 0,02; 0,10) oraz 0,06 (95% CI: 0,02; 0,11). Parametry NNT wynoszą odpowiednio 19 (95% CI: 10; 50) dla 18 miesięcy oraz 17 (95% CI: 9; 61) dla 36 msc. leczenia. A zatem, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia złamania kręgowego potwierdzonego radiologicznie, należy przez okres 18 i 36 miesięcy leczyć odpowiednio 19 i 17 teryparatydem zamiast alendronianem.

## 7.4.2 Kliniczne złamania kręgowe

W analizowanej próbie klinicznej *Saag 2007/2009* autorzy zamieścili szczegółowe dane na temat częstości występowania klinicznych złamań kręgowych po 18 miesiącach i 36 miesiącach leczenia. Dla analizowanego punktu końcowego nie została zachowana analiza ITT.

Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

**Tabela 15.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły kliniczne złamania kręgowe; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (*Saag 2007, Saag 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
<i>Saag 2007/2009</i> (II A)	TPT	18 msc.	171	0	0,07
	ALD		165	3 (1,8)	
	TPT	36 msc.	173 <sup>^</sup>	0	0,037
	ALD		169 <sup>^</sup>	4 (2,4)	

<sup>^</sup>Pacjenci  $\geq 1$  klinicznym złamaniem kręgowym.

Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli można stwierdzić, iż w trakcie 18 miesięcznego okresu obserwacji jedynie w grupie otrzymującej alendronian wystąpiły nowe kliniczne złamania kręgowe (1,8%). W grupie z ocenianą interwencją nie zaobserwowano nowych klinicznych złamań kręgowych. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazały jednak różnic znamiennej statystycznie ( $p = 0,07$ ). Po kolejnych 18 miesiącach leczenia teryparatydem (3 lata obserwacji) w dalszym ciągu kliniczne złamania kręgowe miały miejsce jedynie w grupie otrzymującej alendronian (2,4%). Brak analizowanych złamań w grupie teryparatydu, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wykazały tu znamienność statystyczną,  $p = 0,037$ .





Poniżej obliczono wartości ilorazu szans dla omawianego punktu końcowego.

**Tabela 16.**  
Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia klinicznych złamań kręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)*
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	0,13 (0,01; 1,25)
	ALD		
	TPT	36 msc.	0,13 (0,02; 0,93)
	ALD		

\*Obliczone metodą Peto.

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia po 18 miesiącach leczenia złamania kręgowego potwierdzonego klinicznie jest równy 0,13 (95% CI: 0,01; 1,25). Powyższy wynik nie wykazuje wykazuje znamienności statystycznej. Dla 36 miesięcy leczenia teryparatydem obliczony metodą Peto iloraz szans jest równy 0,13 (95% CI: 0,02; 0,93) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego po 36 miesiącach leczenia jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu.

### 7.4.3 Złamania pozakręgowie

W ocenianej próbie klinicznej Saag 2007/2009 zamieszczono dane na temat częstości występowania złamań pozakręgowych. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji mITT.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego po okresie obserwacji równym 18 i 36 miesięcy.

**Tabela 17.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły złamania pozakręgowie; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	12 (5,6)	0,36
	ALD		214	8 (3,7)*	
	TPT	36 msc.	214 <sup>^</sup>	16 (7,5)	0,84
	ALD		214 <sup>^</sup>	15 (7,0)	

<sup>^</sup>Pacjenci  $\geq 1$  złamaniem pozakręgowym.



Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można zauważyć, iż odsetek pacjentów, u których doszło do złamania pozakręgowego w trakcie 18 miesięcznej terapii ocenianą interwencją był wyższy w grupie teryparatydu (5,6%) w porównaniu z grupą alendronianu (3,7%). Brak jednak różnic znamiennej statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ( $p = 0,36$ ). Natomiast po 3 latach leczenia teryparatydem odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy były do siebie zbliżone. W dalszym ciągu nie wykazano różnic znamiennej statystycznie ( $p = 0,84$ ).

W tabeli poniżej zostały obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.

**Tabela 18.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia złamań pozakręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	1,53 (0,56; 4,41)
	ALD		
	TPT	36 msc.	1,07 (0,48; 2,40)
	ALD		

Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia złamań pozakręgowych są równe 1,53 (95% CI: 0,56; 4,41) dla 18 msc. oraz 1,07 (95% CI: 0,48; 2,40) dla 36 msc. leczenia. Otrzymane wyniki nie są jednak istotne statystycznie.

#### 7.4.4 Niskoenergetyczne złamania pozakręgowo

W eksperymencie Saag 2007/2009 oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiły niskoenergetyczne złamania pozakręgowo. Analiza ocenianego punktu końcowego została przedstawiona dla populacji mITT.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego dla okresu obserwacji równego 18 i 36 miesięcy.



**Tabela 19.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły niskoenergetyczne złamania pozakręgowie; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	5 (2,3)	0,46
	ALD		214	3 (1,4)	
	TPT	36 msc.	214 <sup>^</sup>	9 (4,2)	0,26
	ALD		214 <sup>^</sup>	5 (2,3)	

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż zarówno po 18 jak i 36 miesiącach leczenia odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowe niskoenergetyczne złamania pozakręgowie był wyższy w grupie otrzymującej teryparatyd (2,3% dla 18 msc. oraz 4,2% dla 36 msc.) w porównaniu do grupy przyjmującej alendronian (1,4% dla 18 msc. oraz 2,3% dla 36 msc.). Po 3 latach terapii teryparatydem odsetek pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy w obu grupach terapeutycznych wzrósł prawie dwukrotnie w porównaniu do danych przedstawionych po 1,5 roku leczenia. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie (p = 0,46 dla 18 msc. oraz p = 0,26 dla 36 msc.).

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono wartości ilorazu szans przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia niskoenergetycznych złamań pozakręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	1,68 (0,32; 10,96)
	ALD		
	TPT	36 msc.	1,84 (0,54; 7,08)
	ALD		

Obliczone na podstawie przedstawionych wyników ilorazy szans wystąpienia niskoenergetycznych złamań pozakręgowych po 18 oraz 36 miesiącach leczenia wynoszą odpowiednio 1,68 (95% CI: 0,32; 10,96) oraz 1,84 (95% CI: 0,54; 7,08). Otrzymane wyniki nie są znamienne statystycznie.



#### 7.4.5 BMD (bone mineral density) odcinka lędźwiowego kręgosłupa

W badaniu Saag 2007/2009 jako główny punkt końcowy oceniono średnią procentową zmianę gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 18 miesiącach oraz po 36 miesiącach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Analizowane BMD zostało przedstawione w procentach. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego analizowano metodą LOCF (Last Observation Carried Forward – ostatnia przeprowadzona obserwacja). Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Średnie procentowe zmiany BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych po 18 i 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej w %, (SD*)	Różnica średnich zmian w p.p. (95% CI) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (IIA)	TPT	18 msc.	198	7,2 (9,85)	3,8 (1,86; 5,74)
	ALD		195	3,4 (9,78)	
	TPT	36 msc.	198	11,0 <sup>^</sup>	–
	ALD		195	5,3 <sup>^</sup>	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup>Wynik przedstawiono jako średnia zmiana najmniejszych kwadratów w %.

Analizując powyższe dane możemy stwierdzić, iż po 18 miesiącach leczenia wykazano istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie teryparatydu (o 7,2%) w porównaniu z alendronianem (o 3,4%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazały istotność statystyczną ( $p < 0,001$ ). Obliczona różnica średnich zmian analizowanego punktu końcowego wynosi 3,8 punktów procentowych (95% CI: 1,86; 5,74) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Po 3 latach leczenia wykazano natomiast dwukrotny wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie teryparatydu (11,0%) w porównaniu z grupą alendronianu (5,3%). Ze względu na brak potrzebnych danych niemożliwym było wykonanie dalszych obliczeń statystycznych (wartości SE podane jedynie w formie graficznej). Zaobserwować można jednak, iż różnica pomiędzy analizowanymi grupami jest duża. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w dalszym ciągu wykazują znamienność statystyczną ( $p < 0,001$ ).

Dodatkowo w *Supplementary Appendix* zostały przedstawione całkowite zmiany BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (*absolute change in bone mineral density*) po 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych jedynie dla tych pacjentów, którzy odbyli pomiar



BMD w 18 miesiącu leczenia. Analiza ITT nie została zachowana. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 22.**

**Średnie całkowite zmiany BMD (g/cm<sup>2</sup>) odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych po 18; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia całkowita zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej, (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (IIA)	TPT	18 msc.	156 <sup>^</sup>	0,067 (0,06) <sup>^</sup>	0,03 (0,02; 0,04)
	ALD		148 <sup>^</sup>	0,033 (0,06) <sup>^</sup>	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z *Supplementary Appendix* do publikacji Saag 2007:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMo071408/suppl\\_file/nejm\\_saag\\_2028sa1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMo071408/suppl_file/nejm_saag_2028sa1.pdf)

Obliczona różnica średnich całkowitych zmian analizowanego punktu końcowego wynosi 0,03 (95% CI: 0,02; 0,04) i jest znamienna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Otrzymany wynik jest zbliżony do wyniku przedstawionego w % z zastosowaniem metody LOCF.

#### 7.4.6 BMD (bone mineral density) kości biodrowej

Ocenianym w próbie klinicznej Saag 2007/2009 punktem końcowym była zmiana gęstości mineralnej kości biodra względem pomiaru wyjściowego po 18 oraz 36 miesiącach leczenia. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego analizowano metodą LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja). Szczegółowe wyniki obserwacji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**

**Średnie zmiany BMD kości biodrowej względem wartości wyjściowych po 18 i 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej w %, (SD*)	Różnica średnich zmian w p.p. (95% CI) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (IIA)	TPT	18 msc.	185	3,8 (8,16)	1,4 (-0,26; 3,06)
	ALD		176	2,4 (7,96)	
	TPT	36 msc.	185	5,2 <sup>^</sup>	-
	ALD		177	2,7 <sup>^</sup>	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Wynik przedstawiono jako średnia zmiana najmniejszych kwadratów w %.

Z danych przedstawionych powyżej możemy wnioskować, iż stosowanie przez okres 18 miesięcy teryparatydu spowodowało zwiększenie gęstości mineralnej kości biodrowej (o 3,6%)



w porównaniu z alendronianem (o 2,2%). Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego po 18 msc. leczenia w porównaniu do sytuacji wyjściowej wynosi 1,4 p.p. (95% CI: -0,26; 3,06) i nie wykazała znamienności statystycznej.

Ważnym jest jednak fakt, iż podana przez autorów publikacji Saag 2007 różnica średnich zmian dla BMD kości biodrowej była równa 1,4 p.p. (95% CI: 0,4; 2,4) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść teryparatydu. Powody powyższej rozbieżności przedziałów ufności otrzymanych wyników są nieznane.

Po 36 miesiącach leczenia zaobserwowano, iż w grupie teryparatydu BMD kości biodrowej wzrosło o 5,2% w porównaniu do 2,7% w grupie alendronianu. Ze względu na brak potrzebnych danych niemożliwym było wykonanie dalszych obliczeń statystycznych (wartości SE podane jedynie w formie graficznej). Zaobserwować można jednak, iż podana przez autorów badania różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Dodatkowo w *Supplementary Appendix* zostały przedstawione całkowite zmiany BMD kości biodrowej (*absolute change in bone mineral density*) po 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych jedynie dla tych pacjentów, którzy odbyli pomiar BMD w 18 miesiącu leczenia. Analiza ITT nie została zachowana. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 24.**  
Średnie całkowite zmiany BMD (g/cm<sup>2</sup>) kości biodrowej względem wartości wyjściowych po 18; TPT vs ALD (Saag 2007)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia całkowita zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej, (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (IIA)	TPT	18 msc.	156 <sup>^</sup>	0,027 (0,05) <sup>^</sup>	0,009 (-0,002; 0,02)
	ALD		144 <sup>^</sup>	0,018 (0,05) <sup>^</sup>	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z *Supplementary Appendix* do publikacji Saag 2007:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa071408/suppl\\_file/nejm\\_saag\\_2028sa1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa071408/suppl_file/nejm_saag_2028sa1.pdf)

Obliczona różnica średnich całkowitych zmian analizowanego punktu końcowego wynosi 0,009 (95% CI: -0,002; 0,02). Otrzymany wynik, podobnie jak wynik przedstawiony w % z zastosowaniem metody LOCF, nie uzyskał znamienności statystycznej.



## 7.5 Bezpieczeństwo

Wyniki dla punktów końcowych analizy bezpieczeństwa takie jak: zgony, rezygnacje z badania (ogółem oraz z powodu działań niepożądanych), działania niepożądane, poważne działania niepożądane (żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-szkieletowe, związane z układem nerwowym, związane z wstrzykiwaniem leku), podwyższone stężenie wapnia oraz moczanów w surowicy krwi zostały przedstawione dla populacji mITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku w trakcie 36 miesięcznego leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych była oceniana od podania pierwszej dawki leku, a następnie przez cały okres trwania badania. Analiza bezpieczeństwa oceniała w sumie 428 pacjentów przydzielonych do grupy teryparatydu (214 pacjentów) lub do grupy otrzymującej alendronian (214 pacjentów).

W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione działania niepożądane określone jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. *Treatment-emergent adverse events* (TEAE) zdefiniowano jako każde niepożądane działanie leku lub wystąpienie pogorszenia odnotowanego po okresie *baseline*. Odnotowane przypadki AEs sklasyfikowano zgodnie z *Medical Dictionary for Regular Activities*. Ze względu na zarejestrowane przypadki wystąpienia hiperkalcemii oraz hiperurykemii dodatkowo oceniano całkowite stężenie wapnia oraz moczanów w surowicy krwi.

### 7.5.1 Zgony

W ocenianej próbie klinicznej Saag 2007/2009 analizowano jako punkt końcowy wystąpienie zgonów. Dla powyższego punktu końcowego została zachowana analiza mITT. Najczęstszymi przyczynami zgonów były: choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca oraz częste zakażenia.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego.



**Tabela 25.**

Liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił zgon; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	7 (3,3)
	ALD		214	12 (5,6)
	TPT	36 msc.	214	9 (4,2)
	ALD		214	15 (7,0)

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych przedstawionych w badaniu można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpił po 18 miesiącach leczenia zgon był większy u pacjentów otrzymujących alendronian (5,6%) w porównaniu do grupy otrzymującej teryparatyd (3,3%). Po 36 miesiącach leczenia można zaobserwować, iż odsetek zgonów u pacjentów był w dalszym ciągu większy w grupie alendronianu (7,0%) w porównaniu do grupy teryparatydu (4,2%).

Dane dotyczące obliczonych ilorazów szans zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	0,57 (0,19; 1,61)
	ALD		
	TPT	36 msc.	0,58 (0,22; 1,46)
	ALD		

Obliczone na podstawie powyższych danych ilorazy szans wystąpienia w okresie leczenia zgonu wynoszą 0,57 (95% CI: 0,19; 1,61) dla okresu obserwacji równego 18 msc. oraz 0,58 (95% CI: 0,22; 1,46) dla 36 miesięcy leczenia. Otrzymane wyniki są nieistotne statystycznie.

## 7.5.2 Rezygnacja z badania ogółem

W badaniu Saag 2007/2009 analizowano częstość ogólnej rezygnacji z leczenia (w ciągu 18 i 36 msc.) w poszczególnych grupach.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.





**Tabela 27.**

**Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) <sup>^</sup>
<b>Saag 2007/2009 (II A)</b>	<b>TPT</b>	18 msc.	214	64 (29,9)
	<b>ALD</b>		214	70 (32,7)
	<b>TPT</b>	36 msc.	214	91 (42,5)
	<b>ALD</b>		214	96 (44,9)

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem po 18 miesiącach leczenia była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących alendronian (32,7%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie teryparatydem (29,9%). Po 3 latach leczenia częstość rezygnacji wzrosła o 12,6% w grupie TPT oraz o 12,2% w grupie alendronianu.

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczone wartości ilorazu rezygnacji z leczenia ogółem.

**Tabela 28.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
<b>Saag 2007/ 2009 (II A)</b>	<b>TPT</b>	18 msc.	0,88 (0,57; 1,35)
	<b>ALD</b>		
	<b>TPT</b>	36 msc.	0,91 (0,61; 1,36)
	<b>ALD</b>		

Na podstawie powyższych wyników obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem wynoszą 0,88 (95% CI: 0,57; 1,35) dla 18 msc. leczenia oraz 0,91 (95% CI: 0,61; 1,36) dla 36 msc. leczenia. Otrzymane wyniki są do siebie zbliżone i nie wykazują znamienności statystycznej.

Najczęstszym powodem rezygnacji była decyzja pacjenta. Po 18 miesiącach leczenia 46 pacjentów zrezygnowało z badania na „własne życzenie”: 30 (14%) z grupy ALD oraz 13 (7,5%) z grupy TPT. Przedstawiona przez autorów badania różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie ( $p = 0,03$ ). Po 36 miesiącach terapii w dalszym ciągu jednym z najczęstszych powodów rezygnacji była decyzja pacjenta oraz wystąpienie działań niepożądanych. Nie wykazano jednak różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w w/w rezygnacjach.



### 7.5.3 Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych

We włączonym do analizy eksperymencie Saag 2007/2009 oceniano również częstość rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy.

**Tabela 29.**  
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) <sup>^</sup>
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	25 (11,7)
	ALD		214	13 (6,1)
	TPT	36 msc.	214	30 (14,0)
	ALD		214	18 (8,4)

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż częstość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych po 18 miesiącach leczenia była większa w grupie leczonej TPT (11,7%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie ALD (6,1%). Natomiast po 3 latach leczenia odnotowano zwiększenie się odsetka rezygnacji z powodu działań niepożądanych o 2,3% w każdej z analizowanych grup terapeutycznych.

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczone wartości ilorazu szans dla rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

**Tabela 30.**  
Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/ 2009 (II A)	TPT	18 msc.	2,05 (0,97; 4,48)
	ALD		
	TPT	36 msc.	1,78 (0,92; 3,50)
	ALD		

Obliczone wartości ilorazu szans rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych wynoszą dla 18 i 36 miesięcy leczenia odpowiednio 2,05 (95% CI: 0,97; 4,48) oraz 1,78 (95% CI: 0,92; 3,50). Uzyskane wyniki nie wykazały znaczącości statystycznej.



## 7.5.4 Poważne działania niepożądane

We włączonym do analizy badaniu Saag 2007/2009 oceniano częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz związanych z zastosowanym leczeniem. Autorzy próby klinicznej za poważne działania niepożądane uznali: wymagające hospitalizacji, zagrażające życiu, zakończone zgonem, powodujące trwałe kalectwo, wady i nieprawidłowości wrodzone lub znacząco istotne z medycznego punktu widzenia.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	214	45 (21,0)	0,44
		ALD		214	39 (18,2)	
		TPT	36 msc.	214	70 (33)	0,52
		ALD		214	64 (30)	
	Związane z leczeniem*	TPT	18 msc.	214	3 (1,4)	0,66
		ALD		214	2 (0,9)	

\*Oceniane przez badaczy.

W oparciu o dane przedstawione w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane ogółem po 18 miesiącach terapii są nieznacznie większe w grupie pacjentów leczonych TPT (21,0%) w porównaniu do chorych otrzymujących ALD (18,2%). Podobną sytuację obserwujemy po okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy: 33% vs 30% (TPT vs ALD).

Istotnym jest jednak fakt, iż odsetki pacjentów, u których po 18 msc. okresu obserwacji wystąpiły poważne działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (TPT: 1,4% vs ALD: 0,9%) oraz znajdują się na bardzo niskim poziomie nie przekraczającym 1,5%. Przedstawione przez autorów badania różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w przypadku analizowanych punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej.

Poniżej przedstawiono obliczone ilorazy szans dla 18 i 36 msc. leczenia.



**Tabela 32.**  
Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	1,19 (0,72; 1,99)
		ALD		
		TPT	36 msc.	1,14 (0,74; 1,75)
		ALD		
	Związane z leczeniem	TPT	18 msc.	1,50 (0,26; 8,72)*
		ALD		

\*Obliczone metodą Peto.

Wartości ilorazu szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych ogółem po 18 i 36 msc. okresu obserwacji wynoszą odpowiednio 1,19 (95% CI: 0,72; 1,99) oraz 1,14 (95% CI: 0,74; 1,75) i nie wykazały znamienności statystycznej. Brak znamienności statystycznej wykazał także obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia po 18 msc. terapii poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem: 1,14 (95% CI: 0,26; 8,72).

### 7.5.5 Działania niepożądane ogółem

W analizowanej próbie klinicznej Saag 2007/2009 zamieszczono informacje na temat częstości występowania działań niepożądanych ogółem oraz związanych prawdopodobnie z zastosowanym leczeniem. Odnotowane przypadki AEs sklasyfikowano zgodnie z *Medical Dictionary for Regular Activities*.

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił omawiany punkt końcowy zestawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 33.**

**Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istość statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	214	182 (85,0)	0,11
		ALD		214	170 (79,4)	
		TPT	36 msc.	214	194 (91)	0,12
		ALD		214	184 (86)	
	Związane z leczeniem*	TPT	18 msc.	214	38 (17,8)	0,19
		ALD		214	28 (13,1)	
		TPT	36 msc.	214	58 (27)	0,07
		ALD		214	42 (20)	

\*Oceniane przez badaczy.

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których po 18 msc. terapii wystąpiły działania niepożądane ogółem są nieznacznie większe w grupie TPT (85%) niż w grupie otrzymującej ALD (79,4%). Przedstawiona przez autorów próby klinicznej Saag 2007 różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi była niezamienna statystycznie ( $p = 0,11$ ). Po 36 msc. terapii odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem nadal były nieznacznie wyższe w grupie pacjentów leczonych teryparatydem: TPT (91%) vs. ALD (86%). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była niezamienna statystycznie ( $p = 0,12$ ). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem po 18 msc. zaobserwowano większy odsetek pacjentów w grupie leczonej TPT (17,8%) w porównaniu z grupą ALD (13,1%). Po 36 msc. leczenia: TPT (27%) vs. ALD (20%). W obu przypadkach również różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi była niezamienna statystycznie: 18 msc.:  $p = 0,19$  oraz 36 msc.:  $p = 0,07$ .

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem.



**Tabela 34.**

**Obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	1,47 (0,87; 2,52)
		ALD		
		TPT	36 msc.	1,58 (0,83; 3,05)
		ALD		
	Związane z leczeniem	TPT	18 msc.	1,43 (0,82; 2,54)
		ALD		
		TPT	36 msc.	1,52 (0,95; 2,46)
		ALD		

Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem wynoszą dla 18 i 36 msc. terapii odpowiednio 1,47 (95% CI: 0,87; 2,52) oraz 1,58 (95% CI: 0,83; 3,05). Oba wyniki są do siebie zbliżone i nie wykazują znamienności statystycznej. Natomiast w przypadku działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem obliczone ilorazy szans dla 18 i 36 msc. okresu obserwacji są równe odpowiednio 1,43 (95% CI: 0,82; 2,54) oraz 1,52 (95% CI: 0,95; 2,46) i również nie wykazały znamienności statystycznej.

### 7.5.6 Działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku

Autorzy próby klinicznej Saag 2007/2009 (wyniki tylko dla 18 miesięcy – publikacja Saag 2007) ocenili także te działania niepożądane, które wystąpiły po wstrzyknięciu leku (np. reakcja w miejscu wstrzyknięcia, rumień, zaczerwienienie).

Poniżej w tabeli zaprezentowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powyższe działania niepożądane.



**Tabela 35.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku; okres obserwacji – 18msc.; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	24 (11,2)	0,09
	ALD		214	14 (6,5)	

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość wystąpienia działań niepożądanych związanych z wstrzyknięciem leku była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących ALD (6,5%) w porównaniu do pacjentów z grupy TPT (11,2%). Przedstawiona przez autorów eksperymentu klinicznego Saag 2007 różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi była niezamienna statystycznie ( $p = 0,09$ ).

Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

**Tabela 36.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia działań niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem leku; okres obserwacji – 18msc.; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	1,80 (0,87; 3,89)
	ALD		

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z wstrzyknięciem leku wynosi 1,80 (95% CI: 0,87; 3,89) i nie wykazał znamienności statystycznej.

### 7.5.7 Żołądkowo–jelitowe działania niepożądane

W opisywanym badaniu Saag 2007/2009 oceniano w okresie 18 miesięcy leczenia częstość wystąpienia incydentów żołądkowo–jelitowych tj.: nudności, bólu w nadbrzuszu, niestrawności, bólu brzucha, nieżytu żołądka, choroby refleksowej przełyku, dysfagii. Dodatkowo przedstawiono częstość wystąpienia nudności, niestrawności oraz nieżytu żołądka po 3 latach leczenia. Odnotowane przypadki AEs sklasyfikowano zgodnie z *Medical Dictionary for Regular Activities*.

Liczby i odsetki pacjentów analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 37.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły żołądkowo-jelitowe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istośćność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	214	84 (39,3)	0,15
		ALD		214	70 (32,7)	
	Nudności	TPT	18 msc.	214	30 (14,0)	0,02
		ALD		214	15 (7,0)	
		TPT	36 msc.	214	36 (17)	0,007
		ALD		214	18 (8)	
	Bóle w nadbrzuszu	TPT	18 msc.	214	11 (5,1)	0,67
		ALD		214	13 (6,1)	
	Niestrawność	TPT	18 msc.	214	7 (3,3)	0,07
		ALD		214	15 (7,0)	
		TPT	36 msc.	214	9 (4)	NS
		ALD		214	15 (7)	
	Bóle brzucha	TPT	18 msc.	214	9 (4,2)	0,96
		ALD		214	9 (4,2)	
	Nieżyt żołądka	TPT	18 msc.	214	14 (6,5)	0,06
		ALD		214	6 (2,8)	
		TPT	36 msc.	214	17 (8)	NS
		ALD		214	8 (4)	
	Choroba refluksowa przełyku	TPT	18 msc.	214	5 (2,3)	0,81
		ALD		214	6 (2,8)	
	Dysfagia	TPT	18 msc.	214	5 (2,3)	0,44
		ALD		214	3 (1,4)	

NS – wynik nie wykazał znamienności statystycznej;  $p > 0,05$ .

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zamieszczone w badaniu Saag 2007/2009 wskazują na częstsze występowanie po 18 msc. leczenia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych ogółem w grupie otrzymującej teryparatyd (39,3%) w porównaniu z grupą przyjmującą alendronian (32,7%). W grupie pacjentów stosujących TPT najczęściej występującymi żołądkowo-jelitowymi działaniami niepożądanymi były: nudności (14,0%), nieżyt żołądka (6,5%) oraz bóle w nadbrzuszu (5,1%). Odnotowano natomiast większą częstość występowania: bólu





w nadbrzuszu, niestrawności oraz przypadków choroby refluksowej przełyku w grupie pacjentów ALD w porównaniu z pacjentami stosującymi TPT. Przedstawiona przez autorów próba klinicznej Saag 2007/2009 różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w występowaniu nudności była znamienna statystycznie i wynosiła: ( $p = 0,02$ ). W przypadku pozostałych żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Po 3 latach leczenia (publikacja Saag 2009) częstość występowania nudności była w dalszym ciągu ponad dwukrotnie większa w grupie teryparatydu (17%) w porównaniu do grupy przyjmującej alendronian (8%). Wynik uzyskał znamienność statystyczną ( $p = 0,007$ ). Sytuację odwrotną obserwujemy w przypadku nieżytu żołądka, który dwukrotnie częściej występował po 3 latach leczenia w grupie alendronianu (8%) w porównaniu do grupy teryparatydu (4%). W tym przypadku nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

W poniższej tabeli zamieszczono obliczone dla omawianych punktów końcowych wartości ilorazu szans oraz dodatkowo parametru NNH.

**Tabela 38.**

**Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	1,33 (0,88, 2,01)	-
		ALD			
	Nudności	TPT	18 msc.	2,16 (1,09; 4,47)	15 (8; 82)
		ALD			
		TPT	36 msc.	2,20 (1,17; 4,27)	12 (7; 47)
		ALD			
	Bóle w nadbrzuszu	TPT	18 msc.	0,84 (0,33, 2,08)	-
		ALD			
	Niestrawność	TPT	18 msc.	0,45 (0,15; 1,20)	-
		ALD			
		TPT	36 msc.	0,58 (0,22; 1,46)	-
		ALD			



Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	Bóle brzucha	TPT	18 msc.	1,00 (0,34; 2,91)	-
		ALD			
	Nieżyt żołądka	TPT	18 msc.	2,43 (0,85; 7,85)	-
		ALD			
		TPT	36 msc.	2,22 (0,88; 6,08)	-
		ALD			
	Choroba refluksowa przełyku	TPT	18 msc.	0,83 (0,20; 3,32)	-
		ALD			
	Dysfagia	TPT	18 msc.	1,68 (0,32; 10,96)	-
		ALD			

Obliczone na podstawie powyższych danych ilorazy szans wystąpienia po 18 i 36 miesiącach leczenia nudności są odpowiednio równe 2,16 (95% CI: 1,09; 4,47) oraz 2,20 (95% CI: 1,17; 4,27). A zatem szanse wystąpienia dla 18 i 36 msc. leczenia analizowanego punktu końcowego w grupie teryparatydu są odpowiednio 2,16 oraz 2,20 razy większe od tych szans w grupie alendronianu. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Obliczone parametry NNH wynoszą: 15 (95% CI: 8; 82) oraz 12 (95% CI: 7; 47) odpowiednio dla 18 i 36 miesięcy okresu obserwacji. W związku z tym, lecząc odpowiednio 15 oraz 12 pacjentów teryparatydem zamiast alendronianem przez okres 18 i 36 miesięcy, należy spodziewać się 1 dodatkowego epizodu wystąpienia nudności. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych takich jak: bóle w nadbrzuszu, niestrawność, bóle brzucha, nieżyt żołądka, choroba refluksowa przełyku oraz dysfagia nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

### 7.5.8 Mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane

W badaniu Saag 2007/2009 oceniano częstość wystąpienia w okresie 18 miesięcy leczenia (publikacja Saag 2007) mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych takich jak: bóle pleców, bóle stawów, przykurcze mięśniowe, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz bóle mięśniowe. Analizowany punkt końcowy nie został oceniony po 36 miesiącach obserwacji (publikacja Saag 2009).



Liczby i odsetki pacjentów analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	214	75 (35,0)	0,89
		ALD		214	77 (36,0)	
	Bóle pleców	TPT		214	18 (8,4)	0,53
		ALD		214	22 (10,3)	
	Bóle stawów	TPT		214	17 (7,9)	0,81
		ALD		214	16 (7,5)	
	Przykurcze mięśniowe	TPT		214	8 (3,7)	0,77
		ALD		214	7 (3,3)	
	Bóle kończyn	TPT		214	8 (3,7)	0,75
		ALD		214	7 (3,3)	
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	TPT		214	6 (2,8)	0,29
		ALD		214	3 (1,4)	
	Bóle mięśniowe	TPT		214	3 (1,4)	0,49
		ALD		214	5 (2,3)	

Z tabeli powyżej wynika, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane ogółem był nieznacznie większy w grupie ALD (36%) w porównaniu z grupą otrzymującą TPT (35%). Do najczęstszych mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych zaobserwowanych w trakcie 18 miesięcy leczenia można zaliczyć: bóle pleców (8,4%) oraz bóle stawów (7,9%). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane były do siebie zbliżone i kształtowały się na poziomie: 1,4%-3,7% w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Przedstawione przez autorów badania Saag 2007 różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi nie były istotne statystycznie.

Dla analizowanych punktów końcowych obliczono wartości ilorazu szans.



Tabela 40.

Obliczone wartości ilorazu szans dla wystąpienia mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	0,96 (0,63; 1,45)
		ALD		
	Bóle pleców	TPT		0,80 (0,39; 1,62)
		ALD		
	Bóle stawów	TPT		1,07 (0,49; 2,33)
		ALD		
	Przykurcze mięśniowe	TPT		1,15 (0,36, 3,79)
		ALD		
	Bóle kończyn	TPT		1,15 (0,36, 3,79)
		ALD		
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	TPT		2,02 (0,43, 12,68)
		ALD		
	Bóle mięśniowe	TPT		0,59 (0,09; 3,10)
		ALD		

Obliczone wartości ilorazów szans wystąpienia poszczególnych mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych (ból pleców, ból stawów, przykurczy mięśniowych, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowych oraz ból mięśniowy) nie wykazały różnic statystycznie.

### 7.5.9 Działania niepożądane związane z układem nerwowym

W badaniu Saag 2007/2009 oceniano częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem nerwowym (ogółem, bóle głowy, zawroty głowy) po 18 miesiącach leczenia (publikacja Saag 2007). Dodatkowo po 3 latach leczenia poddano ocenie częstość występowania u pacjentów bólu głowy (publikacja Saag 2009).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z układem nerwowym; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istość statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	214	44 (20,6)	0,43
		ALD		214	38 (17,8)	
	Zawroty głowy	TPT		214	15 (7,0)	0,53
		ALD		214	12 (5,6)	
	Bóle głowy	TPT	18 msc.	214	16 (7,5)	0,47
		ALD		214	12 (5,6)	
		TPT	36 msc.	214	19 (9)	NS
		ALD		214	14 (7)	

W badaniu Saag 2007/2009 po 1,5 roku leczenia częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem nerwowym była większa w grupie leczonej teryparatydem (20,6%) w porównaniu do grupy otrzymującej alendronian (17,8%). Odsetki pacjentów, u których po 18 msc. leczenia wystąpiły poszczególne działania niepożądane (zawroty głowy, bóle głowy) były także nieznacznie większe w grupie teryparatydu (7,0% – 7,5%) w porównaniu do tych odsetek w grupie alendronianu (5,6%). Podobnie po 3 latach leczenia (publikacja Saag 2009) częstość występowania bólu głowy była nieznacznie większa w grupie teryparatydu (9%) w porównaniu do grupy alendronianu (7%). Przedstawione różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi były niezamienne statystycznie.

Dla analizowanych punktów końcowych obliczono wartości ilorazu szans.



**Tabela 41.**

**Obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem nerwowym; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Ogółem	TPT	18 msc.	1,20 (0,72; 2,0)
		ALD		
	Zawroty głowy	TPT	18 msc.	1,27 (0,54; 3,05)
		ALD		
	Bóle głowy	TPT	18 msc.	1,36 (0,59; 3,24)
		ALD		
		TPT	36 msc.	1,39 (0,64; 3,09)
		ALD		

Obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem nerwowym tj.: ogółem, zawrotów głowy oraz bólu głowy po 18 i 36 msc. leczenia nie wykazały różnic znamienych statystycznie.

### 7.5.10 Hiperkalcemia

W próbie klinicznej Saag 2007/2009 analizowano jako punkt końcowy częstość występowania po 18 msc. leczenia hiperkalcemii, traktowanej jako działanie niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła hiperkalcemia, traktowana jako działanie niepożądane; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	214	1 (0,5)
	ALD		214	0 (0)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Z danych umieszczonych w powyższej tabeli wynika, że okresie 18 msc. leczenia wystąpił zaledwie 1 przypadek hiperkalcemii traktowanej jako działanie niepożądane w grupie leczonej TPT, natomiast w grupie otrzymującej ALD nie stwierdzono występowania hiperkalcemii.

Dane dotyczące obliczonego ilorazu szans zamieszczono w tabeli poniżej.



**Tabela 43.**  
Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia w okresie leczenia hiperkalcemii; TPT vs ALD (Saag 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	7,39 (0,15; 372,4)*
	ALD	

\*Obliczone metodą Peto.

Obliczona metodą Peto wartość ilorazu szans wystąpienia po 18 miesiącach leczenia hiperkalcemii wynosi 7,39 (95% CI: 0,15; 372,4). Otrzymany wynik nie wykazał istotności statystycznej.

Ponadto autorzy badania ocenili podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi, które definiowano jako >10,5 mg/dL po przynajmniej 16 godzinach od podania badanego leku. Długotrwałe podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi definiowane było jako podwyższone wartości parametru zarejestrowane w czasie co najmniej dwóch oddzielnych wizyt.

W tabeli poniżej umieszczono szczegółowe dane po 18 i 36 miesiącach okresu obserwacji.

**Tabela 44.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przypadki podwyższonego stężenia wapnia we krwi; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane <sup>^</sup>	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL	TPT	18 msc.	211	38 (18,0)	<0,001
		ALD		209	12 (5,7)	
		TPT	36 msc.	211	44 (21)	<0,001
		ALD		209	14 (7)	
	≥ 2 epizody stężenia wapnia > 10,5 mg/dL	TPT	18 msc.	195	10 (5,1)	0,10
		ALD		196	4 (2,0)	
		TPT	36 msc.	196	16 (8)	0,046
		ALD		196	6 (3)	
	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 11,0 mg/dL	TPT	18 msc.	212	8 (3,8)	0,06
		ALD		208	2 (1,0)	
		TPT	36 msc.	211	9 (4)	0,140
		ALD		209	3 (1)	

<sup>^</sup>Wartości odnosiły się do wyników laboratoryjnych pacjentów i nie były odnotowywane jako kliniczne działania niepożądane. Zmiany w poziomie stężenia wapnia w surowicy krwi wyrażone w mmol/l zostały pomnożone przez wartość 0,250.



W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których po 18 i 36 miesiącach leczenia wystąpił  $\geq 1$  epizod stężenia wapnia  $>10,5$  mg/dL były większe w grupie pacjentów leczonych TPT (do 21%) w porównaniu do chorych otrzymujących ALD (do 7%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi były znamienne statystycznie dla obu okresów obserwacji ( $p < 0,001$ ).

Odsetki pacjentów, u których po 18 i 36 msc. leczenia wystąpiły  $\geq 2$  epizody stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL oraz  $\geq 1$  epizod stężenia wapnia  $> 11,0$  mg/dL były również nieznacznie większe w grupie teryparatydu (3,8%–8%) w porównaniu do grupy alendronianu (1%–3%). Jedynie dla wystąpienia  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL po 36 msc. obserwacji wykazano różnice znamienne statystyczne pomiędzy analizowanymi grupami ( $p = 0,046$ ).

Obliczone wartości ilorazu szans dla wyżej analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH podwyższonego stężenia wapnia we krwi: TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)	NNH (95%CI)
Saag 2007/2009 (II A)	$\geq 1$ stężenie wapnia $> 10,5$ mg/dL	TPT	18 msc.	3,61 (1,77; 7,81)	9 (6; 16)
		ALD			
		TPT	36 msc.	3,67 (1,89; 7,49)	8 (5; 13)
		ALD			
	$\geq 2$ stężenie wapnia $> 10,5$ mg/dL	TPT	18 msc.	2,59 (0,73; 11,51)	–
		ALD			
		TPT	36 msc.	2,81 (1,02; 8,96)	20 (10; 172)
		ALD			
	$\geq 1$ stężenie wapnia $> 11,0$ mg/dL	TPT	18 msc.	4,04 (0,79; 39,38)	–
		ALD			
		TPT	36 msc.	3,06 (0,75; 17,78)	–
		ALD			

Obliczone na podstawie powyższych danych wartości ilorazu szans wystąpienia po 18 i 36 msc. leczenia przynajmniej jednego epizodu stężenia wapnia  $>10,5$  mg/dL w surowicy krwi są równe odpowiednio: 3,61 (95% CI: 1,77; 7,81) oraz 3,67 (95% CI: 1,89; 7,49). Zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie TPT jest odpowiednio 3,61 oraz 3,67





razy większa od tej szansy w grupie ALD. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Obliczone parametry NNH wynoszą 9 (95% CI: 6; 16) dla 18 msc. leczenia oraz 8 (95% CI: 5; 13) dla 36 msc. obserwacji. Zatem, lecząc 9 oraz 8 pacjentów teryparatydem zamiast alendronianem odpowiednio przez okres 18 i 36 miesięcy, należy spodziewać się 1 dodatkowego wystąpienia przynajmniej jednego epizodu stężenia wapnia > 10,5 mg/dL w surowicy krwi.

W przypadku wystąpienia dwa lub więcej razy stężenia wapnia > 10,5 mg/dL obliczone wartości ilorazu szans wynoszą: 2,59 (95% CI: 0,73; 11,51) oraz 2,81 (95% CI: 1,02; 8,96) odpowiednio po 18 i 36 msc. leczenia. Jedynie wynik po 36 miesiącach leczenia okazał się być znamieny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie teryparatydu jest 2,81 razy większa od tej szansy w grupie alendronianu. Obliczony parametr NNH wynosi 20 (95% CI: 10; 172). Zatem, lecząc 20 pacjentów teryparatydem zamiast alendronianem przez okres 36 miesięcy, należy spodziewać się 1 dodatkowego wystąpienia przynajmniej dwóch epizodów stężenia wapnia > 10,5 mg/dL w surowicy krwi. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

W przypadku wystąpienia  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia > 10,5 mg/dL po 18 msc. leczenia oraz  $\geq 1$  epizodu stężenia wapnia > 11,0 mg/dL po 18 i 36 msc. leczenia obliczone wartości ilorazu szans są nie istotne statystycznie.

Dodatkowo autorzy badania Saag 2007 zamieścili informację, iż nie odnotowano przypadków wystąpienia długotrwałego stężenia wapnia  $\geq 11$  mg/dL w obydwu analizowanych grupach terapeutycznych.

### **7.5.11 Działania niepożądane związane z układem moczowym**

W analizowanym badaniu Saag 2007/2009 zamieszczono informacje na temat częstości występowania hiperurykemii oraz skazy moczanowej, traktowanych jako działania niepożądane po 18 msc. Leczenia (tylko publikacja Saag 2007).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 46.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hiperurykemia oraz skaza moczanowa; okres obserwacji – 18 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*
<b>Saag 2007/2009 (II A)*</b>	<b>Hiperurykemia</b>	<b>TPT</b>	18 msc.	214	3 (1,4)
		<b>ALD</b>		214	0 (0)
	<b>Skaza moczanowa</b>	<b>TPT</b>		214	1 (0,5)
		<b>ALD</b>		214	0 (0)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Z danych umieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż po 18 msc. leczenia w grupie TPT odnotowano 3 przypadki hiperurykemii oraz jeden incydent skazy moczanowej, traktowanych jako działania niepożądane. W grupie pacjentów leczonych ALD nie zaobserwowano żadnych takich przypadków hiperurykemii ani skazy moczanowej.

Obliczone wartości ilorazu szans dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono poniżej.

**Tabela 47.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia wystąpienia hiperurykemii oraz skazy moczanowej; TPT vs ALD (Saag 2007)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)*
<b>Saag 2007/2009 (II A)</b>	<b>Hiperurykemia</b>	<b>TPT</b>	18 msc.	7,46 (0,77; 72,09)
		<b>ALD</b>		
	<b>Skaza moczanowa</b>	<b>TPT</b>		0,14 (0,003; 6,82)
		<b>ALD</b>		

\*Obliczone metodą Peto.

Obliczone na podstawie badania Saag 2007 wartości ilorazu szans wystąpienia po 18 msc. leczenia hiperurykemii oraz skazy moczanowej, traktowanych jako działania niepożądane wynoszą odpowiednio: 7,46 (95% CI: 0,77; 72,09) oraz 7,39 (95%CI: 0,15; 372,38). Otrzymane wyniki nie wykazują znamienności statystycznej.

Ponadto, autorzy badania Saag 2007 podali informacje na temat częstości występowania podwyższonego stężenia moczanów zdefiniowanego jako > 9,0 mg/dL przynajmniej raz w trakcie leczenia.

Poniżej w tabeli zaprezentowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod podwyższonego stężenia moczanów w surowicy krwi po 18 i 36 msc. leczenia.



**Tabela 48.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod podwyższonego stężenia moczanów; okres obserwacji – 18 i 36 msc., TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	212	17 (8,0)	0,18
	ALD		208	10 (4,8)	
	TPT	36 msc.	212	20 (9)	0,14
	ALD		208	11 (5)	

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż po 18 i 36 msc. leczenia częstość wystąpienia co najmniej raz podwyższonego stężenia moczanów była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących ALD (4,8% – 5%) w porównaniu do pacjentów z grupy TPT (8,0% – 9%). Nie wykazano różnic różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczone wartości ilorazu szans dla omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 49.**

**Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia  $\geq 1$  epizodu stężenia moczanów  $> 9,0$  mg/dL; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	TPT	18 msc.	1,73 (0,72; 4,33)
	ALD		
	TPT	36 msc.	1,87 (0,83; 4,43)
	ALD		

Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia  $\geq 1$  epizodu stężenia moczanów  $> 9,0$  mg/dL wynoszą 1,73 (95% CI: 0,72; 4,33) oraz 1,87 (95% CI: 0,83; 4,43) odpowiednio dla 18 i 36 msc. leczenia. Oba wyniki nie wykazały znaczącości statystycznej.

### 7.5.12 Pozostałe działania niepożądane

W analizowanym badaniu Saag 2007/2009 zamieszczono informacje na temat częstości występowania po 18 i 36 msc. leczenia działań niepożądanych takich jak: bezsenność oraz rumień. Dodatkowo analizowano częstość wystąpienia po 36 msc. okresu obserwacji następujących działań niepożądanych: duszność, zmęczenie, infekcja wirusowa, infekcja dróg moczowych, grypa, anemia, zapalenie nosogardła, uszkodzenie stawów oraz spadek masy



ciała. Odnotowane przypadki AEs sklasyfikowano zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił omawiany punkt końcowy zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istośćność statystyczna (p)
Saag 2007/2009 (II A)	Bezsenność	TPT	18 msc.	214	11 (5,1)	0,01
		ALD		214	2 (0,9)	
		TPT	36 msc.	214	12 (6)	0,017
		ALD		214	3 (1)	
	Wysypka	TPT	18 msc.	214	3 (1,4)	0,05
		ALD		214	10 (4,7)	
		TPT	36 msc.	214	4 (2)	NS
		ALD		214	10 (5)	
	Duszność	TPT	36 msc.	214	16 (7)	0,028
		ALD		214	6 (3)	
	Zmęczenie	TPT		214	9 (4)	NS
		ALD		214	4 (2)	
	Infekcja wirusowa	TPT		214	5 (2)	0,023
		ALD		214	0 (0)	
	Infekcja dróg moczowych	TPT		214	22 (10)	NS
		ALD		214	29 (14)	
	Grypa	TPT		214	18 (8)	NS
		ALD		214	24 (11)	
	Anemia	TPT	214	11 (5)	NS	
		ALD	214	17 (8)		
Zapalenie nosogardła	TPT	214	7 (3)	NS		
	ALD	214	13 (6)			



Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)
	Uszkodzenie stawów	TPT		214	1 (0,5)	NS
		ALD		214	6 (3)	
	Spadek masy ciała	TPT		214	0 (0)	0,002
		ALD		214	9 (4)	

NS – wynik nie wykazał znamienności statystycznej;  $p > 0,05$ .

Z powyższej tabeli wynika, iż częstość występowania: bezsenności (dla 18 i 36 msc.), duszności, zmęczenia oraz infekcji wirusowej (dla 36 msc.) była większa w grupie teryparatydu w porównaniu do grupy alendronianu. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano w przypadku bezsenności (oba okresy obserwacji) oraz duszności (18 msc.)

Natomiast po 18 i 36 msc. leczenia częstość występowania wysypki była większa w grupie pacjentów przyjmujących alendronian (4,7 – 5,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej teryparatyd (1,4 – 2,0%). Dla 18 msc. obserwacji wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla omawianego punktu końcowego ( $p = 0,05$ ).

Kolejno dla okresu obserwacji 36 msc. częstość występowania spadku masy ciała była większa w grupie pacjentów przyjmujących alendronian (4%) w porównaniu do grupy otrzymującej teryparatyd (0%). Wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla omawianego punktu końcowego ( $p = 0,002$ ).

W poniższej tabeli zamieszczono obliczone dla omawianych punktów końcowych wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe EBM: NNH.

**Tabela 51.**  
Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH wystąpienia pozostałych działań niepożądanych: TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Saag 2007/2009 (II A)	Bezsennaść	TPT	18 msc.	5,74 (1,23; 53,78)	24 (13; 90)
		ALD			
		TPT	36 msc.	4,18 (1,10; 23,34)	24 (13; 123)
		ALD			
	Wysypka	TPT	18 msc.	0,29 (0,05; 1,15)	-



Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		ALD	36 msc.	0,39 (0,09; 1,38)	-
		TPT			
	Duszność	ALD	36 msc.	2,80 (1,01; 8,90)	22 (11; 191)
		TPT			
	Zmęczenie	ALD	36 msc.	2,31 (0,63; 10,39)	-
		TPT			
	Infekcja wirusowa	ALD	36 msc.	7,53 (1,29; 43,83)*	-
		TPT			
	Infekcja dróg moczowych	ALD	36 msc.	0,73 (0,39; 1,37)	-
		TPT			
	Grypa	ALD	36 msc.	0,73 (0,36; 1,45)	-
		TPT			
	Anemia	ALD	36 msc.	0,63 (0,26; 1,46)	-
		TPT			
	Zapalenie nosogardła	ALD	36 msc.	0,52 (0,17; 1,45)	-
		TPT			
	Uszkodzenie stawów	ALD	36 msc.	0,16 (0,004; 1,36)	-
		TPT			
	Spadek masy ciała	ALD	36 msc.	0,13 (0,03; 0,49)*	-
		TPT			

\*Obliczone metodą Peto.

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia po 3 latach leczenia spadku masy ciała wynosi 0,13 (95% CI: 0,003; 0,49). A zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast obliczone ilorazy szans wystąpienia po 18 i 36 msc. bezsenności wynoszą odpowiednio 5,74 (95% CI: 1,23; 53,78) oraz 4,18 (95% CI: 1,10; 23,34). A zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie teryparatydu jest odpowiednio 5,74 oraz 4,18 razy większa od tej szansy w grupie alendronianu. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie.



nie na korzyść grupy kontrolnej. Obliczone parametry NNH są równe 24 (95% CI: 13; 90) oraz 24 (95% CI: 13; 123) odpowiednio dla 18 i 36 msc. leczenia. Zatem, lecząc 24 pacjentów teryparatydem zamiast alendronianem przez okres 18 i 36 miesięcy, należy spodziewać się 1 dodatkowego epizodu wystąpienia bezsenności.

Biorąc pod uwagę wysokie górne granice przedziałów ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej otrzymanych wyników.

Dodatkowo po 36 msc. leczenia obliczone wartości ilorazu szans dla duszności oraz infekcji wirusowych wynoszą odpowiednio: 2,80 (95% CI: 1,01; 8,90) oraz 7,53 (95% CI: 1,29; 43,83) i są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szanse wystąpienia po 36 msc. leczenia analizowanych punktów końcowych w grupie teryparatydu są odpowiednio 2,80 oraz 7,53 razy większe od tych szans w grupie alendronianu. Parametr NNH w przypadku wystąpienia po 36 msc. leczenia duszności wynosi 22 (95% CI: 11; 191). A zatem lecząc 22 pacjentów teryparatydem zamiast alendronianem przez okres 36 miesięcy, należy spodziewać się 1 dodatkowego epizodu wystąpienia duszności. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

W przypadku wystąpienia zmęczenia, wysypki, infekcji dróg moczowych, grypy, anemii, zapalenia nosogardła, uszkodzenia stawów nie wykazano znamienności statystycznych otrzymanych wyników.



## 8 DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1 Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa teryparatydu podawanego w postaci preparatu Forsteo®, poprzez określenie najczęściej występujących i/lub poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych pojawiających się w długim okresie obserwacji oraz tych, które generują wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Forsteo® w leczeniu pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w populacji kobiet i mężczyzn o wysokim ryzyku złamań.

### 8.2 Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem teryparatydu.

Wybór i zakres działań niepożądanych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami AOTM przedstawiono w oparciu o: informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2], pochodzące ze stron *European Medicines Agency* (<http://www.emea.europa.eu>) [3], *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [4], PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [5, 6], a także informacji pochodzących z internetowych baz danych takich jak: *Double Check MD* ([www.doublecheckmd.com](http://www.doublecheckmd.com)) [7] oraz *RX List – The Internet Drug Index* ([www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)) [8].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).





Mając na uwadze zamieszczone w wytycznych AOTM [1] wskazania dotyczące rozszerzenia kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całkowitej populacji pacjentów, w której dany produkt leczniczy może być zastosowany, podjęto decyzję o włączeniu do niniejszej oceny badań oceniających efektywność kliniczną teryparatydu w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej oraz osteoporozy u mężczyzn.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA), w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2].

### **8.3 Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych**

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa terapii teryparatydem dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teryparatydu w badaniach klinicznych dotyczących leczenia osteoporozy. W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



Tabela 52.

Działania niepożądane uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego FORSTEO® (stan na marzec 2010) [2]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie masy ciała, szmery sercowe, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej			+	
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca		+		
	Tachykardia			+	
<b>Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego</b>	Niedokrwistość		+		
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>	Zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa		+		
	Omdlenia	nie znana			
<b>Zaburzenia ze strony ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika)		+		
<b>Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Duszność		+		
	Rozedma płuc			+	
<b>Zaburzenia ze strony żołądka i jelit</b>	Nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku		+		
	Guzki krwawnicze			+	
<b>Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych</b>	Nietrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie moczu, nagłe parcie na pęcherz			+	
	Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek	nie znana			
<b>Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej</b>	Zwiększona potliwość		+		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i ze strony tkanki łącznej</b>	Ból kończyn	+			
	Kurcze mięśni		+		
	Ból mięśni, ból stawów			+	
	Kurcze lub ból* mięśni pleców	nie znana			
<b>Zaburzenia związane z metabolizmem i odżywianiem</b>	Hipercholesterolemia		+		
	Hiperkalcemia powyżej 2,76 mmol/l, nadmierne stężenie kwasu moczowego			+	



Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania			
	w surowicy krwi				
	Hiperkalcemia powyżej 3,25 mmol/l				+
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Niedociśnienie tętnicze		+		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, łagodne i przemijające objawy w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia		+		
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia			+	
	Możliwe reakcje alergiczne w krótkim czasie po wstrzyknięciu: ostre zaburzenia oddychania (duszność), obrzęk w okolicy ust i twarzy, pokrzywka uogólniona, ból w klatce piersiowej, obrzęki (głównie obwodowe)				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Depresja		+		

\* Silne kurcze lub ból mięśni pleców zgłaszano po upływie kilku minut po wstrzyknięciu leku

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie. Działaniem niepożądanym najczęściej pojawiającym się podczas terapii teryparatydem zgodnie z ChPL był ból kończyn. Często odnotowywano także: kołatanie serca, niedokrwistość, zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), duszność, nietrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie moczu, nagłe parcie na pęcherz, kurcze mięśni, hipercholesterolemia, niedociśnienie tętnicze.

Zgodnie z *European Medicine Agency* [3] do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 pacjenta na 10) związanych z przyjmowaniem teryparatydu zalicza się bóle występujące w kończynach górnych lub dolnych.

Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego Forsteo® [2] oraz w bazie danych *RX List – The Internet Drug Index* ([www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)) [8] do działań niepożądanych zgłoszonych spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono często występujące łagodne i przemijające objawy w miejscu podania leku, w tym: ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd oraz niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia. Wśród rzadziej wymienianych działań niepożądanych wymienia się reakcje alergiczne występujące w krótkim czasie po iniekcji leku takie jak: ostre zaburzenia oddychania (duszność), obrzęk okolicy ust i twarzy, pokrzywka uogólniona, bóle w klatce piersiowej, obrzęki (głównie obwodowe), a także bóle



mięśni, bóle stawów oraz hiperkalcemi powyżej 3,25 mmol/l. Ponadto niezbyt często obserwowano wystąpienie hiperkalcemii powyżej 2,76 mmol/l [8].

Celem ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć ocenę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z badań rejestracyjnych z udziałem pacjentów z osteoporozą postmenopauzalną (Neer 2001) [9, 10] oraz osteoporozą u mężczyzn (Orwoll 2003) [11, 12]. Ponadto w celu poszerzenia oceny interwencji pod kątem bezpieczeństwa przeanalizowano podgrupę pacjentów z dysfunkcją nerek (Miller 2007) [13, 14, 15, 16], metaanalizę (Nevitt 2006) [17, 18, 19, 20, 21] oceniającą najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem teryparatydu jakim jest ból pleców oraz prospektywne badania: EFOS [22, 23, 24], DANCE [25, 26, 27, 28] oraz Arden 2006 [29] i Adachi 2007 [30]. Zamieszczone poniżej doniesienia naukowe dopełniają zatem ocenę bezpieczeństwa o działania niepożądane zaobserwowane w rutynowych warunkach leczenia. Dla pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku poniżej zaprezentowano również wnioski płynące z aktualnych okresowych raportów bezpieczeństwa (PSUR 11, PSUR 12, PSUR 15) obejmujących okres: 27.05.2008–26.05.2009 oraz 27.05.2010–26.11.2010.

## **8.4 Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych prób klinicznych**

### **8.4.1 Osteoporoza postmenopauzalna (Neer 2001)**

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane pochodzące z wieloośrodkowego, randomizowanego (podtyp IIA), podwójnie zaślepionego, pierwotnego badania klinicznego z grupą kontrolną – Neer 2001 (*Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*), w którym porównywano efektywność terapii teryparatydu i placebo w leczeniu osteoporozy w populacji kobiet po menopauzie.

Eksperymentem objęto 1637 kobiet po menopauzie, z których 541 otrzymywało teryparatyd w dawce 20 µg/dzień, 552 kobiet otrzymywało teryparatyd w dawce 40 µg/dzień (nie uwzględniona w dalszej analizie), a 544 chorych przyjmowało placebo. Okres obserwacji przeprowadzonego eksperymentu wynosił 24 miesiące (mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesiące; średni czas podawania teryparatydu wynosił 19 miesięcy). Eksperyment początkowo zaplanowano na okres 36 miesięcy, jednak ze względów bezpieczeństwa – wystąpienie u szczurów Fischera 344 przypadków mięsaka kościopochodnego, decyzją sponsora skrócono czas trwania analizowanej próby klinicznej.



Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek z badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 53.**  
**Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek z badania (Neer 2001)**

Kryteria	Neer 2001 (IIA)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostatnia miesiączka co najmniej 5 lat temu;</li> <li>Co najmniej jedno umiarkowane lub dwa łagodne, bezurazowe złamania kręgowce potwierdzone RTG kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego;</li> <li>Dla kobiet z mniej niż dwoma umiarkowanymi złamaniami kręgowymi – BMD w obrębie kości biodrowej lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa co najmniej 1 SD poniżej średniej wartości u białych kobiet przed menopauzą;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w eksperymencie.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba zaburzająca prawidłowy metabolizm kości i wapnia;</li> <li>Kamica układu moczowego w przebiegu ostatnich 5 lat;</li> <li>Upośledzenie funkcji wątroby;</li> <li>Poziom kreatyniny we krwi powyżej 2 mg/dl (177 μmol/l);</li> <li>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości na 2 do 24 miesięcy przed przystąpieniem do badania (w zależności od leku).</li> </ul>

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentek biorących udział w eksperymencie.

**Tabela 54.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (Neer 2001)\***

Parametr		Neer 2001 (II A)	
		TPT	PL
<b>Liczebność populacji, N</b>		541	544
<b>Średni wiek w latach, (SD)</b>		68,97 (7,02)	69,53 (7,07)
<b>Przedział wiekowy, n (%)</b>	<b>&lt;65</b>	163 (30,0)	136 (25,1)
	<b>65-74</b>	263 (48,3)	279 (51,6)
	<b>≥75</b>	118 (21,7)	126 (23,3)
<b>Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)</b>	<b>Afryka</b>	1 (0,2)	0
	<b>Zachodnia Azja</b>	0	1 (0,2)
	<b>Rasa biała (kaukaska)</b>	538 (98,9)	535 (98,9)
	<b>Wschodnia/ Południowo-wschodnia Azja</b>	3 (0,6)	3 (0,6)
	<b>Latynosi</b>	2 (0,4)	1 (0,2)
	<b>Inne</b>	0	1 (0,2)



Parametr		Neer 2001 (II A)	
		TPT	PL
BMI; kg/m <sup>2</sup>	Średnia (SD)	26,61 (4,77)	26,71 (4,20)
	Brak danych, n	8	11
Lata po przebyciu menopauzy	Średnia (SD)	20,94 (8,50)	21,46 (8,67)
	Brak danych, n	66	62
Ilość wapnia w pożywieniu w g/dzień, średnia (SD)		0,76 (0,44)	0,77 (0,44)
Wcześniejsze stosowanie leków przeciw osteoporozie, n (%)	Nie	463 (85,1)	457 (84,5)
	Tak	81 (14,9)	84 (15,5)
Ilość złamań kręgowych przed przystąpieniem do badania, n (%)	0	54 (10,4)	45 (8,8)
	1	144 (27,8)	159 (31,1)
	2	128 (24,7)	128 (25,0)
	3	75 (14,5)	67 (13,1)
	4	59 (11,4)	49 (9,6)
	5	28 (5,4)	31 (6,1)
	6	13 (2,5)	20 (3,9)
	7	6 (1,2)	7 (1,4)
	8	9 (1,7)	5 (1,0)
	9	1 (0,2)	0
	10	1 (0,2)	1 (0,2)
		Nieokreślona	26

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Zamieszczone w badaniu charakterystyki wyjściowe pacjentek włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych są zbliżone. 98,7% wszystkich kobiet biorących udział w eksperymencie było rasy białej (kaukaskiej), a ponad połowa (51,6%) znajdowała się w przedziale wiekowym 65–74 lat. Około 15% pacjentek w każdej grupie interwencyjnej stosowało wcześniej terapię przeciwko osteoporozie. Kobiety różniły się ilością złamań, które doznały przed przystąpieniem do badania – największy ich odsetek doświadczył jednego albo dwóch urazów, a 2 pacjentki z 1085 doświadczyły co najmniej 10 złamań.

Pacjentki zostały zrandomizowane do trzech grup terapeutycznych: placebo oraz 20 µg lub 40 µg (dawka ta nie będzie tematem dalszej analizy) teryparatydu – ludzkiego rekombinowanego parathormonu (1-34).



Charakterystykę zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**  
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu; TPT vs PL (Neer 2001)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania terapii
Neer 2001 (II A)	TPT	Teryparatyd w dawce 20 µg/dzień w postaci iniekcji podskórnych, wykonywanych samodzielnie.	Mediana czasu podawania leku: 19 miesięcy; Mediana okresu obserwacji: 21 msc
	PL	Samodzielnie wykonywane iniekcje podskórne raz dziennie.	

Przez dwa tygodnie przed randomizacją kobiety codziennie przyjmowały placebo w samodzielnie wykonywanych zastrzykach. Następnie pacjentki losowo przypisane do odpowiednich grup terapeutycznych przyjmowały raz dziennie placebo albo 20 µg teryparatydu w iniekcjach podskórnych. Ponadto, wszystkie pacjentki włączone do badania stosowały codzienną suplementację wapnia w dawce 1000 mg i 400-1200 j.m. witaminy D.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono dla *safety population* tj. wszystkich pacjentek zrandomizowanych do badania, z wykluczeniem osób, które nie otrzymały żadnej dawki leku. Informacje na temat działań niepożądanych stosowanej terapii odnotowywano podczas wizyt kontrolnych. W czasie trwania eksperymentu Neer 2001 nie odnotowano przypadków wystąpienia mięsaka kościopochodnego.

#### 8.4.1.1 Rezygnacje z leczenia ogółem

W badaniu zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentek, które zrezygnowały z udziału w eksperymencie. Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu zamieszczono poniżej.

**Tabela 56**  
Liczba i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem; TPT vs PL (Neer 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Neer 2001 (II A)*	TPT	541	108 (19,7)
	PL	544	97 (17,8)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem była nieznacznie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących teryparatyd (19,7%) w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (17,8%).



### 8.4.1.2 Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych

W publikacji *Neer 2001* przedstawiono także dane odnośnie rezygnacji pacjentek z uczestnictwa w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Dokładne informacje na temat omawianego punktu zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 57**  
Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych; TPT vs PL (*Neer 2001*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<b>Neer 2001</b> (II A)*	TPT	541	35 (6,5)
	PL	544	32 (5,9)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

W analizowanej populacji odsetek pacjentek, które zrezygnowały z terapii z powodu działań niepożądanych był zbliżony (TPT vs PL: 6,5% vs 5,9%). Fakt ten sugeruje podobny profil bezpieczeństwa obu stosowanych terapii.

### 8.4.1.3 Zgony

W publikacji *Neer 2001* zamieszczono dane odnośnie liczby pacjentów, u których w trakcie eksperymentu wystąpił zgon.

Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu końcowego zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 58**  
Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon; TPT vs PL (*Neer 2001*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<b>Neer 2001</b> (II A)*	TPT	541	6 (1,1)
	PL	544	4 (0,7)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Z danych powyżej wynika, iż obie porównywane grupy terapeutyczne (TPT vs PL) miały zbliżony do siebie odsetek pacjentów (1,1% vs 0,7%), u których w okresie obserwacji wystąpił zgon. Zatem można wnioskować, iż stosowanie teryparatydu wśród pacjentek leczonych na osteoporozę postmenopauzalną o ciężkim przebiegu jest terapią bezpieczną.





#### 8.4.1.4 Poważne działania niepożądane

W opisywanym eksperymencie klinicznym przedstawiono dane na temat ilości pacjentek, u których w okresie obserwacji odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 59.**  
Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; TPT vs PL (Neer 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Neer 2001 (II A)*	TPT	541	93 (17,2)
	PL	544	113 (20,8)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Z tabeli powyżej wynika, iż odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane był niższy w grupie teryparatydu (17,2%) w porównaniu do tego odsetka w grupie otrzymującej placebo (20,8%).

Poniżej zaprezentowano także liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane z podziałem na układy ciała.

**Tabela 60**  
Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych w podziale na układy ciała; TPT vs PL (Neer 2001)

Działanie niepożądane	Neer 2001 (II A)*	
	TPT N = 541	PL N = 544
Całe ciało, n (%)	66 (12,2)	64 (11,8)
Układ sercowo-naczyniowy, n (%)	28 (5,2)	24 (4,4)
Układ trawienny, n (%)	11 (2,0)	26 (4,8)
Układ endokrynnny, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)
Układ krwiotwórczy i limfatyczny, n (%)	5 (0,9)	5 (0,9)
Schorzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania, n (%)	2 (0,4)	4 (0,7)
Układ kostno-szkieletowy, n (%)	13 (2,4)	14 (2,6)
Układ nerwowy, n (%)	8 (1,5)	11 (2,0)
Układ oddechowy, n (%)	13 (2,4)	14 (2,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	5 (0,9)	5 (0,9)



Działanie niepożądane	Badanie		Neer 2001 (II A)*	
			TPT N = 541	PL N = 544
	<b>Układ moczowo-płciowy, n (%)</b>		4 (0,7)	16 (2,9)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Dane zamieszczone w powyższej tabeli wskazują, że odsetek pacjentek, u których wystąpiły działania niepożądane był bardzo zbliżony w obydwu porównywanych grupach terapeutycznych. Najczęściej obserwowano zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, które pojawiły się u 5,2% kobiet leczonych teryparatydem i 4,4% przyjmujących placebo. Niższy odsetek pacjentek cierpiało na zaburzenia ze strony układu trawiennego, kostno-szkieletowego oraz oddechowego.

#### 8.4.1.5 Pozostałe działania niepożądane

W analizowanej publikacji *Neer 2001* przedstawiono informacje na temat częstości występowania pozostałych działań niepożądanych określonych jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego umieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 61.**  
Liczba i odsetek pacjentek, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych TEAE; TPT vs PL (Neer 2001)

Działanie niepożądane	Neer 2001 (II A)*	
	TPT N = 541	PL N = 544
<b>Działania niepożądane ogółem, n (%)</b>	447 (82,6)	473 (86,9)
<b>Bóle pleców, n (%)</b>	91 (16,8)	123 (22,6)
<b>Nudności, n (%)</b>	51 (9,4)	41 (7,5)
<b>Bóle głowy, n (%)</b>	44 (8,1)	45 (8,3)
<b>Mrowienie nóg, n (%)</b>	17 (3,1)	6 (1,1)
<b>Torbiel, n (%)</b>	9 (1,7)	5 (0,9)
<b>Omdlenia, n (%)</b>	17 (3,1)	9 (1,7)
<b>Zmiany/zaburzenia w zakresie płytki paznokciowej, n (%)</b>	7 (1,3)	2 (0,4)
<b>Cukrzyca, n (%)</b>	2 (0,4)	8 (1,5)
<b>Krwawienia z nosa, n (%)</b>	4 (0,7)	7 (1,3)
<b>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, n (%)</b>	2 (0,4)	1 (0,2)
<b>Próchnica zębów, n (%)</b>	7 (1,3)	1 (0,2)
<b>Rak piersi, n (%)</b>	1 (0,2)	7 (1,3)
<b>Zespół suchego oka, n (%)</b>	0	3 (0,6)
<b>Rozedma, n (%)</b>	2 (0,4)	0
<b>Hipokaliemia, n (%)</b>	6 (1,1)	1 (0,2)
<b>Nieżłśliwy nowotwór skóry, n (%)</b>	1 (0,2)	1 (0,2)

\*Dane pochodzące z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC*

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane były zbliżone w obu grupach terapeutycznych (TPT vs ALD: 82,6% vs 86,9%). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądaniem był ból pleców, który występował częściej w grupie placebo (22,6%) w porównaniu do grupy otrzymującej teryparatyd (16,8%). Dodatkowo często odnotowano wystąpienie nudności oraz bólu głowy. Pozostałe działania niepożądane występowały rzadko w obu grupach terapeutycznych.



#### 8.4.1.6 Dysfunkcja nerek

W publikacji Miller 2007 określono wpływ działania teryparatydu na gęstość kości i ryzyko złamań u pacjentek z analizowanej próby klinicznej Neer 2001 z osteoporozą i upośledzoną czynnością nerek związaną z wiekiem [tagodne uszkodzenie czynności nerek: wskaźnik nerkowego przesączenia kłębkowego GFR 50–80 ml/min lub średnie – GFR 30–49 ml/min].

Z danych epidemiologicznych wynika, iż u około 85% kobiet z osteoporozą stwierdza się również dysfunkcję nerek w lekkim lub umiarkowanym stopniu (Klawansky 2003). Częstość występowania osteoporozy i uszkodzenia funkcji nerek wzrasta wraz z wiekiem (Looker 1997, Jones 1998). Istotne jest więc określenie bezpieczeństwa stosowania teryparatydu w celu leczenia pacjentek z uszkodzoną czynnością nerek. Wobec powyższych faktów autorzy niniejszej analizy przedstawili wyniki dla tejże grupy pacjentów.

W odniesieniu do gęstości kości i stężenia N-końcowego peptydu dla prokolagenu typu I czynność nerek została określona jako: prawidłowa dla GFR > 80 ml/min, nieznacznie upośledzona dla GFR 50–79 ml/min lub umiarkowanie upośledzona dla GFR < 80 ml/min. Natomiast analizując incydenty złamań określono: prawidłową funkcję nerek dla GFR > 80 ml/min lub upośledzoną dla GFR < 80 ml/min. W porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek, kobiety z upośledzoną czynnością charakteryzowały się: bardziej zaawansowanym wiekiem, niższym wzrostem, niższą masą ciała, wczesną menopauzą, niższą gęstością kości.

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż teryparatyd znacząco zwiększał stężenie N-końcowego peptydu dla prokolagenu I i gęstość kości w każdej z w/w grup "nerkowych". Nie obserwowano zmian w odniesieniu do nasilenia uszkodzenia czynności nerek. Teryparatyd podobnie zmniejszał ryzyko wystąpienia złamań bez względu na to czy nerki były wydolne, czy nie. Występujące powikłania związane ze stosowanym leczeniem i czynnością nerek obserwowano we wszystkich grupach. Nie odnotowano istotnych zmian w średnim GFR podczas podawania teryparatydu. U wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie, bez względu na wydolność nerek obserwowano wzrost stężenia wapnia w surowicy >10,6 mg/dl po podaniu leku, jednak dla dawki 20 mg/dobę nie odnotowano żadnego przypadku znaczącego wzrostu stężenia wapnia w surowicy (>11 mg/dl) w 4-6 godzin po podaniu leku w żadnej z analizowanych grup "nerkowych".

Podczas leczenia teryparatydem obserwowano podwyższone stężenie kwasu moczowego, dotyczyło to szczególnie pacjentek z umiarkowaną dysfunkcją nerek, które otrzymywały teryparatyd w dawce 40 mg/dobę. Nie obserwowano jednak częstszych napadów dny moczowej, bólu stawów lub kamicy nerkowej związanych z leczeniem teryparatydem w odniesieniu do różnej czynności nerek.



Teryparatyd może być, zatem bezpiecznie stosowany u starszych osób z niewydolnością nerek niewielkiego i umiarkowanego stopnia. Powyższa informacja jest szczególnie ważna dla osób starszych, u których istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia czynności nerek.

#### **8.4.2 Osteoporoza u mężczyzn (Orwoll 2003)**

Badanie *Orwoll 2003* stanowiło wieloośrodkową (37 ośrodków), randomizowaną w stosunku 1:1 (schemat wygenerowany komputerowo), podwójnie maskowaną próbą kliniczną z grupą kontrolną. W uwzględnionym badaniu oceniano efektywność kliniczną teryparatydu (w dawce 20 µg/dzień oraz dawce niezgodnej z zarejestrowanym wskazaniem 40 µg/dzień – nieuwzględniona w dalszej analizie) w porównaniu z placebo w leczeniu osteoporozy u mężczyzn.

W analizowanej próbie klinicznej brało udział 437 mężczyzn (średnia wieku 58,7 lat) z osteoporozą powstałą w wyniku niedoczynności gonad (stwierdzoną w przypadku małego porannego stężenia wolnego testosteronu lub zwiększonego stężenia FSH lub LH) lub osteoporozą idiopatyczną. Wszystkim uczestnikom podawano 1000 mg wapnia na dobę oraz co najmniej 400 j.m. witaminy D na dobę.

Eksperyment początkowo został zaplanowany na okres 24 miesięcy, jednak ze względu na wystąpienie u szczerów *Fischera* 344 przypadków mięsaka kościopochodnego, decyzją sponsora skrócono czas trwania analizowanej próby klinicznej. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 11 miesięcy. Do eksperymentu włączono mężczyzn: w wieku 30-85 lat poddanych opiece ambulatoryjnej, bez obecności przewlekłych lub współistniejących chorób innych niż osteoporoza; z BMD równym T-score  $\leq -2,0$  mierzonym dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub nasady dalszej kości biodrowej (szyjka kości biodrowej lub cała kość biodrowa); z normalnym i niskim stężeniem wolnego testosteronu, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów biorących udział w eksperymencie.



**Tabela 62.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (Orwoll 2003)**

Parametr	Orwoll 2003 (II A)		
	TPT	PL	
Liczebność populacji, N	151	147	
Średni wiek w latach, (SD)	59 (13)	59 (13)	
Rasa biała, n (%)	99 (68*)	100 (65,6*)	
Średnia wartość BMI w kg/m <sup>2</sup>	25 (4)	25 (4)	
Średnia wartość przyjmowanego wapnia w g/dzień, (SD)	0,86 (0,57)	0,84 (0,54)	
Liczba pacjentów uzależnionych od palenia papierosów, n (%)	30 (19,9*)	32 (21,8*)	
Nadużywanie alkoholu, n (%)	76 (50,3*)	69 (46,9*)	
Wcześniejsze leczenie osteoporozy, n (%)	15 (9,9*)	12 (8,2*)	
Niskie stężenie wolnego testosteronu we krwi, n (%)	48 (31,8*)	50 (34,0*)	
BMD kręgosłupa w g/cm <sup>2</sup> (SD)	0,89 (0,15)	0,85 (0,14)	
Średni wskaźnik T-score (SD)	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,0 (1,3)	-2,4 (1,2)
	Szyjka kości udowej	-2,6 (0,8)	-2,7 (0,8)
	Kość biodrowa	-1,8 (0,8)	-1,9 (0,8)

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego Orwoll 2003 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego tj. mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań.

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż populacja mężczyzn porównywanych grup terapeutycznych była zbliżona do siebie pod względem zarówno cech demograficznych takich jak: wiek, rasa, a także istotnych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych. Średnia wartość wyjściowa gęstości mineralnej kości tkanki kostnej kręgosłupa wynosiła -2,0 dla grupy teryparatydu oraz -2,4 dla grupy placebo, natomiast BMD szyjki kości udowej było równe -2,6 dla TPT oraz -2,7 dla PL. Zatem charakterystyka wyjściowa porównywanych grup (TPT vs PL) wydaje się być homogenna.

Pacjenci zostali zrandomizowani do trzech grup terapeutycznych: placebo oraz 20 µg lub 40 µg (nieuwzględniona w analizie) teryparatydu – ludzkiego rekombinowanego parathormonu (1-34).



Charakterystykę zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**  
**Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu; TPT vs PL (Orwoll 2003)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania terapii
Orwoll 2003 (II A)	TPT	Teryparatyd w dawce 20 µg/dzień w postaci iniekcji podskórnych, wykonywanych samodzielnie.	Mediana: 11 msc.
	PL	Samodzielnie wykonywane iniekcje podskórne raz dziennie.	

Ponadto, wszyscy pacjenci włączeni do badania stosowali codzienną suplementację wapnia w dawce 1000 mg i 400-1200 j.m witaminy D.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów uczestniczących w badaniu z wykorzystaniem metody LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia przeprowadzona obserwacja).

Informacje na temat działań niepożądanych stosowanej terapii odnotowywano podczas wizyt kontrolnych. W czasie trwania eksperymentu Orwoll 2003 nie odnotowano przypadków wystąpienia mięsaka kościopochodnego.

#### 8.4.2.1 Rezygnacja z leczenia ogółem

W analizowanym badaniu umieszczono dane na temat ilości pacjentów ogółem, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu. Dane zaprezentowano w tabeli.

**Tabela 64.**  
**Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem (Orwoll 2003)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Orwoll 2003 (II A)	TPT	151	28 (18,5)
	PL	147	17 (11,6)

Analizując dane powyżej możemy wnioskować, iż odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem był nieznacznie wyższy w grupie teryparatydu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.



### 8.4.2.2 Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych

W eksperymencie klinicznym *Orwoll 2003* zamieszczono informacje odnośnie liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 65.**  
Liczba i odsetek pacjentów, które zrezygnowały z leczenia z powodu działań niepożądanych (*Orwoll 2003*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)*
<i>Orwoll 2003</i> (II A)	TPT	151	14 (9,3)
	PL	147	7 (4,8)

W grupie teryparatydu, wystąpienie działań niepożądanych stanowiło powód rezygnacji z leczenia w przypadku 9,3% mężczyzn, natomiast w grupie z placebo w przypadku 4,8%.

### 8.4.2.3 Zgony

W publikacji *Orwoll 2003* zamieszczono dane odnośnie liczby pacjentów, u których w trakcie eksperymentu wystąpił zgon.

Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu końcowego zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 66**  
Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon; TPT vs PL (*Orwoll 2003*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Orwoll 2003</i> (II A)	TPT	151	2 (1,3)
	PL	147	0

Z powyższych danych wynika, iż w badaniu *Orwoll 2003* zmarło dwóch pacjentów z grupy teryparatydu. Nie odnotowano przypadków zgonów w grupie kontrolnej. Ważnym jest fakt, iż oba przypadki zgonu w ocenie badaczy nie były związane z przyjmowanym leczeniem. Pierwszym przypadkiem zgonu był mężczyzna uzależniony od palenia papierosów (10 lat w nałogu), który 1 miesiąc po zrandomizowaniu do grupy przyjmującej teryparatyd zachorował na zapalenie płuc, a następnie zdiagnozowano u niego raka płuc. Zgon nastąpił 4 miesiące od włączenia go do badania. Drugi przypadek zgonu wystąpił u mężczyzny, u którego 5 miesięcy od włączenia do badania zdiagnozowano zróżnicowany rak skóry w obrębie szyi.





2 miesiące po leczeniu operacyjnym wskutek ogólnego pogorszenia stanu zdrowia oraz ostrego obrzęku płuc pacjent zmarł.

#### 8.4.2.4 Poważne działania niepożądane

W opisywanym eksperymencie klinicznym przedstawiono dane na temat liczby i odsetka mężczyzn, u których w okresie obserwacji odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 67.

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; TPT vs PL (Orwoll 2003)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Orwoll 2003 (II A)*	TPT	151	15 (9,9)
	PL	147	16 (10,9)

\* Dane z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAJ*

Z tabeli powyżej wynika, iż odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane był nieznacznie niższy w grupie teryparatydu (9,9%) w porównaniu do tego odsetka w grupie otrzymującej placebo (10,9%).

#### 8.4.2.5 Pozostałe działania niepożądane

W analizowanej publikacji Orwoll 2003 przedstawiono informacje na temat częstości występowania pozostałych działań niepożądanych określonych jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.

Autorzy analizowanej próby klinicznej zamieścili także informacje, iż w okresie leczenia zarówno w grupie teryparatydu, jak i w grupie kontrolnej zaistniały po 3 przypadki chorób nowotworowych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła kamica moczowa wynosił 0,7% w grupie placebo oraz 1,3% w grupie teryparatydu.

Szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego umieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 68.

Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych TEAE; TPT vs PL (Orwell 2003)

Działanie niepożądane**	Badanie	Orwell 2003 (II A)*	
		TPT N = 151	PL N = 147
<b>Działania niepożądane ogółem, n (%)</b>		121 (80,1)	112 (76,2)
<b>Ból, n (%)</b>		27 (17,9)	19 (12,9)
<b>Działania niepożądane związane z procedurą chirurgiczną, n (%)</b>		16 (10,6)	19 (12,9)
<b>Zapalenie śluzówki nosa, n (%)</b>		15 (9,9)	14 (9,5)
<b>Ból pleców, n (%)</b>		14 (9,3)	19 (12,9)
<b>Nudności, n (%)</b>		8 (5,3)	5 (3,4)
<b>Astenia, n (%)</b>		12 (7,9)	8 (5,4)
<b>Ból stawów, n (%)</b>		14 (9,3)	9 (6,1)
<b>Objawy grypopodobne, n (%)</b>		9 (6,0)	9 (6,1)
<b>Infekcje, n (%)</b>		11 (7,3)	12 (8,2)
<b>Ból głowy, n (%)</b>		8 (5,3)	6 (4,1)
<b>Przypadkowy uraz, n (%)</b>		9 (6,0)	9 (6,1)
<b>Zapalenie oskrzeli, n (%)</b>		7 (4,6)	7 (4,8)
<b>Kaszel, n (%)</b>		8 (5,3)	8 (5,4)
<b>Zaparcia, n (%)</b>		5 (3,3)	5 (3,4)
<b>Zawroty głowy, n (%)</b>		5 (3,3)	4 (2,7)
<b>Parestezje, n (%)</b>		6 (4,0)	7 (4,8)
<b>Zapalenie nosogardła, n (%)</b>		7 (4,6)	6 (4,1)
<b>Nadciśnienie, n (%)</b>		8 (5,3)	3 (2,0)
<b>Zmiany w stawach, n (%)</b>		6 (4,0)	3 (2,0)
<b>Ból karku, n (%)</b>		5 (3,3)	6 (4,1)
<b>Wybroczyny, n (%)</b>		5 (3,3)	3 (2,0)
<b>Zmiany w zębach, n (%)</b>		4 (2,6)	6 (4,1)
<b>Biegunka, n (%)</b>		3 (2,0)	3 (2,0)
<b>Bezsennność, n (%)</b>		5 (3,3)	4 (2,7)
<b>Zapalenie zatok, n (%)</b>		1 (0,7)	3 (2,0)



Badanie Działanie niepożądane**	Orwell 2003 (II A)*	
	TPT N = 151	PL N = 147
Ból w piersiach, n (%)	4 (2,6)	5 (3,4)
Duszność, n (%)	4 (2,6)	1 (0,7)
Wysypka, n (%)	3 (2,0)	2 (1,4)
Niepokój, n (%)	4 (2,6)	2 (1,4)
Ból kości, n (%)	3 (2,0)	2 (1,4)
Depresja, n (%)	7 (4,6)	1 (0,7)
Gorączka, n (%)	3 (2,0)	3 (2,0)
Ból mięśni, n (%)	4 (2,6)	4 (2,7)
Zaburzenia w zakresie gruczołu krokowego, n (%)	3 (2,0)	3 (2,0)
Ból brzucha, n (%)	4 (2,6)	2 (1,4)
Artryzm, n (%)	3 (2,0)	3 (2,0)
Torbiel, n (%)	1 (0,7)	5 (3,4)
Dyspepsja, n (%)	4 (2,6)	3 (2,0)
Krwotok, n (%)	0	4 (2,7)
Jadłowstręt, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)
Hipercholesterolemia, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)
Obrzęki obwodowe, n (%)	4 (2,6)	3 (2,0)
Zaburzenia w zakresie naczyń obwodowych, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)
Reakcje alergiczne, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)
Zapalenie płuc, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)
Zaburzenia w zakresie ścięgien, n (%)	3 (2,0)	0
Zmiany naczyniowe, n (%)	1 (0,7)	4 (2,7)
Zaburzenia dotyczące oczu, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)
Mrowienie w nogach, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)
Krwotok w miejscu iniekcji, n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)

\*Dane z *Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAJ*;

\*\*Analizowano te działania niepożądane (TEAE), których częstość występowania wyniosła wyniosła  $\geq 2\%$  w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.



Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane TEAE były nieznacznie wyższe w grupie teryparatydu (80,1%) w porównaniu do grupy kontrolnej (76,2%). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był ból, który występował częściej w grupie teryparatydu (17,9%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (12,9%). Dodatkowo często odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z procedurą chirurgiczną, zapalenia śluzówki nosa oraz bólu pleców.

W czasie trwania eksperymentu *Orwoll 2003* nie odnotowano wystąpienia przypadków mięsaka kościopochodnego. Z danych przedstawionych powyżej można wnioskować, iż teryparatydy w leczeniu osteoporozy u mężczyzn jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym.

### 8.4.3 Nevitt 2006

W niniejszej części analizy przedstawiono wyniki oceniające bezpieczeństwo leczenia teryparatydem w populacji kobiet i mężczyzn chorych na osteoporozę. W celu zwiększenia siły dowodów autorzy publikacji *Nevitt 2006* przeprowadzili agregację danych z 4 randomizowanych badań (*Neer 2001*, *Orwoll 2003*, *Body 2002* oraz *Ste-Marie 2006*) celem przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa działań niepożądanych zidentyfikowanych w randomizowanych próbach klinicznych.

Celem przytoczonej metaanalizy była ocena ryzyka najczęściej występującego działania niepożądanego, jakim jest ból pleców u pacjentów przyjmujących teryparatydy. U chorych na osteoporozę ból pleców jest zazwyczaj pierwszym objawem świadczącym o wystąpieniu złamania kręgowego. Z tego też powodu jego wnikliwa ocena jest istotną informacją dla pacjenta otrzymującego terapię związaną z leczeniem osteoporozy.

W metaanalizie *Nevitt 2006* uwzględnione zostały 4 randomizowane badania kliniczne: *Neer 2001*, *Orwoll 2003*, *Body 2002* oraz *Ste-Marie 2006*. Dwie pierwsze próby kliniczne (*Neer 2001*, *Orwoll 2003*) oceniają skuteczność stosowania teryparatydu w porównaniu do placebo w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej (*Neer 2001*) oraz osteoporozy u mężczyzn (*Orwoll 2003*), natomiast dwie ostatnie oceniają efektywność stosowania teryparatydu w porównaniu z aktywnym komparatorem, jakim jest: alendronian w dawce 10 mg/dzień (*Body 2002*) oraz hormonalna terapia zastępcza (*Ste-Marie 2006*). Uwzględniony w metaanalizie okres obserwacji wystąpienia bólu pleców wynosił średnio 30 miesięcy i składał się z: okresu właściwego leczenia oraz okresu *follow-up* zastosowanego w analizowanych próbach klinicznych.

Autorzy analizowanego przeglądu przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie w bazach: Pubmed oraz Medline do 2006 roku w oparciu o słowa kluczowe: *teriparatide*, *PTH 1-34*, *randomized*, *controlled trials*, *osteoporosis*. W wyniku przeszukiwania włączono do analizy 4 w/w



badania. Ocenianą interwencją był teryparatyd podawany w postaci samodzielnych iniekcji podskórnych w dawce 20 µg/dzień oraz 40 µg/dzień, natomiast komparatorem: alendronian w dawce 10 mg/dzień, placebo lub hormonalna terapia zastępcza. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapniem (1000 mg/dzień) i witaminą D (400-1200 j.m/dzień).

Oceniany przez autorów przeglądu *Nevitt 2006* ból pleców był definiowany zgodnie z klasyfikacją działań niepożądanych słownika medycznego MedDRA (*Medical Dictionary for Regular Activities*) stosując strukturę hierarchiczną terminów. Analizowane działanie niepożądane zostało sklasyfikowane według stopnia ciężkości: łagodny (*mild*): brak zmian w codziennej aktywności fizycznej ze sporadycznym użyciem leków przeciwbólowych; umiarkowany (*moderate*): łagodne zakłócenie aktywności życia codziennego z regularnym przyjmowaniem leków przeciwbólowych; ciężkie (*severe*): duże zakłócenia codziennej aktywności z powodu bólu oraz konieczność stosowania dodatkowych leków (terapii) włączając w to hospitalizację pacjenta.

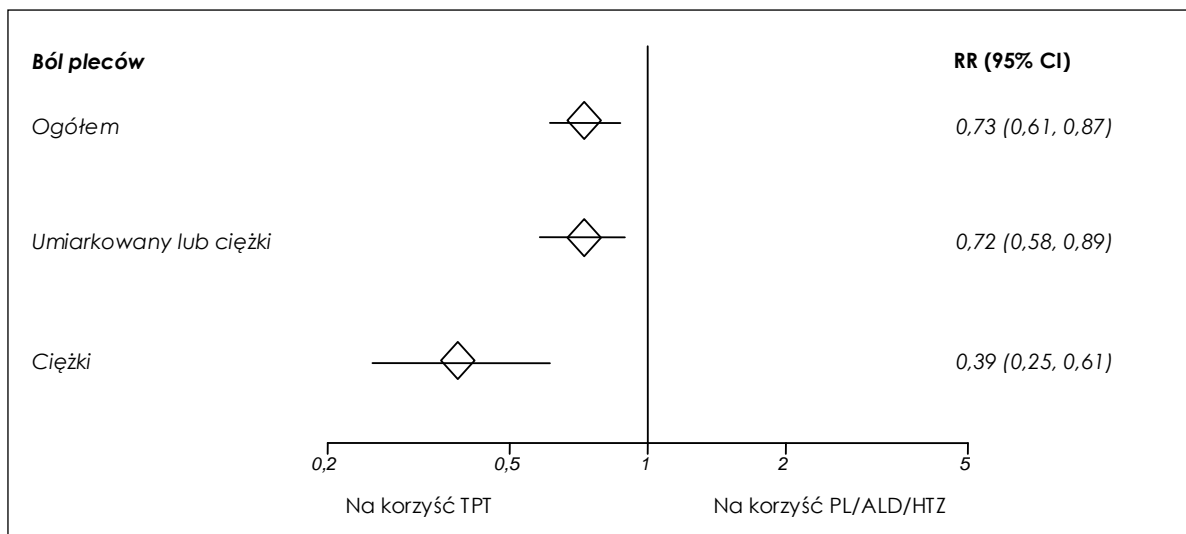
Po okresie leczenia teryparatydem 78% populacji w każdym z włączonych do przeglądu *Nevitt 2006* badań uczestniczyło w wielośrodkowym, wielonarodowościowym badaniu *posttreatment follow-up*. W okresie *follow-up* nie zastosowano maskowania próby; pacjenci leczeni teryparatydem lub interwencją alternatywną mogli otrzymywać inne leczenie. Wizyty kontrolne były przeprowadzone w 18 i 30 miesiącu obserwacji.

Łącznie do metaanalizy włączono 1913 pacjentów. Przeprowadzona agregacja danych oszacowująca względne ryzyko wystąpienia bólu pleców oraz oceniająca heterogeniczność otrzymanych wyników została przeprowadzona w oparciu o wieloczynnikowy model Coxa (*multivariate Cox proportional hazards model*).

Poniżej przedstawiono otrzymane wyniki z agregacji przedstawione w publikacji *Nevit 2006* dla mediany okresu obserwacji równego 30 miesięcy.



**Wykres 1.**  
**Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból pleców – mediana okresu obserwacji 30 miesięcy (Nevitt 2006)**



Agregacja wyników przeprowadzona w przeglądzie systematycznym Nevitt 2006 z pojedynczych badań (Neer 2001, Orwoll 2003, Body 2002 oraz Ste-Marie 2006) wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami pacjentów otrzymującymi teryparatyd w dawkach 20 µg/dzień oraz 40 µg/dzień, a kontrolą (placebo/alendronian/hormonalna terapia zastępcza) w ryzyku wystąpienia bólu pleców ogółem, bólu pleców w stopniu umiarkowanym oraz bólu pleców w stopniu ciężkim. Ryzyko względne wynosi 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87) dla bólu pleców ogółem; 0,72 (95% CI: 0,58; 0,89) dla bólu pleców w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz 0,39 (95% CI: 0,25; 0,61) dla bólu pleców w stopniu ciężkim. A prawdopodobieństwo wystąpienia bólu pleców, bólu pleców w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz bólu pleców w stopniu ciężkim po 30 miesiącach obserwacji w grupie teryparatydu stanowi odpowiednio 73%, 72% oraz 39% 64% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL/ALD/HTZ). Otrzymane wyniki są na korzyść teryparatydu. Przeprowadzone przez autorów przeglądu Nevitt 2006 testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

Równolegle do przeglądu Nevitt 2006 opublikowane zostały także wyniki kolejnej metaanalizy tego samego autora, dotyczące wystąpienia bólu pleców, ale z 5 randomizowanych badań (Neer 2001, Orwoll 2003, Body 2002, McClung 2006 oraz Ste-Marie 2006). Wyniki dla tej metaanalizy uwzględniały okres obserwacji równy okresowi, w którym pacjenci otrzymywali leczenie (mediana wynosiła od 11,5 do 20,1 msc.). W związku z faktem, iż powyższy okres obserwacji był krótszy i nie uwzględniał okresu *follow-up* autorzy raportu przedstawili z niego jedynie końcowe wnioski. Z powyższej agregacji danych wynikało, iż u pacjentów z grupy teryparatydu odnotowano znamienne zmniejszenie się bólu pleców w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, a także bólu pleców występującego w stopniu ciężkim w porównaniu do placebo,



alendronianu i hormonalnej terapii zastępczej. Przeprowadzone przez autorów testy nie wykazały istotnej heterogeniczności wyników.

Wyniki przedstawione w powyższych przeglądach z są ze sobą zbieżne i świadczą o znamiennej redukcji wystąpienia bólu pleców w grupie teryparatydu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w okresie leczenia (20 msc.), jak i okresie obserwacji (30 msc.)

## 8.5 Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniach postmarketingowych

W niniejszej części analizy uwzględniono wyniki badań (obserwacyjnych – EFOS, DANCE, opis przypadków) przeprowadzonych po wprowadzeniu teryparatydu na rynek. Trzeba podkreślić, iż analizowane obserwacje uwzględniały tylko pacjentów, którzy byli leczeni aktywnie, grup kontrolnych nie wyodrębniono. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku badań RCT. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż randomizowanych próbach klinicznych.

Istotnym jest także fakt, iż w przypadku chorób przewlekłych do jakich niewątpliwie należy osteoporoza najważniejszym elementem terapii jest systematyczne stosowanie leku (*compliance*) oraz przestrzeganie zasad leczenia (*adherence*). Niewłaściwe stosowanie się do zaleceń lekarskich (np. przyjmowanie leków nieregularnie) w leczeniu osteoporozy wywołuje zwiększenie liczby powikłań, a w szczególności zwiększa ryzyko wystąpienia złamań kości. Zmniejszenie ryzyka złamań można zatem osiągnąć m.in. poprzez systematyczne stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarskimi przez długi okres czasu (*persistence*), czyli przestrzegając zasady leczenia. Biorąc pod uwagę ciągłość stosowania leków zauważono, iż największy odsetek chorych przerywa terapię w przeciągu 3 pierwszych miesięcy leczenia. Główną przyczyną odstawienia przez pacjentów leku były objawy nietolerancji związane z zastosowanym leczeniem. Dodatkowo istotnym jest fakt, iż właśnie nie stosowanie się do zaleceń lekarskich prowadzi do niepotrzebnego rozwoju działań niepożądanych. Wobec powyższych zasadnym jest włączenie i ocena doniesień naukowych oceniających *compliance*, *persistence*, *adherence* stosowania teryparatydu (Arden 2006 oraz Adachi 2007).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki poszczególnych badań.



## 8.5.1 Badania obserwacyjne

### 8.5.1.1 DANCE (the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study)

Dodatkowo warto w tym miejscu podkreślić, iż zaplanowane jest bardzo duże prospektywne, obserwacyjne badanie DANCE (*the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study*). Obecnie do powyższego eksperymentu klinicznego trwa rekrutacja uczestników (początek rekrutacji – 2003 r.); planowany czas zakończenia rekrutacji 2010 r. W wyniku systematycznego wyszukiwania baz danych odnaleziono 1 publikację: *Silverman 2010* opisującą projekt oraz zalety prowadzonego eksperymentu oraz kilka abstraktów konferencyjnych tj.: *Miller 2006, Taylor 2007, Sebba 2007*.

Autorzy odnalezionych materiałów szacują, iż w powyższej próbie klinicznej zostanie uwzględnionych około 4000 pacjentów z osteoporozą (nieolerujących wcześniejszych terapii lub z nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze terapie) oraz obecnymi złamaniami lub ryzykiem wystąpienia złamań. Powyższy eksperyment oceniać będzie efektywność praktyczną, a także bezpieczeństwo stosowania teryparatydu przez okres 48 miesięcy: 24 miesiące czas leczenia teryparatydem + 24 miesiące okresu obserwacji. Wyniki z powyższego badania niewątpliwie będą jakże istotnym uzupełnieniem danych z randomizowanych prób klinicznych i dadzą pełny obraz populacji pacjentów leczonych teryparatydem w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wyniki charakterystyki wyjściowej oraz wstępne wyniki badania DANCE zostały pokrótce przedstawione w abstraktach *Sebba 2007* oraz *Taylor 2007*. Zgodnie z informacjami zawartymi w abstrakcie *Sebba 2007* do badania DANCE zostało włączonych 4057 pacjentów ze średnią wiekiem 67,9 lat. Większość populacji, bo aż 88,5% była rasy kaukaskiej.

Wstępne wyniki badania DANCE dostępne w abstrakcie *Taylor 2007* mówią, iż z 2474 analizowanych pacjentów, 419 ukończyło 18-24 miesiące terapii teryparatydem. 852 pacjentów zrezygnowało z terapii przed jej zakończeniem, a 1203 pozostało w badaniu. Powody rezygnacji były następujące: decyzja pacjenta - 422 pacjentów (49,5%), decyzja lekarza – 136 pacjentów (16%), poważne działania niepożądane – 57 pacjentów (6,7%), decyzja sponsora – 2 pacjentów (0,2%), inne - 172 (20,2%) oraz brak danych do oceny – 63 pacjentów (7,4%).

Dodatkowo, ocena czasu, w którym terapia jest właściwie prowadzona (*persistence*) została określona dla 12 miesięcy czasu trwania terapii teryparatydem. Model zawarty w badaniu





DANCE szacował, iż poziom *persistence* będzie na poziomie około 70% dla 12-miesięcznej terapii TPT (przedstawiono na populację 2474 chorych).

Dalsza analiza kohorty uwzględnionej w badaniu DANCE może wyjaśnić czynniki wpływające na wysokim poziom *persistence* oraz przedstawia szerzej nowe podejście do optymalizacji wykorzystania TPT w społeczności.

### **8.5.1.2 EFOS (European Forster Observational Study)**

Wyniki obserwacyjnego, prospektywnego badania EFOS (*European Forsteo Observational Study*) zostały zaczerpnięte z 3 publikacji: *Rajzbaum 2008*, *Langdahl 2009* (18 miesięcy) oraz *Fahrtleitner-Pammer 2010* (36 miesięcy). Kohorta objęta obserwacją liczyła 1648 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną leczonych teryparatydem. Rekrutację przeprowadzono w ośmiu państwach europejskich: Austria, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Holandia, Szwecja. Horyzont czasowy obserwacji wynosił 3 lata: 18 miesięcy leczenia pacjentek w praktyce klinicznej oraz 18 miesięcy okresu *follow-up* (*post-treatment follow-up*). Powyższe badanie zostało zaprojektowane pod kątem oceny skuteczności stosowania teryparatydu w praktyce klinicznej mierzonej częstością złamań oraz BMD. Autorzy poddali ocenie także: jakość życia pacjentów, bezpieczeństwo oraz incydenty wystąpienia i nasilenia się u chorych bólu pleców.

Poniżej została przedstawiona charakterystyka wyjściowa uwzględnionych w badaniu EFOS pacjentek.



**Tabela 69.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania EFOS (Rajzbaum 2008)

Parametr	EFOS (IIA)	
	TPT	
Liczebność populacji, N	1645	
Średni wiek w latach, (SD)	71,5 (8,4)	
Rasa kaukaska, n (%)	1428 (86,8)	
Średni czas od momentu wystąpienia menopauzy w latach, (SD)	24,4 (9,1)	
Średnia wartość wskaźnika BMI w kg/m <sup>2</sup> , (SD)	25,2 (4,4)	
BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, średnia (SD)	-3,3 (1,18)	
BMD kości udowej, średnia (SD)	-2,6 (1,04)	
Liczba pacjentów uzależnionych od palenia papierosów, n (%)	210 (12,8)	
Liczba pacjentów leczonych wcześniej z powodu osteoporozy, n (%)	1494 (91,7)	
Osteoporotyczne złamanie kości udowej u matki, n (%)	284 (17,3)	
Liczba pacjentów, którzy w ostatnim roku przed włączeniem do badania doświadczyli upadku, n (%)	Brak	938 (57,0)
	Jeden	311 (18,9)
	Dwa lub więcej	379 (23,0)
Liczba wcześniejszych złamań odnotowanych po 40 roku życia, średnia (SD)	2,9 (2,0)	

W eksperymencie klinicznym EFOS do grupy teryparatydu zostało zakwalifikowanych 1645 kobiet, z czego 86,8% było przedstawicielkami rasy kaukaskiej. Średnia wieku kobiet wynosiła 71,5 lat. Wskaźnik T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa wynosił -3,3 i stanowił o rozwinięciu się u nich ciężkiej osteoporozy. Dodatkowo z danych przedstawionych powyżej możemy wnioskować, iż analizowana populacja była populacją z grupy wysokiego ryzyka złamań.



**Tabela 70**

**Liczba analizowanych pacjentów w określonych okresach obserwacji (Fahrleitner-Pammer 2010)**

Analizowany okres	Okres obserwacji	Liczba utraconych pacjentek (no more date), n	Liczba analizowanych pacjentek, n
<b>Okres włączania pacjentek</b>	-	68	1649
<b>Baseline</b>	<b>Okres leczenia teryparatydem (18 msc.)</b>	-	1581*
<b>3 miesiące</b>		82	1483
<b>6 miesięcy</b>		72	1429
<b>12 miesięcy</b>		84	1340
<b>18 miesięcy</b>		156	1299
<b>24 miesiące</b>		-	181
<b>36 miesięcy</b>	-		1006
<b>6 miesięcy follow-up</b>	<b>Kohorta po leczeniu teryparatydem, n = 909** (discontinued treatment)</b>	97	847
<b>18 miesięcy follow-up</b>			812

\*Całkowita liczba analizowanych w badaniu EFOS pacjentek (*total study cohort*): wszystkie pacjentki, które uczestniczyły w wizycie wyjściowej oraz w co najmniej jednej wizycie po okresie *baseline*;

\*\*Kohorta pacjentek, po leczeniu teryparatydem (*post-teriparatide cohort*): pacjentki, które zrezygnowały z leczenia i uczestniczyły w conajmniej 1 wizycie *follow-up* (*post-treatment follow-up visit*)

Ocena bezpieczeństwa dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy została przedstawiona w publikacji *Langdahl 2009*. W poniższej tabeli zostały przedstawione szczegółowe dane dotyczące częstości oraz powodów rezygnacji pacjentów z badania dla 18-miesięcznego okresu obserwacji.

**Tabela 71**

**Liczba i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia dla 18-miesięcznego okresu obserwacji (Langdahl 2009)**

Powód rezygnacji z badania	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)
<b>Działania niepożądane</b>	<b>18 msc.</b>	<b>TPT</b>	79 (5,8)
<b>Decyzja pacjenta</b>			109 (8,0)
<b>Decyzja lekarza</b>			26 (1,9)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż częstość rezygnacji z badania była stosunkowo niska. Największy odsetek rezygnacji wynoszący 8% był indywidualną decyzją pacjenta.

Częstość występujących działań niepożądanych, które zaobserwowano w 18-miesięcznym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.



Tabela 72

Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla 18-miesięcznego okresu obserwacji (Langdahl 2009)

Działania niepożądane (AEs)	Okres obserwacji	Interwencja	Liczba analizowanych działań niepożądanych, %
<b>AEs spontanicznie zgłoszone przez uczestniczących lekarzy</b>	<b>18 msc.</b>	<b>TPT</b>	365 (100%)
<b>Poważne AEs</b>			135 (37%)
<b>AEs związane z ocenianym lekiem</b>			175 (48,0%)
<b>Zgony</b>			27
<b>Zgony związane z leczeniem</b>			0
<b>Hiperkalcemia</b>			4
<b>Nudności</b>			5,5%
<b>Bóle głowy</b>			4,4%
<b>Zmęczenie</b>			2,7%
<b>Depresja</b>			2,7%

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli świadczą o dobrym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów związanych z leczeniem teryparatydem. Całkowita liczba zgonów była równo 27 (1,6% kohorty pacjentek analizowanych w badaniu EFOS). Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono występowanie nudności (5,5%) oraz bóle głowy (4,4%).

W publikacji *Fahrleitner-Pammer 2010* przedstawione zostały wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla analizowanego okresu *follow-up* u pacjentek, które zrezygnowały z leczenia teryparatydem. W analizowanej kohorcie zaobserwowano 31 działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów raz lub dwa razy. Spośród tych 31 AEs, 22 (71,0%) uznano za poważne, 5 (16,1%) za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem oraz 10 (32,3%) prowadziły do zgonu.

Dodatkowo, w analizowanych publikacjach (*Rajzbaum 2008, Langdahl 2009, Fahrleitner-Pammer 2010*) zostały przedstawione wyniki dla bólu pleców. Ocenę analizowanego punktu końcowego przeprowadzono przy pomocy skali VAS (*Visual Analog Scale Questionnaire*). Intensywność bólu pleców określono od 0 do 100 mm; gdzie 0 – oznaczało brak bólu pleców; 100 – ból pleców o największym nasileniu. Średnia wartość dla bólu pleców dla wszystkich pacjentów w ostatnim miesiącu przed włączeniem do badania wynosiła 57,7 mm (26,6) i istotnie zmniejszyła się do 25,8 mm po 18 miesiącach leczenia teryparatydem ( $p < 0,0001$ ). Intensywność bólu pleców uległa redukcji (zmniejszeniu) przez cały okres leczenia terypara-



tydem: w okresie wyjściowym u 65,8% pacjentek obecny był ból pleców każdego dnia lub prawie każdego dnia, natomiast po 18 miesiącach terapii teryparatydem już jedynie u 29,9%.

Autorzy powyższej próby klinicznej (Langdahl 2009) przedstawili informacje, iż częstość występowania bólu pleców w stopniu umiarkowanym i ciężkim wystąpiła u 89,2% leczonych pacjentek w okresie wyjściowym, natomiast po 18 miesiącach leczenia już tylko u ponad połowy pacjentek (57,2%). Średnia zmiana względem wartości wyjściowych po 18 miesiącach leczenia teryparatydem w skali EQ-VAS wyniosła 13 mm. Największą poprawę odnotowano w skali EQ-5D w 2 domenach: codzienne aktywności (*usual activities*) oraz ból/dyskomfort (*pain/discomfort*). Oceniany ból pleców zmniejszył się w trakcie leczenia teryparatydem i spadek ten utrzymał się po zakończeniu leczenia (36 miesięcy). Skorygowana średnia wartość bólu pleców względem wartości wyjściowych w skali VAS znamienne zmniejszyła się do 26,3 mm po 36 miesiącach obserwacji ( $p < 0,001$ ).

Podsumowując, wyniki obserwacyjnego badania EFOS testowanego w rutynowych warunkach praktyki klinicznej w populacji kobiet z ciężką osteoporozą wykazały, iż stosowanie 18-miesięcznej terapii teryparatydem znamienne redukuje ból pleców. Efekt ten utrzymuje się przez kolejnych 18 miesięcy. Powyższe wyniki wiążą się z klinicznie znaczącą poprawą w jakości życia ocenianych pacjentek (QoL). Należy podkreślić, iż profil bezpieczeństwa ocenianego leku jest dobry.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż ból pleców jest jednym z pierwszym objawów wystąpienia np. złamania kręgu i jest ściśle związany z analizowaną jednostką chorobową. Wyniki uzyskane z badania EFOS są zgodne z informacjami przedstawionymi powyżej w metaanalizie Nevitt 2006, świadczące o tym, iż teryparatyd znamienne redukuje występowanie bólu pleców.

### **8.5.1.3 Arden 2006, Adachi 2007**

We włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badaniach obserwacyjnych: Arden 2006 oraz Adachi 2007 oceniono stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*) oraz czas, w którym terapia jest właściwie prowadzona (*persistence*).

W badaniu obserwacyjnym Arden 2006 oceniono wskaźnik *persistence* u pacjentów, leczonych teryparatydem w postaci iniekcji podskórnych w dawce 20 µg/dzień. Ocena długości leczenia uwzględniła: datę rozpoczęcia leczenia, datę odstawienia leku oraz przyczynę odstawienia leku. Powyższa próba kliniczna jest pierwszym tego typu badaniem od momentu wprowadzenia leku na rynek.



Wskaźnik *persistence* zdefiniowano jako liczbę pacjentów, która kontynuowała rozpoczęte leczenie. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione na okres obserwacji równy 6, 12 oraz 18 miesięcy od momentu wprowadzenia teryparatydu na rynek. Łącznie do analizy włączono 1104 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia dla populacji 1104 pacjentów była równa 252 dni. Średnia wieku uwzględnionych w badaniu chorych wynosiła 73,8 lat, przy czym 91,2% uwzględnionej populacji to kobiety.

W poniższej tabeli zostały przedstawione liczby i odsetki pacjentów, którzy w momencie zakończenia okresu obserwacji w dalszym ciągu byli leczeni teryparatydem lub zrezygnowali z udziału w badaniu z wyszczególnieniem powodów ich rezygnacji.

**Tabela 73**  
**Ocena statusu pacjentów (N = 1104) w momencie zakończenia okresu obserwacji, TPT (Arden 2006)**

Badanie	Status pacjentów oraz powody ich rezygnacji z leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji	n (%)	Mediana czasu do wystąpienia rezygnacji z leczenia lub do zakończenia okresu obserwacji w dniach, IQR
Arden 2006 (II A)	<b>W trakcie terapii</b>	737 (67)	203 (111, 365)
	Terapia przerwana z powodu wystąpienia działań niepożądanych	42 (3,8)	124 (67, 226)
	Terapia zakończona planowo	194 (18)	548 (548, 548)
	Terapia zakończona z powodu zmiany leku	5 (0,5)	253 (206, 385)
	Terapia przerwana z powodu decyzji klinicysty	52 (4,7)	322 (96, 467)
	Terapia przerwana z powodu nie przestrzegania trybu przyjmowania leku ( <i>compliance</i> )	3 (0,3)	230 (202, 245)
	Terapia przerwana z powodu spraw finansowych	19 (1,7)	503 (450, 654)
	Terapia przerwana z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie	7 (0,6)	295 (190, 396)
	Terapia przerwana bez podania przyczyny rezygnacji	4 (0,4)	118 (73, 203)
	Na prośbę pacjenta	41 (3,7)	217 (51, 455)
	<b>SUMA</b>	1104 (100)	263 (126, 476)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż całkowita liczba pacjentów, która obecnie pozostawała w trakcie leczenia teryparatydem w UK była równa 737 (67% populacji włączonej) z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą 203 dni. 173 pacjentów przerwało zaplanowaną terapię z powodu wystąpienia: działań niepożądanych 3,8% (42 pacjentów); zmiany



leku 0,5% (5 pacjentów), decyzji klinicysty 4,7% (52 pacjentów), spraw finansowych 1,7% (19 pacjentów), nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie 0,6% (7 pacjentów), na prośbę pacjenta 3,7% (41 pacjentów) oraz *compliance* 0,3% (3 pacjentów). 194 chorych zakończyło planowo terapię teryparatydem przed analizowanym okresem obserwacji. Częstość rezygnacji pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych była niska. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniu Arden 2006 były nudności, zawroty głowy oraz bóle głowy.

Wyniki, w którym terapia jest właściwie prowadzona (*persistence*) na okres obserwacji wnoszący: 6, 12 i 18 miesięcy przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki dla skumulowanego *persistence* zostały przeprowadzone w oparciu i krzywe przeżycia Kaplana–Meiera.

**Tabela 74**  
Wyniki wskaźnika *persistence* dla okresu obserwacji równego 6, 12 oraz 18, TPT (Arden 2006)

Badanie	Analizowany okres obserwacji	Wyniki <i>persistence</i> w %	Liczba pacjentów pozostająca w terapii, n (%)
Arden 2006 (II A)	6 miesięcy	93	704
	12 miesięcy	87	435
	18 miesięcy	79	237

Na podstawie danych przedstawionych w badaniu Arden 2006 możemy wnioskować, iż czas, w którym terapia teryparatydem w praktyce klinicznej jest właściwie prowadzona znajduje się na wysokim poziomie. Po roku terapii 87% pacjentów nadal była leczona teryparatydem, a po 18 miesiącach odsetek ten spadł zaledwie do 79%. Istotnym wydaje się także fakt, iż po 18 miesiącach obserwacji 43 pacjentów nadal kontynuowała rozpoczęte leczenie teryparatydem.

W przypadku skutecznej terapii alendronianem ścisłe przestrzeganie zasad stosowania, czyli przyjmowanie leku na czczo oraz utrzymanie pozycji pionowej przez 30 minut stwarza duże problemy pacjentom. Szacuje się, że w praktyce klinicznej znaczny odsetek pacjentów (20%) przerywa leczenie, ze względu na trudności w przestrzeganiu zaleceń jak również z uwagi na wystąpienie nietolerancji.

Porównując otrzymane wyniki z danymi dla doustnych bisfosfonianów, gdzie wskaźnik *persistence* dla 12 miesięcy był równy 18,5% dla dawki przyjmowanej codziennie oraz 22,1% dla dawki przyjmowanej raz w tygodniu (Cramer 2005) [31] obserwujemy, iż terapia teryparatydem daje lepsze wyniki w ocenie analizowanego punktu końcowego. Dodatkowo odsetek rezygnacji z powodu działań niepożądanych na niskim poziomie (3,8%) sugeruje, że teryparatyd jest także lekiem dobrze tolerowanym.



Próba kliniczna *Adachi 2007* była wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem typu *open-label*, w której oceniono systematyczne stosowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarskimi, tolerancję na lek oraz przestrzeganie trybu przyjmowania teryparatydu podawanego w postaci iniekcji podskórnych w dawce 20 µg/dzień u pacjentów, u których dotychczasowa terapia (bisfosfonianami) okazała się nieskuteczna, tj. podczas terapii lekami antyresorpcyjnymi wystąpił kolejny epizod złamania. Okres obserwacji w badaniu wynosił 18 miesięcy.

*Compliance* zdefiniowano jako  $\geq 80\%$  codziennych samodzielnych iniekcji liczonych od pierwszej wizyty kontrolnej oraz zgłaszanych przez pacjentów w postaci tzw. *patient self-report*. *Adherence* było zdefiniowane jako przyjęcie  $> 80\%$  iniekcji leku z uwzględnieniem czasu, w którym terapia była prawidłowo prowadzona.

Badaniem objęto 116 pacjentów, 102 kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz 14 mężczyzn (12 pacjentów z osteoporozą idiopatyczną i 2 pacjentów z osteoporozą powstałą w wyniku niedoczynności gonad). Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 68,8 lat. W charakterystyce wyjściowej pacjentów u 73% stwierdzono BMD kręgosłupa  $\leq -2,5$  oraz u 72% złamania powstałe podczas wcześniejszego leczenia osteoporozy. Wcześniejsze złamania kręgowo oraz pozakręgowo odnotowano przynajmniej raz odpowiednio u 75% oraz u 64% pacjentów. Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu osteoporozy, które pacjenci przyjmowali przed włączeniem do badania był wapń lub witamina D (93,1%) oraz bisfosfoniany (88,8%). 109 (94%) pacjentów ukończyło leczenie po 6 miesiącach oraz 108 zostało włączonych do fazy *extension*, która trwała 18 miesięcy.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat omawianego punktu końcowego.

**Tabela 75**  
Wartość parametru *compliance* wyrażona w % dla okresu obserwacji: 3, 6 oraz 18 msc. (*Adachi 2007*)

Badanie	Analizowany okres obserwacji	Wyniki <i>compliance</i> * w %	Liczba pacjentów, n/N
<b>Adachi 2007 (II A)</b>	<b>3miesiące</b>	91	105/116
	<b>6 miesięcy</b>	89	103/116
	<b>18 miesięcy</b>	82	95/116

\* Przyjęcie  $> 80\%$  codziennych iniekcji

Systematyczne stosowanie teryparatydu zgodnie z zaleceniami lekarskimi (*compliance*) odnotowano u 89% pacjentów po 6 miesiącach leczenia i aż u 82% po okresie 18 miesięcy. Otrzymane wyniki wskazują na wysoki *compliance* u pacjentów stosujących ocenianą interwencję. Podobnie wysoką wartość otrzymano dla wskaźnika *adherence* wynoszącego dla





18 miesięcy terapii teryparatydem 84% (dla 98 pacjentów). Niewątpliwym ograniczeniem tego badania i otrzymanych wyników jest fakt, iż informacje o ocenianych parametrach otrzymywano od pacjentów (ocena o niskiej wiarygodności).

Dodatkowo w próbie klinicznej *Adachi 2007* przedstawiono bezpieczeństwo stosowania teryparatydu pomiędzy 6 a 18 miesiącem leczenia. Z 116 pacjentów włączonych do analizowanej próby klinicznej 109 (94%) ukończyło 6 miesięczny okres leczenia, 108 zostało włączonych do 12 miesięcznej fazy *extension*. Z 108 włączonych pacjentów eksperyment ukończyło 98 chorych (84% populacji całkowitej). W okresie 6 miesięcy z udziału w badaniu zrezygnowało zatem 6% pacjentów, a podczas całego okresu obserwacji (18 miesięcy) leczenie przerwało 16% pacjentów.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**

**Działania niepożądane odnotowane pomiędzy 6 a 18 miesiącem leczenia teryparatydem (*Adachi 2007*)**

Badanie Działanie niepożądane	<i>Adachi 2007</i> (II A)*
	TPT N = 108
Bóle pleców, n (%)	5 (4,6)
Nudności, n (%)	3 (2,8)
Zawroty głowy, n (%)	3 (2,8)
Bóle stawów, n (%)	8 (7,4)
Kurcze mięśni (%)	5 (4,6)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (5,6)
Bóle kości, n (%)	5 (4,6)
Upadki, n (%)	3 (2,8)
Zapalenie nosogardła, n (%)	4 (3,7)
Kontuzje, n (%)	3 (2,8)
Zmęczenie, n (%)	3 (2,8)
Zaburzenia szkieletowo-mięśniowe, n (%)	3 (2,8)

Do najczęstszych działań niepożądanych odnotowanych pomiędzy 6 a 18 miesiącem stosowania teryparatydu zaliczono: bóle stawów (7,6%), infekcje górnych dróg oddechowych (5,6%), bóle pleców, kości oraz kurcze mięśniowe (4,6%). W okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia nie odnotowano przypadków zgonów, natomiast w okresie kolejnych 12 miesięcy wy-



stąpił 1 przypadek zgonu związany z ogólnym pogorszeniem się stanu zdrowia pacjenta. Dodatkowo przez okres pierwszych 6 miesięcy u 67% pacjentów (78/116) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane, natomiast w kolejnych 12 miesiącach u 56% chorych (61/108) wystąpił oceniany punkt końcowy. Istotnym jest także fakt, iż po 6 miesiącach leczenia u 6 pacjentów wystąpiło 6 przypadków poważnych działań niepożądanych. Natomiast po 12 miesiącach obserwacji odnotowano 14 przypadków poważnych działań niepożądanych przypadających na 9 pacjentów łącznie z wymienionym wyżej przypadkiem zgonu. W czasie trwania eksperymentu nie odnotowano przypadków wystąpienia hiperkalcemii. Natomiast redukcję w istniejącym u pacjentów bólu pleców zaobserwowano u 8 chorych. Nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z samodzielnym stosowaniem peno do iniekcji teryparatydu czy z leczeniem teryparatydem.

Z powyższych danych można wnioskować, iż terapia teryparatydem w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy jest terapią bezpieczną.

### 8.5.2 Opis przypadków

W związku z faktem, iż wyniki badań przeprowadzonych na szczurach (Vahle 2002, Vahle 2004) [32, 33] wskazują na zwiększoną częstość występowania mięsaka kościopochodnego podczas długotrwałego stosowania teryparatydu, autorzy raportu uznali za zasadne włączenie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa doniesień naukowych traktujących o w/w działaniu niepożądanym.

W badaniach na szczurach wykazano, że teryparatyd powoduje powstawanie mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*), które jest związane z zastosowaną dawką i czasem leczenia. Zostało to zaobserwowane przy stosowaniu dawek 3-60 razy większych niż są stosowane u ludzi (20 µg). Ze względu na fakt, że nie da ustalić czy wyniki badań u szczurów da się odnieść do ludzi, zaleca się żeby teryparatyd był stosowany wyłącznie w przypadkach kiedy korzyść z zastosowanej terapii przewyższa potencjalne jej negatywne konsekwencje.

Bardzo istotną kwestią jest także fakt, iż teryparatyd nie powinien być stosowany u osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju innych chorób kości takich jak: mięsak kościopochodny czy choroba Pageta, a także u pacjentów, których poddano radioterapii układu kostnego.

Od czasu wprowadzenia teryparatydu na rynek stosowanego w postaci podskórnych iniekcji w dawce 20 µg/dzień zgłoszono 1 przypadek mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) u ludzi. Informacje dotyczące powyższej informacji pochodzą z dwóch publikacji: Miller 2008 [34] (badanie wtórne) oraz listu Harper 2007 [35].



Przypadek mięsaka kościopochodnego zdiagnozowano u 70-letniej kobiety. Pacjentka była leczona na osteoporozę z obecnymi złamaniami kręgowymi. Na początku drugiego roku leczenia teryparatydem zdiagnozowano u niej nowotwór z przerzutami, a następnie pacjentka zmarła. Nie wykonano u niej sekcji zwłok i pierwotne miejsce nowotworu nie zostało nigdy zidentyfikowane. Istniały kliniczne przesłanki wystąpienia u chorej złośliwego raka płuc z przerzutami (pacjentka od lat była uzależniona od palenia papierosów). Powyższa diagnoza została poddana weryfikacji patologa, który stwierdził, iż w analizowanym materiale dowodowym można zaobserwować różne typy nowotworu w tym także mięsaka kościopochodnego. W 2006 powtórnie wysłano materiał celem oceny przez eksperta, który stwierdził u pacjentki zmiany patologiczne typu *osteosarcoma*.

Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy terapią teryparatydem a występowaniem u pacjentów mięsaka kościopochodnego nie jest ustalone. Na świecie > 300 000 pacjentów jest leczonych preparatem FORSTEO®. Natomiast częstość występowania mięsaka kościopochodnego na świecie w populacji kobiet i mężczyzn powyżej 60 r.ż. wynosi 1 na 250 000 przypadku na rok. W Polsce co roku odnotowuje się 4 przypadki na milion mięsaka kościopochodnego u ludzi powyżej 50 r.ż. W związku z tym istnieje mała szansa na wykrycie przypadków mięsaka kościopochodnego u pacjentów biorących udział w badaniu lub otrzymujących analizowany lek.

Wykazanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowanym leczeniem a niepożądaną reakcją polekową jest zadaniem bardzo trudnym i najczęściej dopiero zgromadzenie opisów wielu podobnych przypadków potwierdza związek działania niepożądanego z lekiem.

Istotnym jest jednak fakt, iż z informacji przedstawionych w badaniu *B3D-MC-GHBX (Teriparatide Post-Approval Osteosarcoma Surveillance Study)* zawartych w nadesłanym przez firmę Zlecającą piętnastym rejestrze działań niepożądanych (PSUR 15) nie zidentyfikowano przypadków mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) u pacjentów poddanych terapii teryparatydem bez wcześniejszej diagnozy ocenianego schorzenia [6].

### 8.5.3 PSUR 11 i 12

W udostępnionym przez firmę *Eli Lilly* jedenastym (od 2008-05-27 do 2008-26-11) i dwunastym (od 2008-11-27 do 2009-05-26) rejestrze działań niepożądanych (PSUR) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 27 maja 2008 do 26 maja 2009 roku dla preparatu Forsteo® (podawanego w postaci iniekcji podskórnych w udo lub brzuch). Lek jest wskazany w lecze-



niu osteoporozy u kobiet i mężczyzn (osteoporoza postmenopauzalna, osteoporoza u mężczyzn, osteoporoza posterydowa) o podwyższonym ryzyku złamań.

Poniżej przedstawione podstawowe dane dotyczące analizowanych rejestrów.

**Tabela 77.**

**Podstawowe dane dotyczące analizowanych rejestrów działań niepożądanych**

Numer rejestru	Okres analizowanego rejestru	Czas trwania rejestru
<b>PSUR 11</b>	27 maj 2008 – 26 listopad 2008	6 miesięcy
<b>PSUR 12</b>	27 listopad 2008 do 26 maj 2009	6 miesięcy

W analizowanych rejestrach działań niepożądanych zamieszczono informacje odnośnie częstości występowania poważnych lub innych niż poważne działań niepożądanych. Informacje te pochodzą zarówno ze spontanicznych zgłoszeń, badań klinicznych, literatury medycznej jak i ze zgłoszeń autorytetów w służbie zdrowia.

Po raz pierwszy preparat Forsteo® został dopuszczony do obrotu 26 listopada 2002 r. w Stanach Zjednoczonych, powyższą datę uznaje się za datę pierwszej rejestracji leku (*IBD-international birth date*). Aktualnie Forsteo® jest dopuszczony do obrotu w 74 krajach na całym świecie. W dniu 10 czerwca 2003 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu FORSTEO® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej

W analizowanym czasie tj. od 27 maja 2008 r. do 26 maja 2009 ani organ stanowiący ani podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu produktów leczniczych (*MAH – Marketing Authorisation Holder*) nie ograniczył stosowania leku ze względu na bezpieczeństwo.

Lek dostępny jest w postaci bezbarwnego, przezroczystego roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Jednak dawka zawiera 20 µg teryparatydu. Jeden wstrzykiwacz 2,4 ml zawiera 600 µg teryparatydu (co odpowiada 250 µg/ml). Preparat Forsteo® jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 3 wstrzykiwacze. Jeden wstrzykiwacz zawiera 28 dawek po 20 µg każda (w 80 µl).

Na podstawie danych o łącznej sprzedaży i dystrybucji preparatu Forsteo® ilość pacjentów, którzy stosowali oceniany lek do kwietnia 2009 roku została oszacowana na 747 000 (sprzedaż postmarketingowa) + 19 400 (badania kliniczne).

W czasie obejmującym okres analizowanego raportu PSUR (PSUR 11 i PSUR 12) całkowita liczba *case reports* potwierdzona przez autorytetów w służbie zdrowia (HCP) wynosiła 2383. Spośród tych 2383 nadesłanych zgłoszeń opisów przypadków, 2107 zostało ocenionych przez



HCP jako *related reports*. Natomiast łącznie w rejestrach PSUR od 1 do 12 dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu odnotowano 11 041 *related case reports* potwierdzonych przez HCP.

Szczegółowe informacje o liczbie zgłoszeń *case reports* nadesłanych do MAH (*Marketing Authorization Holder*) w okresie od 27.05.2008 r. – 26.05.2009 r. przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 78.**

**Liczba otrzymanych zgłoszeń (*individual case reports*) dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu (27 maj 2008 – 26 maj 2009)**

PSUR	Spontaniczne zgłoszenia			Badania kliniczne	Badania postmarketingowe	Suma
	HCP	Literatura medyczna	RA			
PSUR 11	1171	16	24	3	4	1218
PSUR 12	1009	0	8	1	3	1021
<b>Suma łączna</b>	<b>2180</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2239</b>

HCP – profesjonalści służby zdrowia (*healthcare professional*);

RA – organ stanowiący (*regulatory authority*).

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące poważnych oraz innych niż poważne działań niepożądanych potwierdzonych medycznie. W omawianym raporcie PSUR podzielono działania niepożądane sklasyfikowane zgonie z systemem SOC (*System Organ Class*) pod kątem źródła informacji (spontaniczne zgłoszenia, badania kliniczne, literatura medyczna, organ stanowiący, badania postmarketingowe).

**Tabela 1.**

**Potwierdzone medycznie działania niepożądane pogrupowane według częstotliwości występowania zgodnie z klasyfikacją *System Organ Class* (27 maj 2008 r. – 26 maj 2009 r.)**

<i>System Organ Class</i> (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe		Badania kliniczne	Suma, n (%)
	Poważne	Inne niż poważne		
Krew i układ limfatyczny	17	25	0	42 (0,8)
Choroby serca	107	76	0	183 (3,5)
Wrodzone i rodzinne zaburzenia genetyczne	1	1	0	2 (<0,1)
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	8	35	0	43 (0,8)



System Organ Class (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe		Badania kliniczne	Suma, n (%)
	Poważne	Inne niż poważne	Poważne	Poważne i inne niż poważne
Zaburzenia endokrynologiczne	5	8	0	13 (0,2)
Zaburzenia okulistyczne	7	64	0	71 (1,4)
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	90	466	0	556 (10,7)
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji	98	720	0	818 (15,8)
Zaburzenia wątrobowe	9	6	0	15 (0,3)
Zaburzenia immunologiczne	9	20	0	29 (
Infekcje i zakażenia	81	64	1	146
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	217	189	1	407
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	37	395	0	432
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	49	116	0	165
Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej	56	687	0	743
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyluczając torbiele i polipy)	89	10	1	100
Zaburzenia związane z układem nerwowym	111	436	0	547
Zaburzenia psychiczne	25	173	0	198
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	17	52	0	69
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	1	19	0	20
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony śródpiersia i klatki piersiowej	64	86	0	150
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	6	233	0	239



System Organ Class (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe		Badania kliniczne	Suma, n (%)
	Poważne	Inne niż poważne	Poważne	Poważne i inne niż poważne
Chirurgiczne i medyczne procedury	58	15	0	73
Zaburzenia naczyniowe	41	73	0	114
SUMA	1204	3979	3	5186

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż łączna liczba działań niepożądanych zaobserwowanych podczas roku leczenia teryparatydem (okres od 27 maja 2008r. do 26 maja 2009r.) wyniosła 5186. Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z miejscem iniekcji (15,8%), zaburzeń ze strony układu ruchu i tkanki łącznej (14,3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (10,7%) oraz zaburzeń ze strony układu nerwowego (10,5%).

W czasie trwania analizowanego rejestru działań niepożądanych zostały zakończone prace nad następującymi przeglądami: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (*Supraventricular Arrhythmias*), incydenty naczyniowo-mózgowe (*Cerebrovascular*), dolne drogi oddechowe (*Lower Respiratory Tract*) oraz infekcje płuc (*Lung Infections*). Przeglądy dotyczące powyższych zagadnień nie ujawniły logicznych, klinicznych dowodów, popierających związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy leczeniem teryparatydem, a wystąpieniem powyższych działań niepożądanych.

W dalszym ciągu będą prowadzone prace nad bezpieczeństwem stosowania teryparatydu, zwłaszcza pod kątem wystąpienia mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*).

Na podstawie dwóch ostatnich udostępnionych Okresowych Raportów Bezpieczeństwa można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych zdarzeń w porównaniu do danych zawartych we wcześniejszych raportach nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego stosowania produktu leczniczego o nazwie Forsteo®. Autorzy bieżących raportów PSUR (PSUR 11 i PSUR 12) nie zidentyfikowali żadnych nowych zagadnień z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkuszy CCDS (*Company Core Data Sheet*).



#### 8.5.4 PSUR 15

W udostępnionym przez firmę *Eli Lilly* aktualnym, piętnastym rejestrze działań niepożądanych (PSUR 15) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 27 maja 2010 do 26 maja 2010 roku dla preparatu Forsteo® (podawanego w postaci iniekcji podskórnych w udo lub brzuch). Lek jest wskazany w leczeniu osteoporozy u kobiet i mężczyzn (osteoporoza postmenopauzalna, osteoporoza u mężczyzn, osteoporoza posterydowa) o podwyższonym ryzyku złamań.

Aktualnie preparat Forsteo® jest dopuszczony do obrotu w 86 krajach na całym świecie, a sprzedawany już w ponad 70 krajach. Na podstawie danych o łącznej sprzedaży i dystrybucji preparatu Forsteo® ilość pacjentów, którzy stosowali oceniany lek od listopada 2002 r. (daty dopuszczenia do obrotu) do listopada 2010 roku została oszacowana na 906 000 (Stany Zjednoczone: 596 000; Europa: 263 000; pozostałe kraje: 47 000).

W okresie analizowanego PSUR 15 odnotowano 1 etykietowane działanie związane z bezpieczeństwem stosowanego leku (*labelling action relevant to safety*). Istotnym jest jednak fakt, iż dnia 16 listopada 2010 r. organ MHRA (*the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) Wielkiej Brytanii wskazuje, że czarny symbol trójkąta może zostać usunięty z wszystkich preparatów Forsteo®. Symbol czarnego trójkąta umieszczony na produktach leczniczych oznacza w Wielkiej Brytanii, że produkt jest w ramach intensywnego nadzoru dotyczącego bezpieczeństwa celem natychmiastowego raportowania działań niepożądanych.

Poniżej przedstawione podstawowe dane dotyczące analizowanego rejestru.

**Tabela 79.**

**Podstawowe dane dotyczące analizowanych rejestrów działań niepożądanych**

Numer rejestru	Okres analizowanego rejestru	Czas trwania rejestru
PSUR 15	27 maj 2010 – 26 listopad 2010	6 miesięcy

W analizowanym rejestrze działań niepożądanych zamieszczono informacje odnośnie częstości występowania poważnych lub innych niż poważne działań niepożądanych, ujętych lub nie ujętych w karcie charakterystyki leku (*listed/ unlisted*). Informacje te pochodzą zarówno ze spontanicznych zgłoszeń, literatury medycznej jak i ze zgłoszeń autorytetów w służbie zdrowia (brak zgłoszeń z badań klinicznych).





W czasie obejmującym okres analizowanego raportu PSUR 15 całkowita liczba zgłoszeń (cases) potwierdzona przez autorytetów w służbie zdrowia (HCP) wynosiła 4775. Otrzymane zgłoszenia zostały nadesłane z 43 krajów. Spośród 10 980 odnotowanych działań niepożądanych (*adverse drug reaction*): 1743 zostało ocenione jako poważne (1697 *unlisted* i 46 *listed*) oraz 9237 jako inne niż poważne (8291 *unlisted* i 946 *listed*). Natomiast łącznie w rejestrach PSUR od 1 do 15 dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu odnotowano 23 223 *related case reports* potwierdzonych przez HCP.

Szczegółowe informacje o liczbie zgłoszeń *case reports* nadesłanych do MAH (*Marketing Authorization Holder*) w okresie od 27.05.2010 r. – 26.11.2010 r. przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 80.**

**Liczba nadesłanych zgłoszeń potwierdzonych przez HCP dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu (27.05.2010 – 26.11.2010)**

PSUR	Spontaniczne zgłoszenia	Organ stanowiący (RA)	Literatura medyczna	Suma
<b>PSUR 15</b>	4743	10	22	<b>4775</b>

HCP – profesjonalści służby zdrowia (*healthcare professional*);

RA – organ stanowiący (*regulatory authority*).

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące poważnych oraz innych niż poważne działań niepożądanych potwierdzonych medycznie. Dodatkowo, poddano ocenie liczbę zgłoszeń zakończonych zgonem. W omawianym raporcie PSUR analizowane działania niepożądane sklasyfikowano zgonie z systemem SOC (*System Organ Class*) pod kątem źródła informacji potwierdzone przez profesjonalistów służby zdrowia (HCP, *healthcare professional*).

**Tabela 1.**

**Potwierdzone medycznie działania niepożądane pogrupowane według częstotliwości występowania zgodnie z klasyfikacją *System Organ Class* (27.05.2010 – 26.11.2010)**

<i>System Organ Class</i> (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe			Suma, n (%)
	Zgony ( <i>fatal cases</i> )	Poważne ( <i>serious cases</i> )	Inne niż poważne ( <i>non-serious cases</i> )	Poważne i inne niż poważne
<b>Krew i układ limfatyczny</b>	0	4	22	26 (0,5)
<b>Choroby serca</b>	11	74	61	135 (2,8)
<b>Wrodzone i rodzinne zaburzenia genetyczne</b>	1	1	1	2 (0,0)
<b>Zaburzenia ze strony ucha i błędnika</b>	0	2	34	36 (0,8)



System Organ Class (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe			Suma, n (%)
	Zgony (fatal cases)	Poważne (serious cases)	Inne niż poważne (non-serious cases)	Poważne i inne niż poważne
Zaburzenia endokrynologiczne	0	3	4	7 (0,1)
Zaburzenia okulistyczne	0	10	36	46 (1,0)
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	1	60	382	442 (9,3)
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji	56	91	832	923 (19,3)
Zaburzenia wątrobowe	3	14	4	18 (0,4)
Zaburzenia immunologiczne	0	3	10	13 (0,3)
Infekcje i zakażenia	7	81	65	146 (3,1)
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	3	167	228	395 (8,3)
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	1	30	337	367 (7,7)
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	0	17	92	109 (2,3)
Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej	0	45	656	701 (14,7)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyluczając torbiele i polipy)	4	86	0	86 (1,8)
Zaburzenia związane z układem nerwowym	4	83	457	540 (11,3)
Zaburzenia psychiczne	0	10	109	119 (2,5)
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	1	21	81	102 (2,1)
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	0	4	24	28 (0,6)
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony śródpiersia i klatki piersiowej	9	53	57	110 (2,3)
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	0	5	214	219 (4,6)



System Organ Class (SOC)	Spontaniczne zgłoszenia/ Literatura medyczna/ Organy stanowiące/ Badania postmarketingowe			Suma, n (%)
	Zgony (fatal cases)	Poważne (serious cases)	Inne niż poważne (non-serious cases)	Poważne i inne niż poważne
Okoliczności społeczne	1	2	0	2 (0,0)
Chirurgiczne i medyczne procedury	0	70	7	77 (1,6)
Zaburzenia naczyniowe	1	40	86	126 (2,6)
<b>SUMA</b>	<b>103</b>	<b>976</b>	<b>3799</b>	<b>4775</b>

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż łączna liczba działań niepożądanych potwierdzona przez czas 6-miesiący leczenia teryparatydem (okres od 27 maja 2010r. do 26 listopada 2010r.) wyniosła 4775 (wszystkie ze zgłoszeń spontanicznych; brak zgłoszeń z prób klinicznych). Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył w dalszym ciągu zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z miejscem iniekcji (19,3%), zaburzeń ze strony układu ruchu i tkanki łącznej (14,7%), zaburzeń ze strony układu nerwowego (11,3%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,3%). Łączna liczba odnotowywanych zgłoszeń zakończonych zgonem wyniosła 103 przypadki.

Dodatkowo z informacji przedstawionych w PSUR 15 nie zidentyfikowano przypadków mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) u pacjentów poddanych terapii teryparatydem.

W dalszym ciągu będą prowadzone prace nad bezpieczeństwem stosowania teryparatydu, zwłaszcza pod kątem wystąpienia mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*).

Na podstawie ostatniego udostępnionego Okresowego Raportu dotyczącego Bezpieczeństwa można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych zdarzeń w porównaniu do danych zawartych we wcześniejszych raportach nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego stosowania produktu leczniczego o nazwie Forsteo®. Autorzy bieżącego raportu PSUR 15 nie zidentyfikowali żadnych nowych zagadnień z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkuszy CCDS (*Company Core Data Sheet*).



## 9 PODSUMOWANIE

### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem złamań**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia (Saag 2007/2009). Badanie to bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka złamań.

W analizie uwzględnione zostały wyniki dla 428 pacjentów: 214 w grupie teryparatydu oraz 214 w grupie

alendronianu. Zaprezentowane w powyższym eksperymencie wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 18 (publikacja Saag 2007) i 36 miesięcy (publikacja Saag 2009).

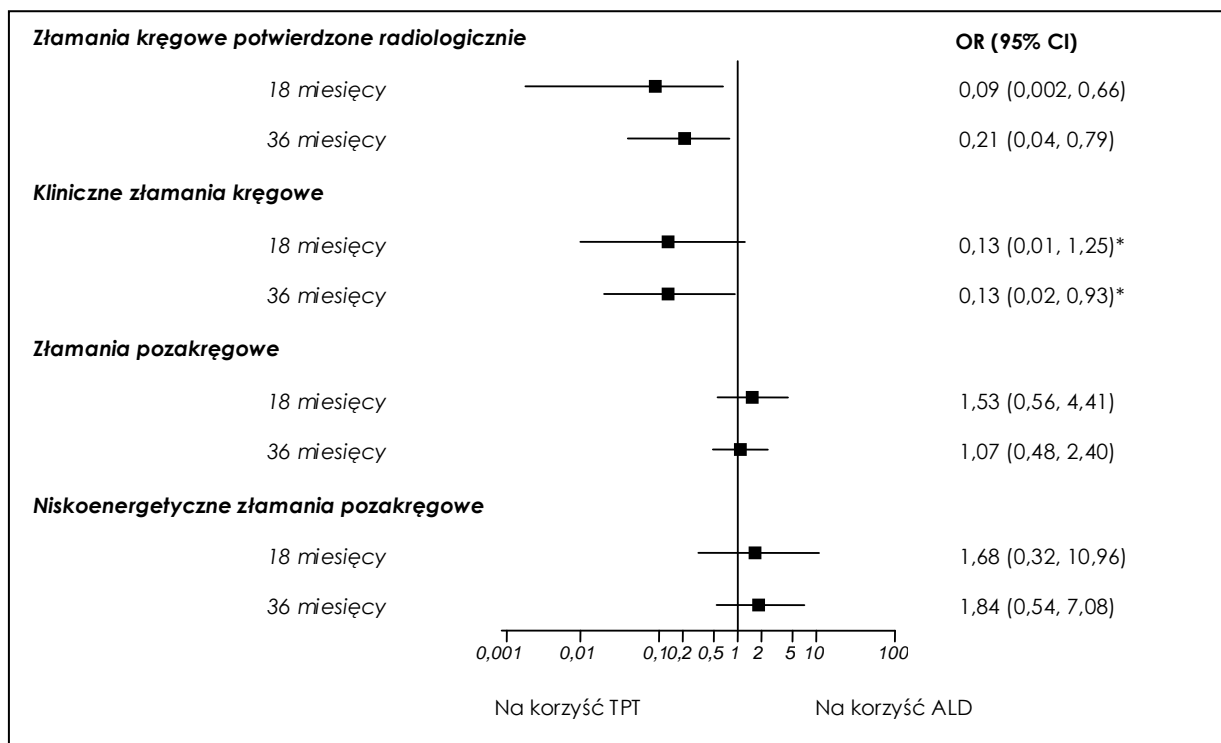
Zastosowano następujący schemat terapeutyczny:

- Teryparatyd (TPT): podawany w postaci podskórnych iniekcji w dawce 20 µg/dzień;
- Alendronian (ALD): podawany doustnie w dawce 10 mg/dzień w postaci tabletek.

### **Skuteczność kliniczna**

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, iż terapia teryparatydem przez oba analizowane okresy obserwacji (18 i 36 miesięcy) znamienne obniża ryzyko wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego po 18 i 36 miesiącach leczenia jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi odpowiednio 9% oraz 21% analogicznej szansy w grupie alendronianu.

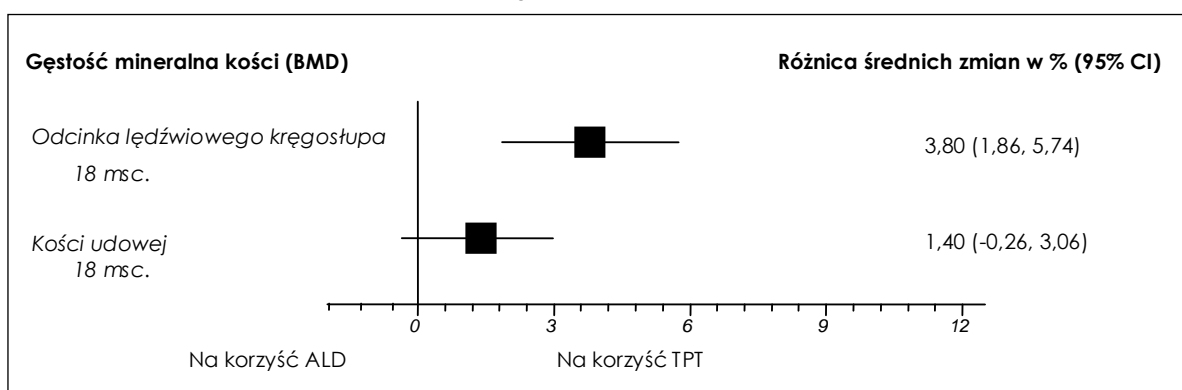
W toku analizy wykazano także, iż po 36 miesiącach leczenia szansa wystąpienia złamań kręgowych stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu. Przedstawione powyżej wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku pozostałych ocenianych złamań tj.: złamań pozakręgowych oraz niskoenergetycznych złamań pozakręgowych nie wykazano różnic znamienych statystycznie.



\* Obliczone metodą Peto

Dodatkowo przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść teryparatydu w ocenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 18 msc. obserwacji. Zastosowanie teryparatydu podczas półtorarocznej kuracji istotnie (o 7,2%) zwiększyło gęstość mineralną tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu z alendronianem (3,4%). W okresie pomiędzy 18. a 36. miesiącem leczenia teryparatydem gęstość

mineralną tkanki kostnej w odc. lędźwiowym istotnie zwiększyła o 3,8% w grupie TPT oraz o 1,9% w grupie ALD. Podobną sytuację obserwujemy w ocenie BMD kości biodrowej, gdzie po 18. i 36. msc. leczenia BMD w grupie teryparatydu zwiększyło się odpowiednio o 3,6% oraz 5,2% w porównaniu z grupą alendronianu, w którym wzrosło odpowiednio o 2,2% i 2,7%. Szczegółowe dane zostały przedstawione wykresie typu forest-plot.

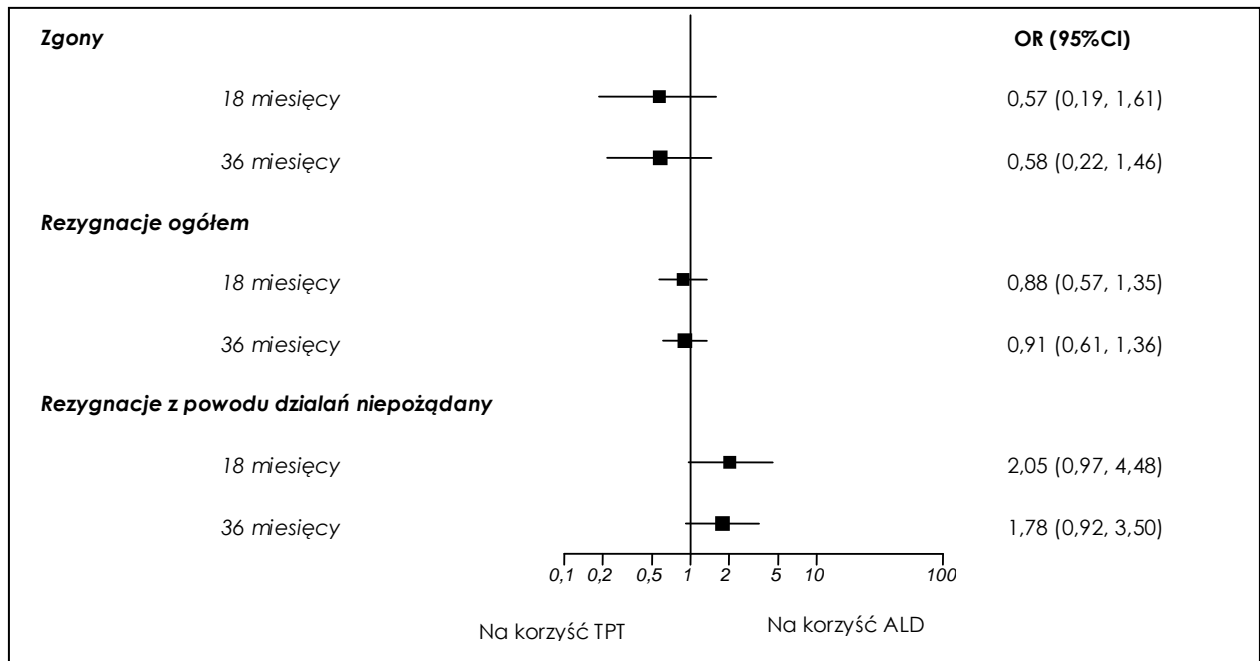


## Bezpieczeństwo

### Zgony, rezygnacje z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż teryparatyd po 18 i 36 miesiącach leczenia cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy TPT a ALD

w wystąpieniu przypadków zgonów, rezygnacji z leczenia ogółem oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

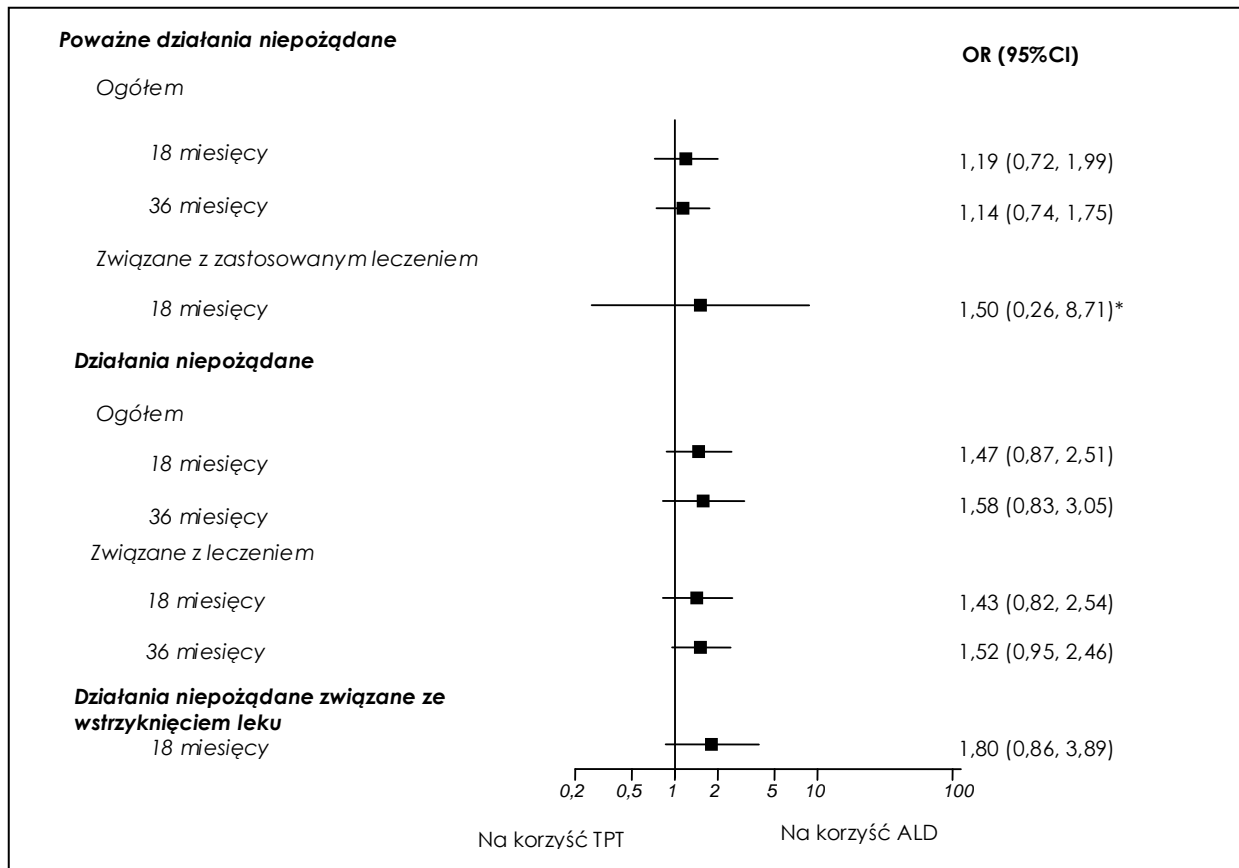


#### **Poważne działania niepożądane, działania niepożądane ogółem oraz związane ze wstrzyknięciem leku**

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych po 18 i 36 msc. leczenia nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w szansie wystąpienia poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych (zarówno ogółem jak i związanych z zastosowanym leczeniem) oraz działań niepożądanych związanych z wstrzyknięciem leku. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazano by pomiędzy ramionami terapeutycznymi zachodziły różnice znamienne

statystycznie.

Zatem przeprowadzona analiza statystyczna pozwala wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa stosowania teryparatydu w porównaniu do grupy kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

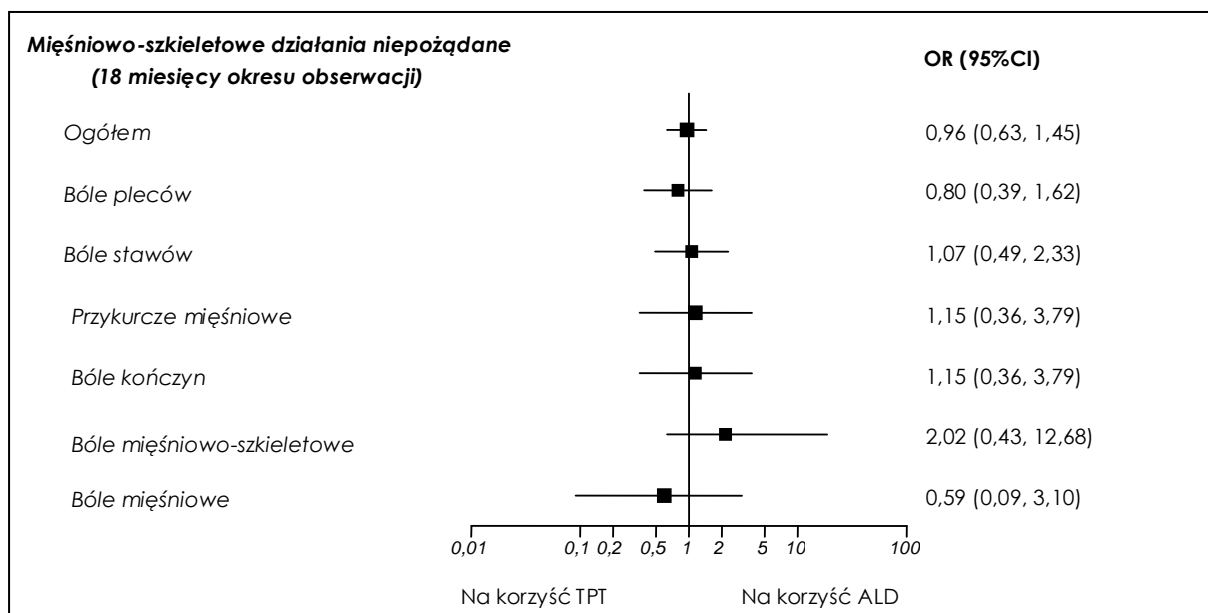
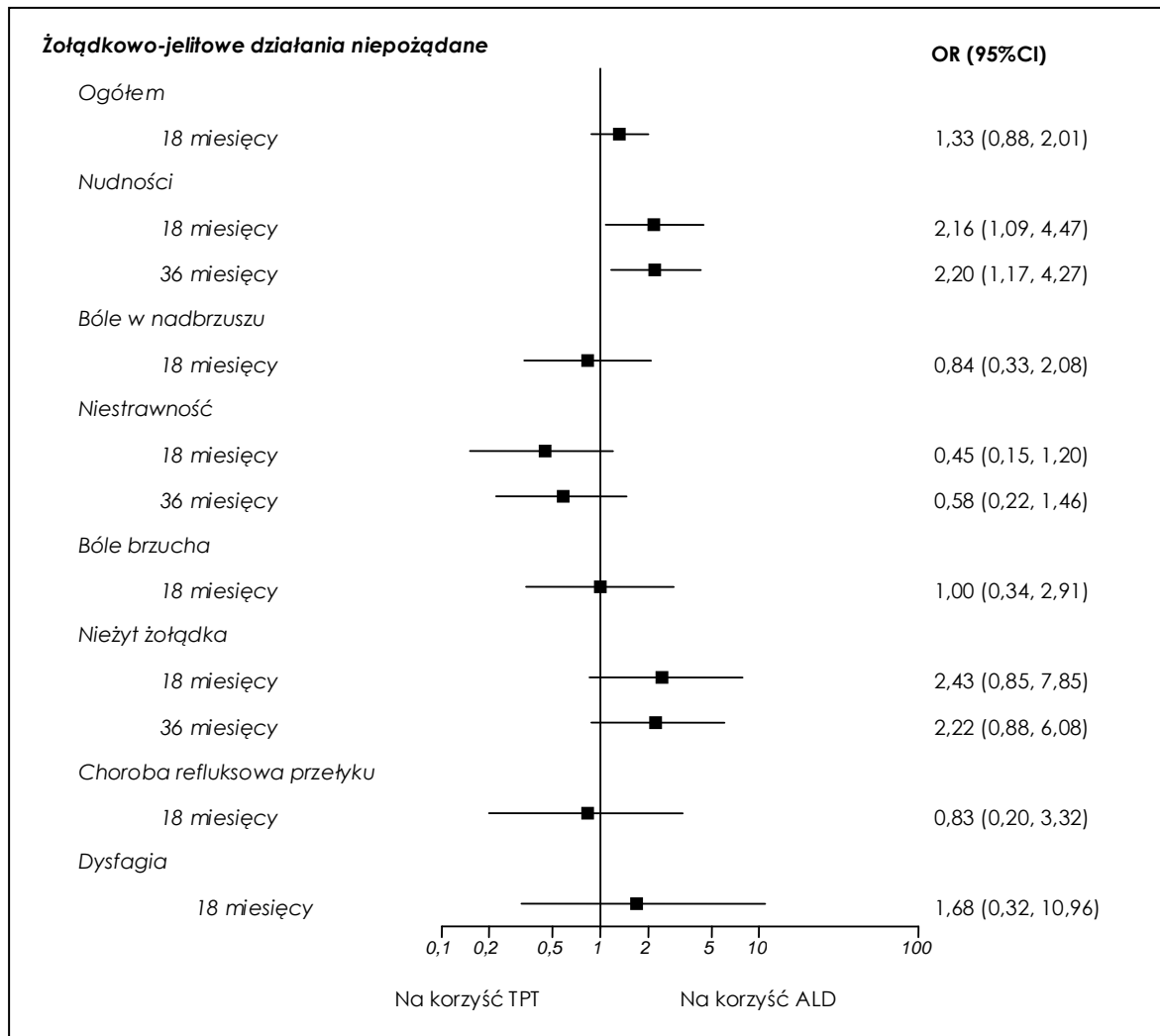


\*Obliczone metodą Peto

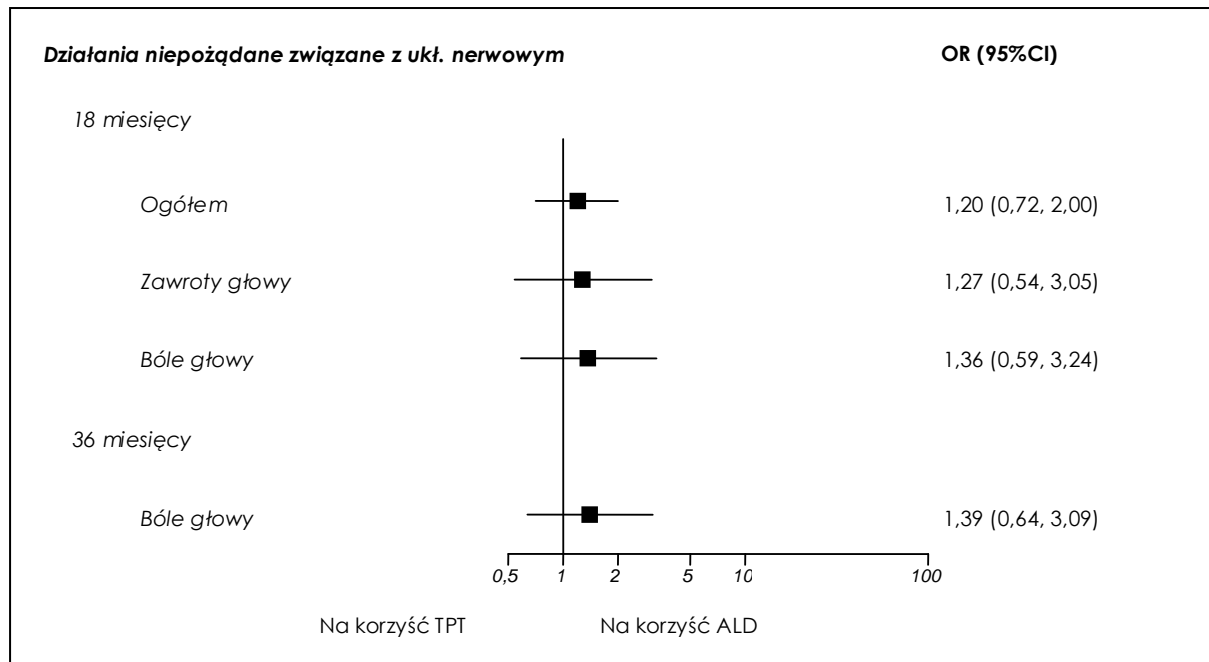
### **Działania niepożądane (żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-szkieletowe) oraz działania niepożądane związane z układem nerwowym**

Na podstawie wykonanej analizy statystycznej można wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych grup (TPT vs ALD) w okresie obserwacji wynoszącym 18 i 36 miesięcy. Opierając się na wykonanych analizach nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w szansie wystąpienia mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych (18 msc.) oraz

związanych z układem nerwowym (18 msc. oraz ból głowy dla 36 msc.). Jedyne szansa wystąpienia po 18 i 36 msc. nudności była ponad dwukrotnie większa w grupie TPT w porównaniu do tych szans w grupie ALD. Dokładne dane zestawiono poniżej.





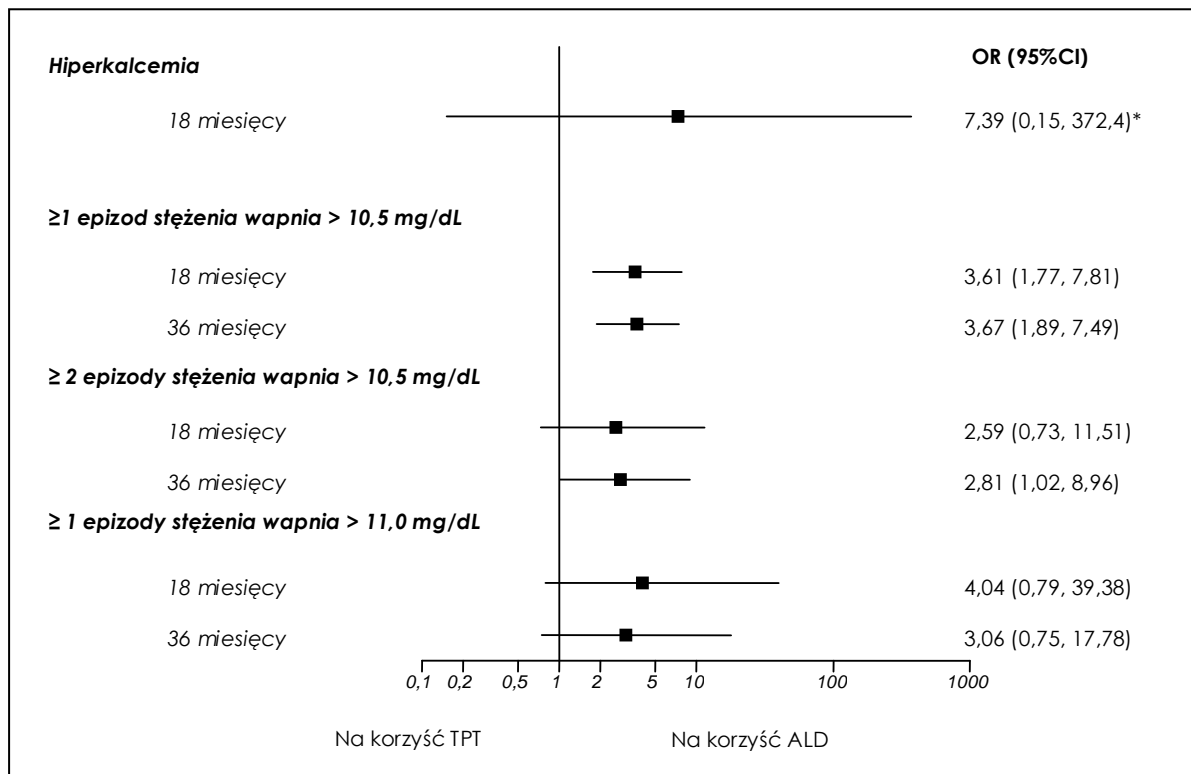


#### Działania niepożądane związane z układem moczowym, hiperkalcemia oraz pozostałe działania niepożądane

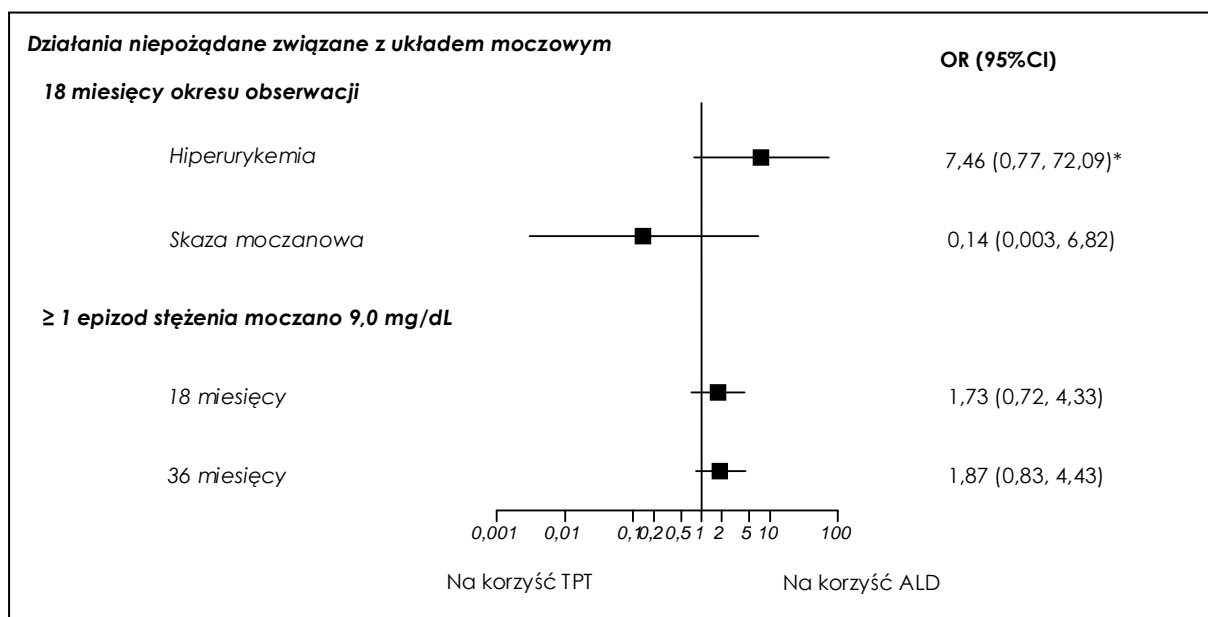
Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść komparatora w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. leczenia  $\geq 1$  epizodu stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL oraz po 36 msc.  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dL.

Także szansa wystąpienia bezsenności po 18 i 36 msc. leczenia była statystycznie większa w grupie TPT w porównaniu z ALD. Dodatkowo szansa wystąpienia duszności oraz infekcji wirusowych istotnie częściej występowała w grupie z ocenianą interwencją w porównaniu do grupy kontrolnej. Ważnym jest jednak fakt, iż powyższe wyniki nie wykazały znamienności klinicznej (wysoka górna granica przedziału ufności parametrów NNH). Jedynie szansa wystąpienia spadku masy ciała stanowiła 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu. Wynik był znamienny statycznie na korzyść teryparatydu.

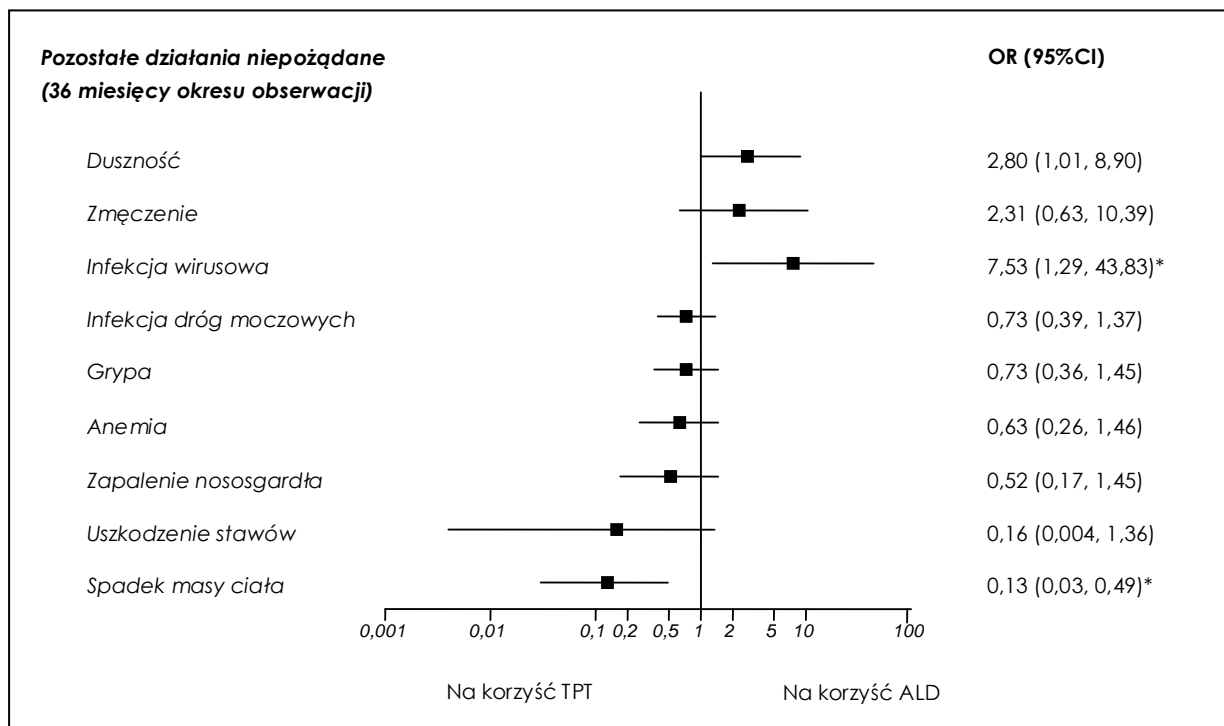
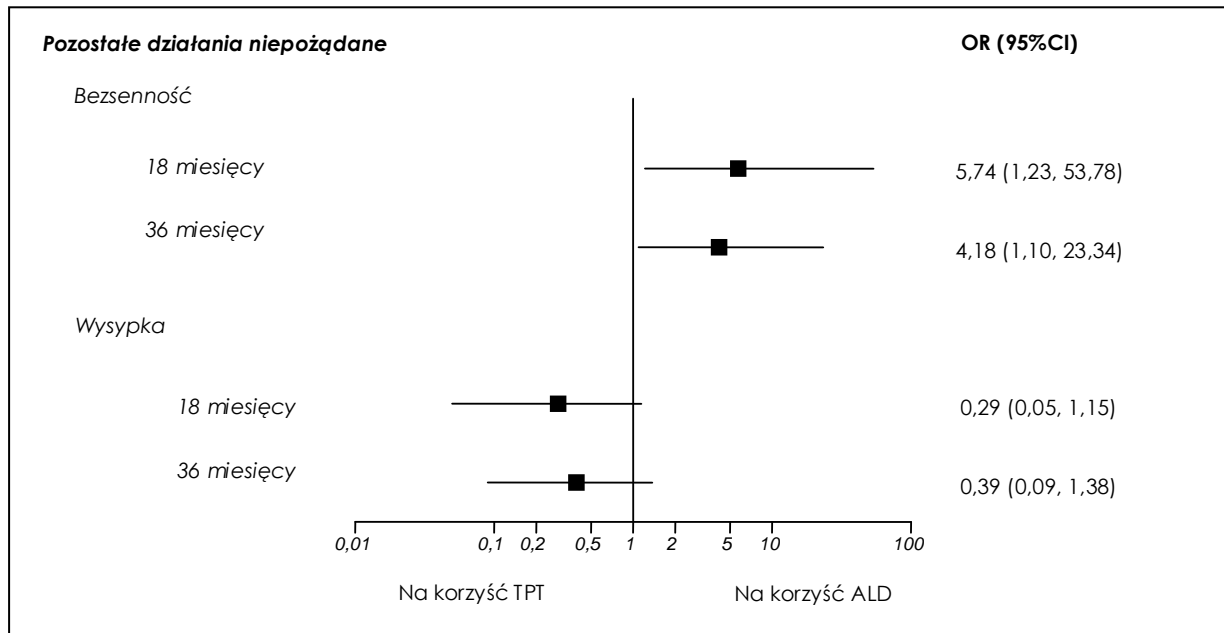
W przypadku działań niepożądanych analizowanych po 18 msc. terapii takich jak: hiperkalcemia, hiperurycemia oraz skaza moczanowa nie wykazano różnic znamiennych statystycznie. Podobnie brak znamienności statystycznej wykazano dla pozostałych działań niepożądanych oraz wyników:  $\geq 1$  epizod stężenia wapnia  $> 11$  mg/dL czy  $\geq 1$  epizod stężenia moczanów  $> 9$  mg/dL z obu analizowanych okresów obserwacji (18 i 36 msc.). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.



\*Obliczone metodą Peto



\*Obliczone metodą Peto





## 10 OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 81

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009\* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy)

Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: złamania kręgowe potwierdzone radiologicznie (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	średnia^	krytyczna
<b>punkt końcowy: złamania kręgowe potwierdzone radiologicznie (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	średnia^	krytyczna
<b>punkt końcowy: kliniczne złamania kręgowe (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia^	krytyczna
<b>punkt końcowy: kliniczne złamania kręgowe (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	średnia^	krytyczna
<b>punkt końcowy: złamania pozakręgowe (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: złamania pozakręgowe (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: niskoenergetyczne złamania pozakręgowe (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna



Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: niskoenergetyczne złamania pozakręgowo (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	–	wysoka	krytyczna

\*Badanie Saag 2007/2009: publikacja Saag 2007 dotyczy 18 miesięcznego okresu obserwacji, natomiast publikacja Saag 2009: 36-miesięcznego okresu obserwacji

^Analiza ITT nie zachowana

<sup>1</sup> Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki

**Tabela 82**

**Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009\* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy)**

Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	–	średnia <sup>^</sup>	ważna
<b>punkt końcowy: BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	średnia <sup>^</sup>	ważna
<b>punkt końcowy: BMD kości biodrowej (18 msc. okresu obserwacji)</b>							
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	–	średnia <sup>^</sup>	ważna
<b>punkt końcowy: BMD kości biodrowej (36 msc. okresu obserwacji)</b>							
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1	średnia <sup>^</sup>	ważna

\*Badanie Saag 2007/2009: publikacja Saag 2007 dotyczy 18 miesięcznego okresu obserwacji, natomiast publikacja Saag 2009: 36-miesięcznego okresu obserwacji

<sup>^</sup> Analiza ITT nie zachowana

<sup>1</sup> Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki



Tabela 83.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009\* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy)

Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>Δ</sup> NNH/NNT (95% CI)	Jakość wyników <sup>ΔΔ</sup>	Waga
<b>punkt końcowy: zgony (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: zgony (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia ogółem (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia ogółem (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane ogółem (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna



Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>Δ</sup> NNH/NNT (95% CI)	Jakość wyników <sup>ΔΔ</sup>	Waga
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane ogółem (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane ogółem (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane ogółem (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z wstrzyknięciem leku (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2007 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2#	Nudności: NNH = 15 (8; 82)	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
Saag 2009 (II A)	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2#	Nudności: NNH = 12 (7; 47)	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane (18 msc. okresu obserwacji)</b>								



Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>Δ</sup> NNH/NNT (95% CI)	Jakość wyników <sup>ΔΔ</sup>	Waga
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z układem nerwowym (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z układem nerwowym (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z układem moczowym (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: podwyższone stężenie moczanów w surowicy krwi (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: podwyższone stężenie moczanów w surowicy krwi (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: hiperkalcemia (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2\$\$	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL: NNH = 9 (6; 16)	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2\$	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL: NNH = 8 (5; 13) ≥ 2 epizody stężenia wapnia > 10,5 mg/dL: NNH = 20 (10; 172)	wysoka	ważna





Liczba badań: 1*	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Wyniki <sup>^</sup> NNH/NNT (95% CI)	Jakość wyników <sup>^^</sup>	Waga
<b>punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane (18 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2007 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2&&	Bezsennaść: NNH = 24 (13; 90)	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane (36 msc. okresu obserwacji)</b>								
<b>Saag 2009 (II A)</b>	RCT (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2&	Bezsennaść: NNH = 24 (13; 123) Duszność: NNH = 22 (11; 191)	wysoka	ważna

\*Badanie Saag 2007/2009: publikacja Saag 2007 dotyczy 18 miesięcznego okresu obserwacji, natomiast publikacja Saag 2009: 36-miesięcznego okresu obserwacji

^OR przedstawiono na wykresach typu forest-plot

^^Wyniki zostały przedstawione dla populacji pacjentów mITT

&W przypadku bezsenności, duszności, infekcji wirusowych oraz spadku masy ciała

&&W przypadku bezsenności

\$W przypadku: ≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL oraz ≥ 2 epizody stężenia wapnia > 10,5 mg/dL

\$\$ W przypadku: ≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL

# W przypadku nudności

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki



## 11 WNIOSKI

### 11.1 Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem potwierdziła znamiennej statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem w/w produktu leczniczego w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.

Oceniana interwencja stanowi skuteczną terapię w leczeniu w/w populacji pacjentów mierzoną częstością wystąpienia po 18 miesiącach leczenia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie, a także w ocenie gęstości mineralnej (BMD) tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Korzyści kliniczne ze stosowania teryparatydu jako pojedynczego leku w leczeniu osteoporozy posterydowej potwierdziła obserwacja chorych wydłużona do 36 miesięcy, gdzie częstość występowania złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie, oraz złamań kręgowych klinicznych była znamiennej niższa w grupie teryparatydu w porównaniu do grupy alendronianu. Dodatkowo wyniki BMD tkanki kostnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa potwierdziły wyższą skuteczność teryparatydu nad alendronianem.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 18 i 36 miesięcy wykazała dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, iż teryparatyd stanowi skuteczną, a także bezpieczną terapię. Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż teryparatyd podawany podskórnym w dawce 20 µg/dzień jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest akceptowalna. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa nie zidentyfikowano nowych, istotnych działań niepożądanych związanych z ocenianą terapią. Zwraca się jednak uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod kątem wystąpienia u nich mięsaka kościopochodnego.

Podsumowując, przytoczone wyniki badania Saag 2007/2009 jednoznacznie wskazują na wyższość stosowania teryparatydu nad terapią alendronianem w grupie pacjentów z wysokiego ryzyka złamań leczonych na osteoporozę posterydową.



## 11.2 Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż teryparatyd podawany w postaci samodzielnych, podskórnych iniekcji w dawce 20 µg/dzień jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest akceptowalna.

W populacji pacjentów z osteoporozą do najczęściej występujących działań niepożądanych, zarejestrowanych w trakcie terapii ocenianą interwencją należą bóle różnego pochodzenia: bóle pleców, bóle kończyn, bóle głowy, a także nudności oraz reakcje związane z iniekcją leku najczęściej o łagodnym i przemijającym nasileniu. Wszystkie powyższe działania niepożądane są zbieżne z wynikami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA), Charakterystyce Produktu Leczniczego czy przeszukiwanych internetowych bazach danych.

Dodatkowo teryparatyd jest lekiem, który istotnie redukuje wystąpienie bólu pleców w stopniu umiarkowanym, jak i ciężkim dla długiego okresu obserwacji (30 msc.). We włączonej do analizy próbie klinicznej Saag 2007/2009 powyższe działanie niepożądane nie wykazywało znamienności statystycznej. Jednak włączona do dodatkowej oceny bezpieczeństwa metaanaliza (Nevitt 2006) oraz badanie obserwacyjne EFOS jednoznacznie wykazują, iż zastosowanie teryparatydu obniża dolegliwości dotyczące bólu pleców, a nie generuje jego występowanie. Zatem ból pleców jest działaniem niepożądanym bardziej związanym z charakterem choroby, jaką jest osteoporoza (u chorych na osteoporozę ból pleców jest zazwyczaj pierwszym objawem świadczącym o wystąpieniu złamania kręgowego) niż wynikającym z terapii ocenianą interwencją.

Istotnym jest fakt, iż zgodnie z wynikami analizy Miller 2007 teryparatyd może być bezpiecznie stosowany u osób starszych z niewydolnością nerwek niewielkiego i umiarkowanego stopnia.

Ponadto bardzo ważnym elementem terapii w przypadku chorób przewlekłych do jakich niewątpliwie należy osteoporoza jest ocena przestrzegania zasad terapii (*adherence*) na którą składa się ocena dwóch parametrów: *compliance* (ocena trybu przyjmowanego leku; stosowanie się do zaleceń lekarskich) oraz *persistence* (czas, w którym terapia jest właściwie prowadzona). Otrzymane w toku analizy wyniki wskazują na wysoki wskaźnik powyższych parametrów: *compliance* (82%), *persistence* (79%), a co za tym idzie *adherence* (84%) u pacjentów stosujących ocenianą interwencję w okresie obserwacji równym 18 miesięcy. Niewątpliwym ograniczeniem przedstawionych powyżej wyników jest fakt, iż informacje o w/w parametrach otrzymywano na podstawie samodzielnych raportów sporządzonych przez pacjentów.



W aktualnym Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR 15) zebrane informacje na temat działań niepożądanych dotyczyły, podobnie jak we włączonych badaniach klinicznych, zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z iniekcją leku (19,3%), zaburzeń ze strony układu ruchu i tkanki łącznej (14,7%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9,3%) oraz ze strony układu nerwowego (11,3%). Istotnym jest także fakt, iż w analizowanym okresie nie zidentyfikowano przypadków mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma*) u pacjentów poddanych terapii teryparatydem bez wcześniejszej diagnozy ocenianego schorzenia. W oparciu o informacje zawarte w analizowanym raporcie można stwierdzić, że żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka preparatu Forsteo® nie zostały zidentyfikowane.

Wobec przedstawionych powyżej informacji preparat FORSTEO® można uznać za bezpieczną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych można uznać za dopuszczalne.



## 12 OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Ograniczeniem przeglądu są przyjęte kryteria włączenia względem populacji. Autorzy raportu analizowali populację pacjentów dorosłych (powyżej 21 r.ż.) obu płci z wysokim ryzykiem złamań z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Wykluczono zatem te badania, w których oceniano pacjentów z osteoporozą postmenopauzalną, osteoporozą powstałą w wyniku niedoczynności gonad lub osteoporozą idiopatyczną. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Forsteo® w w/w wskazaniu teryparatydu powinien być podawany w dawce 20 µg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Całkowity maksymalny czas leczenia powinien wynosić 24 miesiące. W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały teryparatydu w innej niż 20 µg/dobę dawce zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Kryteria włączenia do analizy uwzględnione w badaniu *Saag 2007/2009* dopuszczają możliwość stosowania 1000 mg wapnia na dobę i 800 j.m. witaminy D na dobę. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż w/w zastosowane leczenie u pacjentów z osteoporozą z wysokim ryzykiem złamań jest nieodzownym elementem terapii i nie ma wpływu na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. W związku z powyższym w/w kryterium nie może wpływać na wypatrzenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy.

Autorzy niniejszego przeglądu do głównej analizy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono, poza badaniami RCT, również publikacje uwzględniające tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych, badania obserwacyjne, postmarketingowe, opisy przypadków, abstrakty z konferencji. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rze-



czywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

## 12.1 Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. We włączonym eksperymencie klinicznym dokonano analizy tego typu punktów końcowych (złamania kręgosłupa potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgosłupa, złamania pozakręgosłupowe, niskoenergetyczne złamania pozakręgosłupowe, wskaźnik BMD, zgony, bezpieczeństwo zastosowanego leczenia). Decyzję o uznaniu w/w parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o doniesienia literaturowe, opinie eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach włączonych do niniejszego opracowania wszystkie one stanowiły kluczowe punkty oceny nasilenia choroby i obrazowały skuteczność terapii zastosowanej w leczeniu osteoporozy indukowanej GKS.

Dodatkowo, wybór punktów końcowych został oparty na zaleceniach podanych przez EMA (*European Medicines Agency*) w dwóch dokumentach: "Concept paper on the need for an addendum on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of glucocorticoid induced osteoporosis" oraz "Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis" [1, 2].

Jedynie wyniki dla punktów końcowych analizy skuteczności z badania Saag 2007/2009: złamania pozakręgosłupowe oraz niskoenergetyczne złamania pozakręgosłupowe zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów w liczbie 428, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku pozostałych punktów końcowych: złamania kręgosłupa potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgosłupa, BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz BMD kości udowej analiza ITT nie została zachowana. Z uwagi na brak zachowania analizy ITT, przeprowadzona analiza może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji. Punkty końcowe oceniające bezpieczeństwo zastosowanego leczenia zostały przedstawione dla populacji mITT.

Dodatkowo autorzy badania Saag 2007/2009 nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.



## 13 Dyskusja

### 13.1 Wyszukiwanie

W wyniku przeszukiwania baz danych niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 1 próbę kliniczną: Saag 2007/2009 (Saag 2007, Saag 2009; 5 analiz post-hoc: Langdahl 2009, Losada 2009, Eastell 2010, Burshell 2010, Devogelaer 2009), która spełniła kryteria włączenia do analizy. W analizowanym eksperymencie teryparatyd porównywany był z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z grupy wysokiego o ryzyka złamań. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano limitów w postaci interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych ze względu na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (wytyczne AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu publikacji (tzw. *publication bias*), co może przyczynić się do powstania błędu systematycznego.

### 13.2 Wybór komparatora

Komparatorem ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka. Autorzy raportu konsultowali wybór komparatora z ekspertem z danej dziedziny klinicznej. W oparciu o przeanalizowane informacje na temat standardów leczenia osteoporozy w Polsce oraz opinię eksperta medycznego za odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji uznano alendronian. Alendronian sodu jest jedynym refundowanym lekiem z grupy bisfosfonianów stosowanych w terapii osteoporozy, także posterydowej, w Polsce. W związku z powyższym, terapia z udziałem alendronianu stanowi najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej przez nas interwencji. Przeprowadzone porównanie zgodne jest z wymogami AOTM.



### 13.3 Populacja

Populację włączoną do badania stanowią mężczyźni i kobiety z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, u których występuje wysokie ryzyko złamań kości. Zgodnie z publikacją *Klotzbuecher 2000* wystąpienie złamania klinicznego wskazuje na zaawansowane stadium choroby i stanowi istotny czynnik ryzyka pojawienia się kolejnych złamań [1]. Według *Colon – Emeric 2003* przebyte złamanie szyjki kości udowej jest związane z 2,5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia kolejnych złamań [2]. Populacja analizowana w niniejszym opracowaniu jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku.

### 13.4 Wiarygodność wewnętrzna

Włączona do analizy próba kliniczna *Saag 2007/2009* zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych oznaczona była numerem II A. Wiąże się to z zastosowaniem losowego doboru pacjentów do grup (co zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach) oraz podwójnego zaślepienia, które ogranicza wpływ czynników psychologicznych w ocenie skuteczności.

Włączonej do analizy publikacji w procesie oceny przyporządkowano odpowiedni współczynnik wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badanie cechowało wysoka wiarygodność - uzyskało 4 punkty na 5 możliwych ze względu na brak opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia próby. Powyższa nieprawidłowość w zakresie tylko jednego z ocenianych parametrów, nieznacznie obniża wiarygodność analizowanego badania, tak więc tylko w niewielkim stopniu może wpłynąć na wystąpienie błędu systematycznego wypaczającego uzyskane wyniki.

Oprócz braku zamaskowania w analizowanej publikacji nie zamieszczono informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

### 13.5 Wiarygodność zewnętrzna (odniesienie)

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników





badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów.

Populacja uwzględniona w analizie głównej (osoby dorosłe obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z wysokim ryzykiem złamań) była zawarta w populacji docelowej (osoby dorosłe obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o wysokim ryzyku złamań).

Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem Forsteo® zgodnie z ChPL wynosi 24 miesiące. Wyniki płynące z eksperymentu włączonego do niniejszego opracowania zostały przedstawione po upływie 18 oraz 36 miesięcy. Zatem czas obserwacji przedstawiony w analizowanym badaniu uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) badanej interwencji tj.: teryparatydu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z badań bez adekwatnej grupy kontrolnej, jak również dane z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR.

### 13.6 Dyskusja z innymi przeglądami

W wyniku przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano kilka publikacji spełniających formalne wymogi przeglądu systematycznego (spełniające 4 z 5 kryteriów Cook'a), oceniających efektywność kliniczną teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Najbardziej aktualny odnaleziony przegląd systematyczny *Blick 2008* uwzględnił włączone do analizy właściwe badanie *Saag 2007/2009* (tylko publikacja *Saag 2007*). Ponadto zidentyfikowano przeglądy systematyczne, w których opisano wyłącznie badania oceniające teryparatyd w kombinacji z HRT u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które stosowały długotrwale glikokortykosteroidy (*Lane 1998/2000*). Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli do analizy badania (*Lane 1998/2000*) z uwagi na nieadekwatny komparator zastosowany w eksperymencie (hormonalna terapia zastępcza) oraz fakt, iż schemat dawkowania teryparatydu był niezgodny z zalecanym dawkowaniem TPT w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:



- Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następujących przeglądów systematycznych (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- Blick S. Teriparatide. *A Review of its use in Osteoporosis*. 2008
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk*. 2008
- Kanis J.A. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis*. 2007
- Vestergaard P, Jorgenses N. R, Mosekilde I, Schwarz P. *Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk-a meta-analysis*. 2007
- Cranney A, Papaioannou A. *Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review*. 2006
- Compston J, Barlow D. *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. Royal College of Physicians of London. 2002

Autorzy raportu dokonali także pełnej weryfikacji referencji wymienionych powyżej przeglądów systematycznych.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych (z uwzględnieniem poszczególnych badań) dotyczących stosowania teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.



Tabela 84.

Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa teryparatydu u pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów

Interwencja	Badanie	Przeglądy systematyczne						FORSTEO® Instytut Arcana	Publikacje włączone/ wykluczone z przeglądu Arcana
		Blick 2008	NICE 2008	Kanis 2007	Vestergaard 2007	Cranney 2006	Compston 2002		
Teryparatyd w dawce 20 µg/dzień	Saag 2007/2009 <sup>Λ</sup>	X						X	włączone
	Lane 1998	X	X	X	X	X	X		wykluczone: nieadekwatna interwencja – terparatyd w dawce 25 µg plus HRT
	Lane 2000		X	X	X		X		wykluczone: nieadekwatna interwencja – terparatyd w dawce 25 µg plus HRT

X publikacja zawarta w danym przeglądzie; puste pole: brak danej publikacji w przeglądzie

Λ Wyniki tylko dla 18-miesięcznego okresu obserwacji (publikacja Saag 2007)

Wnioski płynące z odnalezionych przeglądów zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 85.

Podsumowanie przeglądów systematycznych dotyczące stosowania teryparatydu u pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów

Przegląd systematyczny	Podsumowanie
<b>Blick 2008</b>	<p>Celem przeglądu była ocena efektywności klinicznej stosowania teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą, w tym także u pacjentów o wysokim ryzyku złamań z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Głównymi punktami końcowymi, które uwzględniono w analizie były: przypadki nowych złamań, zmiany w BMD oraz zmiany w przebudowie tkanki kostnej. Autorzy przeglądu przeprowadzili wnioskowanie zastosowania TPT u pacjentów z osteoporozą posterydową wyłącznie w oparciu o jedno badanie Saag 2007/2009 (tylko publikacja Saag 2007; wyniki po 18 miesiącach leczenia TPT). Wykazano, iż więcej przypadków nowych złamań (potwierdzonych w ocenie RTG) odnotowano w grupie alendronianu (6,1%) w porównaniu z grupą leczoną TPT (0,6%). Wynik był istotny statystycznie na korzyść grupy interwencyjnej. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy stosowaniem TPT, a występowaniem kręgowych oraz pozakręgowych złamań. Ponadto, TPT wykazał wyższość nad alendronianem w zmianach BMD oraz w markerach kościotworzenia.</p> <p>Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa teryparatydu wykazała, iż jest on lekiem dobrze tolerowanym. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych zarejestrowanych w trakcie leczenia pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (z wyjątkiem występowania przypadków nudności oraz bezsenności). Podwyższony poziom wapnia w surowicy krwi był większy w grupie leczzonej TPT w porównaniu do grupy otrzymującej ALD, jednak autorzy przeglądu wskazali, iż nie ma potrzeby ciągłego monitorowania wapnia podczas stosowania leku.</p> <p>Otrzymane wyniki są zbieżne z wynikami dla 18-miesięcznego okresu obserwacji badania włączonego do analizy głównej niniejszego raportu.</p> <p>Dodatkowo autorzy przeglądu podkreślili, iż według kanadyjskich wytycznych bisfosfo-</p>



	<p>niany stanowią terapię pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy jednak wskazują również na teryparatyd, który mógłby być lekiem pierwszego rzutu w leczeniu ciężkiej osteoporozy oraz rekomendowanym lekiem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.</p>
<b>Nice 2008</b>	<p>Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej stosowanych schematów leczenia w osteoporozie. Kryteriami włączenia badań do przeglądu były m. in: badania RCT; pacjenci, u których wystąpiła osteoporoza spowodowana stosowaniem terapii glikokortykosteroidowej; okres stosowania interwencji &gt;12 miesięcy. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie były: kręgowy, pozakręgowy złamanie oraz działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem. W toku analizy zidentyfikowano 1 badanie bezpośrednio oceniające TPT w leczeniu osteoporozy posterydowej (Lane 1998/2000). W przeglądzie podano wyłącznie wyniki dla prawdopodobieństwa wystąpienia złamań pozakręgowych. Ryzyko względne wynosiło: 0,69 (95% CI: 0,11; 4,47) i nie wykazało istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.</p> <p>Brak możliwości odniesienia się do danych statystycznych uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu.</p>
<b>Kanis 2007</b>	<p>Do opracowania włączono wszystkie randomizowane badanie, które zostały odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania. Celem przeglądu była ocena efektywności klinicznej oraz kosztowej leczenia osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów. Wśród kryteriów włączenia do analizy uwzględniono m.in. interwencję teryparatyd oraz punkty końcowe: kręgowy i pozakręgowy złamanie oceniane w niniejszym przeglądzie. Autorzy przeglądu przeprowadzili wyłącznie wnioskowanie dotyczące stosowania PTP u pacjentów z osteoporozą posterydową w oparciu o jedno badanie RCT (Lane 1998). Badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w występowaniu złamań kręgowych oraz pozakręgowych pomiędzy grupą otrzymującą PTP w połączeniu z HTZ, a HTZ. W przeglądzie zamieszczono również informację, że nie odnaleziono dowodów, aby hiperkalcemia miała bezpośredni związek z leczeniem teryparatydem. Natomiast zasugerowano, iż występowanie hiperkalcemii na początku leczenia może być zależne od dawki leku. Ocena bezpieczeństwa w badaniu potwierdziła, iż TPT jest dobrze tolerowanym lekiem. Najczęściej odnotowywano u pacjentów łagodne bóle głowy, które ustępowały po 1-2 tygodniach leczenia.</p> <p>Brak możliwości odniesienia się do danych statystycznych uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu.</p>
<b>Vestergaard 2007</b>	<p>W przeglądzie systematycznym, którego autorami byli Vestergaard wsp. 2007 oceniono efektywność kliniczną samego teryparatydu lub w kombinacji z antyresorpcyjną terapią w zmianach BMD oraz jego wpływ na ryzyko złamań (z przeprowadzeniem metaanalizy). Wśród kryteriów włączenia do analizy wymieniono m.in.: RCT z okresem dłuższym niż 6 miesięcy, w ramieniu terapeutycznym PTP. We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach brały udział osoby dorosłe z osteoporozą wtórną ( w tym z osteoporozą posterydową). Do przeglądu włączono 13 badań RCT spełniające powyższe kryteria włączenia. Do głównych ocenianych punktów końcowych zaliczono: kręgowy oraz pozakręgowy złamanie; BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, kości biodrowej. W przeprowadzonej analizie uwzględniono tylko jedno badanie oceniające efektywność kliniczną PTP w kombinacji z HTZ u pacjentów stosujący przewlektą kortykosterydoterapię (Lane 1998). W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia złamań kręgowych oraz pozakręgowych pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Jedynie w przypadku średniej różnicy zmian BMD kości biodrowej odnotowano znamienne statystycznie wyniki na korzyść zastosowanej interwencji. Do najczęstszych działań niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia były: łagodne bóle głowy ustępujące po 1-2 tygodniach leczenia oraz działania niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia.</p> <p>Brak możliwości odniesienia się do danych statystycznych uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu.</p>
<b>Cranney 2006</b>	<p>Celem przeglądu była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa teryparatydu w prewencji złamań u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz u mężczyzn z osteoporozą. Łącznie do analizy włączono 12 RCT spełniające kryteria włączenia. Głównymi punktami końcowymi w ocenianym przeglądzie były: zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD) złamanie, bóle pleców oraz działania niepożądane. 9 badań włączonych do analizy oceniało zastosowanie TPT u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (w tym</p>



	<p>1 z badań (Lane 1998/2000) u kobiet z osteoporozą posterydową). Zauważono, iż u kobiet, które stosowały przez okres 1 roku teryparatyd w kombinacji z HRT nastąpił wzrost BMD o 12,6% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz o 5,2% w kości biodrowej po okresie 2 lat. Autorzy przeglądu nie zamieścili informacji na temat działań niepożądanych, które zostały zarejestrowane w omawianym badaniu (Lane 1998/2000). Wymieniono jedynie występowanie hiperkalcemii, która przebiegała u pacjentów w sposób łagodny.</p> <p>Brak możliwości odniesienia się do danych statystycznych uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu.</p>
<p><b>Compston 2002</b></p>	<p>W przeglądzie systematycznym, którego autorami byli Compston i wsp. 2008 oceniano schematy leczenia osteoporozy posterydowej. Kryteria włączenia badań do przeglądu były następujące: badania RCT, pacjenci z osteoporozą wywołaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów lub pacjenci stosujący doustnie glikokortykosteroidy oraz BMD lub złamania jako główne punkty końcowe. Autorzy przeglądu zidentyfikowali wyłącznie jedno badanie w którym oceniano PTP w leczeniu osteoporozy posterydowej (Lane 1998/2000). W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice we wzroście BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach leczenia, nie odnotowano natomiast istotnej różnicy w zmianie BMD kości biodrowej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Ponadto, zaobserwowano statystycznie istotny przyrost BMD kości biodrowej w grupie TPT w porównaniu do grupy otrzymującej samo HRT po 24 miesiącach obserwacji.</p> <p>Brak możliwości odniesienia się do danych statystycznych uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu.</p>

### 13.7 Dodatkowe informacje dotyczące teryparatydu w oparciu o analizy post-hoc do badania Saag 2007/2009

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 5 publikacji będących analizami post-hoc opisanej w analizie głównej próby klinicznej Saag 2007/2009. W powyższych publikacjach oceniano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów ze względu na podaną dawkę GKS, pochodzenie etniczne, status menopauzalny, płeć oraz ze względu na poziom markerów obrotu kostnego.

Oceniano następujące punkty końcowe: poziom markerów obrotu kostnego, wskaźniki gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego oraz kości biodrowej oraz profil działań niepożądanych.

Wnioski płynące z odnalezionych analiz post-hoc do badania Saag 2007/2009 zostały opisane w poniższej tabeli.



**Tabela 86.**  
**Podsumowanie i wnioski z analiz post-hoc dotyczących badania Saag 2007/2009**

Publikacja	Podsumowanie i wnioski	Ograniczenia analizy
<p><b>Langdahl 2009</b></p>	<p>W opisywanej analizie wyodrębniono subpopulacje kobiet po menopauzie, kobiet przed menopauzą oraz mężczyzn z osteoporozą spowodowaną leczeniem GKS. Oceniano wpływ płci oraz statusu menopauzalnego na wartości BMD, poziom markerów obrotu kostnego oraz częstość występowania złamań w przebiegu terapii teryparatydem lub alendronianem.</p> <p>Po 18 miesiącach wzrost wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa był znacząco wyższy w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych alendronianem w subpopulacji kobiet po menopauzie (7,8% vs 3,7%, <math>p &lt; 0,001</math>), w subpopulacji kobiet w okresie przedmenopauzalnym (7,0% vs 0,7%, <math>p &lt; 0,001</math>) oraz w subpopulacji mężczyzn (7,3% vs 3,7%, <math>p = 0,03</math>). Wszystkie wyniki uzyskały istotność statystyczną. Złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie wystąpiły rzadziej w grupie pacjentów leczonych teryparatydem (TPT: 1 vs ALD 10) a złamania pozakręgowo pojawiły się u 12 pacjentów leczonych teryparatydem i 8 leczonych alendronianem. Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie działań nieporządkanych był porównywalny dla obu grup, jedynie większy odsetek pacjentów zgłaszał występowanie nudności w grupie leczonej teryparatydem.</p> <p>Po 18 miesiącach leczenia alendronianem wartość BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa wzrosła o 0,7% u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w porównaniu z 3,7% u kobiet po menopauzie. Natomiast po 18 miesiącach terapii teryparatydem wartość BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa zwiększyła się o 7,0% u kobiet przed menopauzą w porównaniu z 7,8% u kobiet po menopauzie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mała liczba pacjentów w subpopulacji kobiet przed menopauzą i subpopulacji mężczyzn;</li> <li>▪ Całkowity wskaźnik rezygnacji z badania po 18 msc. leczenia wyniósł 31%.</li> </ul>
<p><b>Losada 2009</b></p>	<p>Poniższa analiza została przeprowadzona w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa teryparatydu z alendronianem wśród pacjentów hiszpańskich vs innych niż hiszpanie z osteoporozą indukowaną terapią GKS.</p> <p>W <u>hiszpańskiej kohorcie</u> po 18 msc. terapii średnia procentowa zmiana BMD (<math>\pm</math>SE) odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych była istotnie wyższa w grupie leczonej teryparatydem w porównaniu do grupy leczonej alendronianem (<math>9,8\% \pm 1,7\%</math> vs <math>4,2\% \pm 1,4\%</math>; <math>p &lt; 0,001</math>). Średnia procentowa zmiana BMD kości biodrowej względem wartości wyjściowych również wykazała istotność statystyczną na korzyść terapii TPT (<math>5,9\% \pm 1,6\%</math> vs <math>1,3\% \pm 1,3\%</math>, <math>p &lt; 0,001</math>). Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami wykazano w BMD szyjki kości udowej (<math>4,3\% \pm 2,2\%</math> vs <math>2,0\% \pm 1,8\%</math>, <math>p = 0,228</math>).</p> <p>Analiza post-hoc nie wykazała różnic znamienych statystycznie w ocenie wskaźnika BMD pomiędzy analizowanymi kohortami (hiszpanie vs inni). Odsetki pacjentów zgłaszających <math>\geq 1</math> działanie niepożądane były porównywalne pomiędzy sobą i nie wykazano znamienności statystycznych zarówno pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi, jak i kohortami etnicznymi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci sami zgłaszali swoje pochodzenie etniczne; jedynie 61 z 243 pacjentów z krajów takich jak Argentyna, Brazylia, Kolumbia, Wenezuela i Meksyk zidentyfikowało siebie jako Hiszpanów;</li> <li>▪ Brak ogólnych wytycznych co do identyfikacji pochodzenia hiszpańskiego;</li> <li>▪ Mała liczba pacjentów w kohorcie hiszpańskiej.</li> </ul>
<p><b>Eastell 2010</b></p>	<p>Głównym celem niniejszej analizy było porównanie stężenia wybranych wskaźników przebudowy kości u pacjentów z osteoporozą spowodowaną terapią GKS przed i po leczeniu teryparatydem lub alendronianem. W surowicy krwi oznaczono stężenie N-terminalnego propeptydu kolagenu typu I (PINP) oraz wskaźnika tworzenia tkanki kostnej osteokalcyiny (OC).</p> <p>Poziom OC i PINP w surowicy krwi mierzony był na czczo na początku badania oraz po 1, 6, 18 i 36 miesiącach. Wyjściowy poziom markerów obrotu kostnego był poniżej zakresu referencyjnego: dla OC 33% pacjentów i 4% pacjentów dla PINP. Wśród pacjentów poddanych terapii teryparatydem średnie wartości OC oraz PINP wzrosły odpowiednio o 92% i 108%, przez co w 6 miesiącu badania jedynie u 12% i 1% pacjentów utrzymał się niski poziom markerów obrotu kostnego OC i PINP. Wśród pacjentów leczonych alendronianem, mediana poziomu OC i PINP spadła odpowiednio o 40%</p>	<p>–</p>



	<p>i 53%, przez co u 68% i 34% pacjentów utrzymał się niski poziom markerów obrotu kostnego OC i PINP w 6 msc. badania.</p>	
<p><b>Burshell 2010</b></p>	<p>Celem analizy było ustalenie, czy istnieje korelacja pomiędzy wyjściowym poziomem markerów obrotu kostnego a zmianami wskaźników BMD u pacjentów z osteoporozą spowodowaną terapią GSK poddanych 18 msc. leczeniu teryparatydem lub alendronianem.</p> <p>W grupie teryparatydu, wzrost poziomu BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz poziomu BMD szyjki kości udowej po 18 msc. leczenia nie był istotnie skorelowany z wyjściowym poziomem markerów obrotu kostnego (<math>p &gt; 0,05</math>), ale był skorelowany ze wzrostem poziomu PINP w 1 i 6 msc. trwania badania (<math>p &lt; 0,05</math>). W grupie alendronianu, wzrost poziomu BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 18 msc. leczenia był dodatnio skorelowany z poziomem markerów obrotu kostnego (<math>p &lt; 0,05</math>) i ujemnie skorelowany ze zmianami w PINP i S<math>\beta</math>-CTX (usieczowane telopeptydy kolagenu typu I) podczas 1 i 6 msc. trwania badania. Ponadto w grupie alendronianu, wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa był ujemnie skorelowany ze zmianami w S<math>\beta</math>-CTX podczas 1 msc. trwania badania (<math>P &lt; 0,05</math>). Poziom BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz poziom BMD szyjki kości udowej były niezależne od początkowej wartości wskaźnika markerów obrotu kostnego w grupie teryparatydu, natomiast takie zależności można było zaobserwować w grupie alendronianu. W przypadku obu metod leczenia, wczesne zmiany poziomu markerów obrotu kostnego były skorelowane z 18-miesięcznym wzrostem poziomu BMD u chorych z osteoporozą indukowaną terapią GSK.</p> <p>Wzrost poziomu BMD w obrębie kręgosłupa i stawu biodrowego był niezależny od wyjściowych wartości markerów obrotu kostnego w grupie teryparatydu, natomiast wzrost w obrębie szyjki kości udowej był zależny od wyjściowych wartości markerów obrotu kostnego w grupie leczonej alendronianem.</p>	<p>–</p>
<p><b>Devogelaer 2009</b></p>	<p>Celem analizy była ocena wpływu wyjściowej dawki glikokortykosteroidów na wartości poziomu BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz kości biodrowej w odpowiedzi na 18 msc. leczenie teryparatydem lub alendronianem u pacjentów z osteoporozą spowodowaną terapią GKS. Pacjentów podzielono na 3 subpopulacje zgodnie z zastosowaną dawką GKS w momencie włączenia do badania. Wyróżniono 3 poziomy dawek: niska (<math>\leq 5</math> mg/dzień), średnia (<math>&gt;5</math> oraz <math>&lt; 15</math> mg/dzień) i wysoka (<math>&gt; 15</math> mg/dzień).</p> <p>Poziom BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa wzrósł wśród pacjentów, którzy przyjmowali niską, średnią i wysoką dawkę glikokortykosteroidów odpowiednio o 8,1%, 6,6% oraz 4,6% w grupie leczonej teryparatydem oraz odpowiednio o 3,6%, 2,8% oraz 2,3% w grupie leczonej alendronianem. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach BMD w szyjce kości udowej i kości biodrowej w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych dla różnych dawek glikokortykosteroidów.</p>	<p>–</p>

Analiza wyników powyższych publikacji *post-hoc* do badania Saag 2007/2009 (dotyczy tylko wyników po 18 miesiącach leczenia) dostarczyła dodatkowych danych na temat sku-



teczności teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą indukowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.

U mężczyzn oraz kobiet po menopauzie, zarówno teryparatyd jak i alendronian znacznie poprawiły wartość BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz wartość BMD kości biodrowej w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Inna sytuacja wystąpiła u kobiet przed menopauzą, gdzie jedynie terapia teryparatydem istotnie wpłynęła na poprawę ocenianych wskaźników. W subpopulacji mężczyzn leczonych teryparatydem oraz leczonych alendronianem znacznie zwiększyła się wartość BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jednak wartość BMD kości biodrowej wzrosła znacząco od wartości wyjściowych jedynie w grupie pacjentów płci męskiej leczonych teryparatydem. Należy podkreślić, że w obrębie wszystkich trzech wyodrębnionych subpopulacji pacjenci leczeni teryparatydem osiągnęli lepsze wyniki terapeutyczne w porównaniu z pacjentami leczonymi alendronianem. Powyższe różnice w wynikach terapeutycznych można wyjaśnić w następujący sposób: antyresorpcyjne bisfosfoniany, do których należy alendronian, przede wszystkim zmniejszają przestrzeń przebudowy tkanki kostnej, która jest większa u kobiet po menopauzie niż u starszych mężczyzn i kobiet przed menopauzą. Natomiast teryparatyd przyczynia się do wzrostu wskaźnika BMD poprzez stymulowanie procesów kościotwórczych. Powyższa analiza w oparciu o badania *post-hoc* wykazała, że efekt terapeutyczny teryparatydu jest niezależny od płci, statusu menopauzalnego oraz wyjściowych wartości markerów obrotu kostnego i BMD w populacji pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem GKS. Długookresowe przyjmowanie glikokortykosteroidów upośledza bezpośrednio procesy tworzenia kości, przez co leki anaboliczne w porównaniu z antyresorpcyjnymi bardziej oddziałują na główny mechanizm patogenezy osteoporozy spowodowanej terapią GKS (Langdahl 2009).

Pochodzenie etniczne może mieć wpływ na różne aspekty osteoporozy, takie jak częstość występowania, poziom BMD oraz ryzyko złamań. Teryparatyd okazał się także skuteczniejszym lekiem w porównaniu z alendronianem zarówno w hiszpańskiej jak i nie-latynowskiej kohorcie pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami. Wyniki analizy *post-hoc* wskazują, że pacjenci hiszpańskiego pochodzenia z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami uzyskali istotnie większy wzrost wskaźnika BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości biodrowej w grupie leczonej teryparatydem w porównaniu z grupą leczoną alendronianem w porównaniu z pacjentami nie latynoskiego pochodzenia (Losada 2009).

Kolejno w badaniach *Eastell 2010* oraz *Burshell 2010* wykazano, że leczenie teryparatydem przyczynia się do wzrostu poziomu markerów obrotu kostnego. Tak, więc teryparatyd jest lekiem, który bezpośrednio oddziałuje na mechanizm supresji procesów kościotwórczych





u pacjentów z osteoporozą indukowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. W powyższym badaniu potwierdzona została teza, iż leki anaboliczne (TPT) w porównaniu z antyresorpcyjnymi bifosfonianami (ALD) lepiej oddziałują na główny mechanizm patogenezy osteoporozy spowodowanej terapią GKS, poprzez bezpośrednie oddziaływanie na procesy kościotwórcze (Langdahl 2009, Eastell 2010 oraz Burshell 2010). Około jedna trzecia pacjentów z osteoporozą indukowaną terapią GKS wykazuje niski wyjściowy poziom markerów obrotu kostnego. Podczas gdy terapia alendronianem zmniejsza jeszcze bardziej stężenie markerów obrotu kostnego u tych pacjentów, leczenie teryparatydem przyczynia się do wzrostu poziomu markerów obrotu kostnego.

Wyniki kolejnej analizy *post-hoc* wskazują na fakt, iż wczesne zmiany w poziomie markerów obrotu kostnego mogą być przydatne w ocenie odpowiedzi na leczenie teryparatydem lub alendronianem. Wczesny wzrost poziomu PINP wskazuje na odpowiedź na teryparatyd w postaci wzrostu poziomu BMD kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej, podczas gdy początkowy spadek PINP lub  $S\beta$ -CTX przewiduje odpowiedź na alendronian w postaci wzrostu poziomu BMD szyjki kości udowej (Burshell 2010).

W badaniu oceniającym wpływ wyjściowej dawki glikokortykosteroidów na wartości poziomu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej oraz kości biodrowej w odpowiedzi na 18 msc. leczenie teryparatydem lub alendronianem u pacjentów z osteoporozą spowodowaną terapią GKS teryparatyd okazał się również skuteczniejszą interwencją w porównaniu z alendronianem. Pacjenci leczeni TPT uzyskali lepsze wyniki terapeutyczne niezależnie od wcześniej podawanej dawki glikokortykosteroidów. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach BMD szyjki kości udowej oraz wartościach BMD kości biodrowej w żadnej z grup terapeutycznych dla różnych dawek glikokortykosteroidów (Devogelaer 2009).



## 14 ZAŁĄCZNIK

### 14.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 87.

Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD: od 01.06.2009 r. do 11.01.2011 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	teriparatide	107
2.	MeSH Teriparatide EXPLODE 1 2	114
3.	forsteo	1
4.	forteo	2
5.	hPTH (1-34)	19
6.	hPTH 1-34	19
7.	Human Parathyroid Hormone ( 1-34 )	35
9.	Parathar	1
10.	Aventis Brand of Teriparatide	0
11.	Teriparatide Aventis Brand	0
5.	Teriparatide Acetate	0
12.	Lilly Brand of Teriparatide	0
13.	Teriparatide Lilly Brand	0
14.	bovine parathyroid hormone ( 1-34 )	0
15.	ly 333334	0
16.	ly333334	0
17.	chs 13340	0
18.	chs13340	0
19.	parathormone 1-34	1
20.	parathyroid hormone ( 1-34 )	51
21.	parathyroid hormone 1-34	51
22.	parathyroid hormone ( 1-34 ) peptide	6



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	pth (1-34)	46
24.	Sun e3001	0
25.	sune3001	0
26.	MN 10T	0
27.	parathyroid hormone (1-34)-Asahi	0
28.	parathyroid hormone (1-34)-Eli Lilly	0
29.	parathyroid hormone (1-34)-Rhône-Poulenc Rorer	0
30.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	136
31.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 from 2009 to 2011	24

Ostatnie wyszukiwanie: 11.01.2011 r.

**Tabela 88.**

**Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD: do 08.06.2009 r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	teriparatide	20
2.	MeSH Teriparatide EXPLODE 1 2	15
3.	forsteo	0
4.	Human AND Parathyroid AND Hormone AND ( 1-34 )	2
5.	Parathar	0
6.	Teriparatide AND Aventis AND Brand	0
7.	Teriparatide AND Acetate	0
8.	Forteo	2
9.	Teriparatide AND Lilly AND Brand	0
10.	Teriparatide AND Lilly AND Brand	0
11.	hPTH AND ( 1-34 )	1
12.	bovine AND parathyroid AND hormone AND ( 1-34 )	0
13.	ly AND 333334	0
14.	ly333334	0
15.	parathormone AND ( 1-34 )	0



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	pth AND ( 1-34 )	1
17.	parathyroid AND hormone AND ( 1-34 )	3
18.	parathyroid AND hormone AND ( 1-34 ) AND peptide	0
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	23

Ostatnie wyszukiwanie: 08.06.2009 r.

## 14.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 1.  
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed: od 01.06.2009 r. do 10.01.2011 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"teriparatide"[Substance Name]	1065
2.	Teriparatide	1269
3.	Forteo	1274
4.	Forsteo	10
5.	hPTH (1-34)	423
6.	hPTH 1-34	1455
7.	Human Parathyroid Hormone ( 1-34 )	1426
8.	Parathar	1269
9.	Aventis Brand of Teriparatide	1269
10.	Teriparatide Aventis Brand	1269
11.	Teriparatide Acetate	1269
12.	Lilly Brand of Teriparatide	1269
13.	Teriparatide Lilly Brand	1269
14.	bovine parathyroid hormone (1-34)	585
15.	chs 13340	0
16.	chs13340	0
17.	ly 333334	1
18.	ly333334	6
19.	parathormone 1-34	2275



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	parathormone (1-34)	2275
21.	parathyroid hormone (1-34)	2156
22.	pth (1-34)	1765
23.	parathyroid hormone (1-34) peptide	2165
24.	sun e3001	0
25.	sune3001	0
26.	MN 10T	4
27.	parathyroid hormone (1-34)-Asahi	9
28.	parathyroid hormone (1-34)-Eli Lilly	27
29.	parathyroid hormone (1-34)-Rhône-Poulenc Rorer	2
30.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2888
31.	"Osteoporosis"[Mesh]	37249
32.	Osteoporosis	51217
33.	secondary osteoporosis	2907
34.	Glucocorticoid-Induced Bone Loss	563
35.	Glucocorticoid induced osteoporosis	1444
36.	Glucocorticoid induced osteoporoses	1445
37.	secondary osteoporoses	2910
38.	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	46224
39.	#30 AND #38	766
40.	#30 AND #38 Limits: Publication Date from 2009/06/01 to 2011/01/10	151

Ostatnie wyszukiwanie: 10.01.2011 r.



**Tabela 89.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie PubMed do 08.06.2009**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"teriparatide"[Substance Name]	974
2.	Teriparatide	1111
3.	Forteo	1115
4.	Forsteo	6
5.	hPTH (1-34)	413
6.	Human Parathyroid Hormone ( 1-34 )	1350
7.	Parathar	1111
8.	Teriparatide Acetate	1111
9.	Teriparatide Aventis Brand	1111
10.	Aventis Brand of Teriparatide	1111
11.	Lilly Brand of Teriparatide	1111
12.	Teriparatide Lilly Brand	1111
13.	bovine parathyroid hormone (1-34)	581
14.	chs 13340	0
15.	chs13340	0
16.	ly 333334	1
17.	ly333334	6
18.	parathormone 1-34	2164
19.	parathormone (1-34)	2164
20.	parathyroid hormone (1-34)	2156
21.	pth (1-34)	1673
22.	parathyroid hormone (1-34) peptide	2072
23.	sun e3001	0
24.	sune3001	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2651
26.	"Osteoporosis"[Mesh]	34232
27.	osteoporosis	46184



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	secondary osteoporosis	2554
29.	Glucocorticoid-Induced Bone Loss	500
30.	Glucocorticoid induced osteoporosis	1318
31.	Glucocorticoid induced osteoporoses	1319
32.	secondary osteoporoses	2557
33.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	46224
34.	#25 AND #33	620

Ostatnie wyszukiwanie: 08.06.2009 r.

**Tabela 2.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane: od 01.06.2009 r. do 10.01.2011 r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor Teriparatide explode all trees	107
2.	Teriparatide	114
3.	Forsteo	1
4.	Forteo	2
5.	hPTH (1-34)	19
6.	hPTH 1-34	19
7.	Human Parathyroid Hormone (1-34)	35
8.	Parathar	1
9.	Teriparatide Acetate	0
10.	Teriparatide Aventis Brand	0
11.	Aventis Brand of Teriparatide	0
12.	Lilly Brand of Teriparatide	0
13.	Teriparatide Lilly Brand	0
14.	bovine parathyroid hormone (1-34)	0
15.	chs 13340	0
16.	chs13340	0
17.	ly 333334	0
18.	ly333334	0
19.	parathormone 1-34	1



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	parathormone (1-34)	1
21.	parathyroid hormone (1-34)	51
22.	pth (1-34)	46
23.	parathyroid hormone (1-34) peptide	6
24.	sun e3001	0
25.	sune3001	0
26.	MN 10T	0
27.	parathyroid hormone (1-34)-Asahi	0
28.	parathyroid hormone (1-34)-Eli Lilly	0
29.	parathyroid hormone (1-34)-Rhône-Poulenc Rorer	0
30.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	136
31.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22, from 2009 to 2011	24

Ostatnie wyszukiwanie: 10.01.2011 r.

**Tabela 90.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane do 08.06.2009**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Teriparatide)	101
2.	MeSH descriptor Teriparatide explode all trees	87
3.	forsteo	0
4.	forteo	4
5.	hPTH (1-34)	21
6.	Human Parathyroid Hormone (1-34)	62
7.	Parathar	1
8.	Teriparatide Acetate	4
9.	Teriparatide Aventis Brand	0
10.	Aventis Brand of Teriparatide	0
11.	Lilly Brand of Teriparatide	0
12.	Teriparatide Lilly Brand	0
13.	bovine parathyroid hormone (1-34)	0





Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	chs 13340	0
15.	chs13340	0
16.	ly 333334	0
17.	ly333334	0
18.	parathormone 1-34	2
19.	parathormone (1-34)	2
20.	parathyroid hormone (1-34)	63
21.	pth (1-34)	45
22.	parathyroid hormone (1-34) peptide	19
23.	sun e3001	0
24.	sune3001	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	126

Ostatnie wyszukiwanie: 08.06.2009 r.

**Tabela 3.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie EmBase: od 01.06.2009 do 10.01.2011**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'teriparatide'/exp OR 'teriparatide'	2,891
2.	parathyroid hormone(1-34)/exp	2,811
3.	Forsteo	144
4.	Forteo	265
5.	hpth (1-34)	400
6.	hPTH 1-34	400
7.	Human Parathyroid Hormone ( 1-34 )	205
8.	Parathar	11
9.	Aventis Brand of Teriparatide	0
10.	Teriparatide Aventis Brand	0
11.	Teriparatide Acetate	5
12.	Lilly Brand of Teriparatide	0
13.	Teriparatide Lilly Brand	0



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	bovine parathyroid hormone (1-34)	38
15.	chs 13340	1
16.	chs13340	0
17.	ly 333334	18
18.	ly333334	7
19.	parathormone 1-34	4
20.	parathormone (1-34)	4
21.	parathyroid hormone (1-34)	3,013
22.	pth (1-34)	1,081
23.	parathyroid hormone (1-34) peptide	8
24.	sun e3001	3
25.	sune3001	0
26.	MN 10T	1
27.	parathyroid hormone (1-34)-Asahi	1
28.	parathyroid hormone (1-34)-Eli Lilly	1
29.	parathyroid hormone (1-34)-Rhône-Poulenc Rorer	1
30.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	3,829
31.	'osteoporosis'/exp	68,139
32.	Osteoporosis	81,244
33.	secondary osteoporosis	773
34.	secondary osteoporoses	8
35.	Glucocorticoid-Induced Bone Loss	75
36.	Glucocorticoid induced osteoporosis	752
37.	Glucocorticoid induced osteoporoses	0
38.	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	81,255
39.	#30 AND #38	2,087
40.	#30 AND #38 AND [1-6-2009]/sd NOT [10-1-2011]/sd	563

Ostatnie wyszukiwanie: 10.01.2011 r.



**Tabela 91.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie EmBase ([embase]/lim) do 08.06.2009**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'teriparatide'/exp OR 'teriparatide'	2,276
2.	teriparatide	354
3.	forsteo	115
4.	forteo	201
5.	hpth AND (1-34)	317
6.	human AND parathyroid AND hormone AND (1-34)	2,084
7.	parathar	9
8.	teriparatide AND acetate	33
9.	teriparatide AND aventis AND brand	0
10.	aventis AND brand AND of AND teriparatide	0
11.	lilly AND brand AND of AND teriparatide	0
12.	teriparatide AND lilly AND brand	0
13.	bovine AND parathyroid AND hormone AND (1-34)	248
14.	chs AND 13340	1
15.	chs13340	1
16.	ly AND 333334	19
17.	ly333334	19
18.	parathormone AND 1-34	36
19.	parathormone AND (1-34)	36
20.	parathyroid AND hormone AND (1-34)	2,936
21.	pth AND (1-34)	1,278
22.	parathyroid AND hormone AND (1-34) AND peptide	416
23.	sun AND e3001	2
24.	sune3001	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	3,202
26.	osteoporosis	51,837
27.	secondary AND osteoporosis	2,711



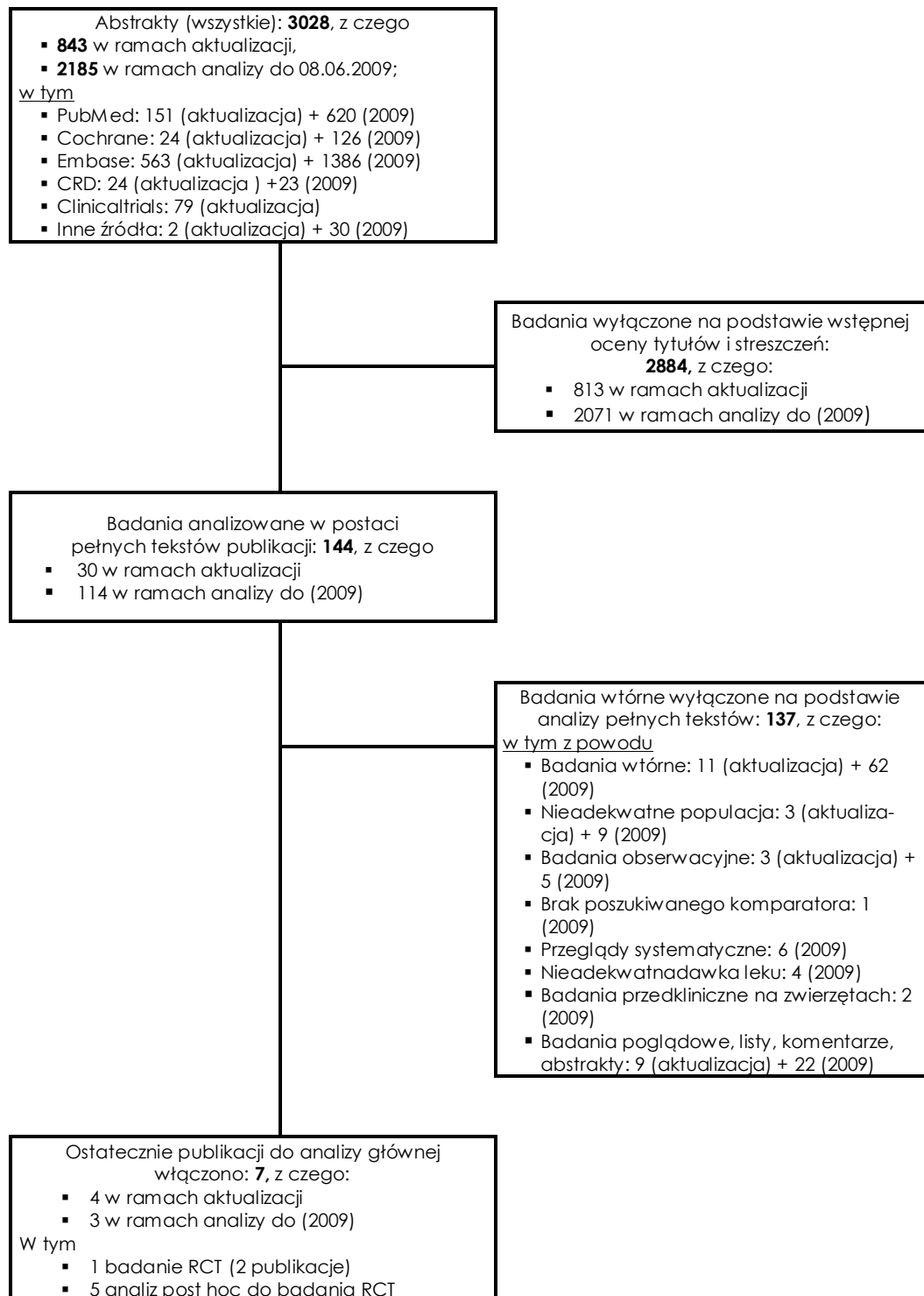
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	'glucocorticoid induced' AND bone AND loss	202
29.	glucocorticoid AND induced AND osteoporosis	1,066
30.	glucocorticoid AND induced AND osteoporoses	6
31.	secondary AND osteoporoses	21
32.	'osteoporosis'/exp	45,566
33.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	51,875
34.	#25 AND #33	1386

Ostatnie wyszukiwanie: 08.06.2009 r.



## 14.3 Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 2.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (zgodnie z QUOROM)





## 14.4 Opis skali Jadad

Wiarygodność wszystkich badań włączonych do opracowania oceniono zgodnie ze skalą Jadad.

Tabela 92.  
Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
<b>Max</b>	<b>5</b>

## 14.5 Ocena wiarygodności badań

Tabela 93.  
Opis arkusza skali Jadad (Sagg 2007/ 2009)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
<b>Max</b>	<b>4</b>

## 15 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

**Tabela 94.**  
Charakterystyka badania Saag 2007/ 2009

Saag 2007/ 2009 – 4 punkty w skali Jadad		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 21 lat;</li> <li>długotrwałe stosowanie glikokortykoidów (prednizon w dawce <math>\geq</math> 5mg/dzień lub ekwiwalent przez okres co najmniej 3 miesiące przed skringiem);</li> <li>BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score <math>&lt;</math> -2,0 lub BMD stawu biodrowego T-score <math>&lt;</math> -1,0;</li> <li>co najmniej 1 złamanie niskoenergetyczne podczas leczenia glikokortykosteroidami;</li> <li>pacjenci z prawidłową czynnością tarczycy lub otrzymujący stałe dawki hormonów tarczycy;</li> <li>prawidłowy poziom tyreotropiny;</li> <li>wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Możliwość oceny mniej niż 3 kręgów lędźwiowych z użyciem DXA;</li> <li>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>choroba układu szkieletowego inna niż osteoporoza posteroidea;</li> <li>nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat przed skringiem (z wyjątkiem powiechowych podstawnokomórkowych lub płaskokomórkowych nowotworów skóry, które zostały ostatecznie wyleczone);</li> <li>podwyższone ryzyko wystąpienia mięsaka kościopochodnego;</li> <li>zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na redukcję tolerancji alendronianu;</li> <li>znacząca niewydolność nerek;</li> <li>przyjmowanie bisfosfonianów przez więcej niż 2 tyg. w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub przez ponad 2 lata w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>znacząca ekspozycja na inne terapie przeciw osteoporozie.</li> </ul>	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do grup otrzymujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teryparatyd: 20 <math>\mu</math>g/dzień,</li> <li>Alendronian: 10 mg/dzień.</li> </ul> <p>Teryparatyd (TPT): podawany w dawce 20 <math>\mu</math>g/dzień w postaci podskórnych iniekcji + placebo podawany w postaci tabletek;</p> <p>Alendronian (ALD): podawany doustnie w dawce 10 mg/dzień w postaci tabletek + placebo w postaci iniekcji podskórnych.</p> <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali codziennie wapń (1000 mg) i witaminę D (800 IU).</p> <p><b>Okres leczenia wynosił – 36 miesięcy:</b></p> <p>Faza pierwsza leczenia – 18 miesięcy;</p> <p>Faza extension – 18 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie;</li> <li>kliniczne złamanie kręgowo;</li> <li>złamania pozakręgowo;</li> <li>niskoenergetyczne złamanie pozakręgowo;</li> <li>BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości biodrowej;</li> <li>rezygnacje z leczenia;</li> <li>poważne działania niepożądane;</li> <li>działania niepożądane.</li> </ul>



Parametr		TPT	ALD	
Liczebność populacji, N		214	214	
Kobiety, n (%)		172 (80,4)	173 (80,8)	
Kobiety w okresie pomenopauzalnym, n (%)		134 (77,9)	143 (82,7)	
Wiek, średnia w latach (SD)		56,1 (13,4)	57,3 (14,0)	
Rasa biała, n (%)		153 (71,5)	148 (69,2)	
Leki stosowane we wcześniejszych terapiach, n (%)	Bisfosfoniany	20 (9,3)	20 (9,3)	
	Glikokortykosteroidy	Mediana przyjmowanej dawki prednizonu w mg/dobę (zakres)	7,5 (5,0-10,0)	7,8 (5,0-10,0)#
		Mediana czasu trwania leczenia prednizonem w latach (zakres)*	1,5 (0,3-5,2)	1,2 (0,3-5,7)
Liczba wcześniejszych złamań, n (%)	Złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie**	62 (30,0)#	53 (25,4)	
	Złamania pozakręgowo	93 (43,5)	89 (41,6)	
	Niskoenergetyczne złamania pozakręgowo	42 (19,6)	43 (20,1)	
BMD w g/cm <sup>2</sup> (SD)#	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	0,85 (0,13)	0,85 (0,13)	
	Kość biodrowa	0,74 (0,11)	0,76 (0,12)	
Liczba pacjentów, u których oceniono markery obrotu kostnego, n		99	100	





<b>Mediana stężenia N-końcowego propeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, µg/litr (zakres)</b>		40,2 (28,8-56,8)	38,8 (28,6-50,8)		
<b>Mediana stężenia C-końcowego propeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, µg/litr (zakres)</b>		147,5 (122,0-183,0)	139,5 (110,5-176,5)		
<b>Mediana stężenia frakcji kostnej fosfatazy zasadowej w surowicy krwi, µg/litr (zakres)</b>		9,0 (6,1-11,4)	8,8 (6,8-11,7)		
<b>Mediana stężenia C-telopeptydu kolagenu typu I w surowicy krwi, pmol/litr (zakres)</b>		3265 (2070-4723)	3331 (2388-5366)		
<b>Choroby współistniejące wymagające stosowania glikokortykosteroidów, n (%)</b>	<b>Choroby reumatyczne</b>	161 (75,2)	161 (75,2)		
	➤ Reumatoidalne zapalenie stawów	98 (45,8)	111 (51,9)		
	➤ Toczeń rumieniowaty układowy	28 (13,1)	21 (9,8)		
	➤ Polimialgia reumatyczna	10 (4,7)	8 (3,7)		
	➤ Zapalenie naczyń	5 (2,3)	3 (1,4)		
	➤ Inne choroby reumatyczne	20 (9,3)	18 (8,4)		
	<b>Choroby układu oddechowego</b>	29 (13,6)	31 (14,5)		
	<b>Choroby zapalne jelit</b>	3 (1,4)	4 (1,9)		
	<b>Inne choroby</b>	21 (9,8)	18 (8,4)		



\*Czas trwania terapii GKS został oszacowany na podstawie czasu, w którym pacjent otrzymywał aktualną dawkę GKS, w związku z czym dawka skumulowana może być niedoszacowana;

\*\*Ocenę złamań kręgowych przedstawiono dla okresu 18 msc. leczenia dla 209 pacjentów z grupy alendronianu oraz 207 pacjentów z grupy teryparatydu oraz dla okresu 36 msc. leczenia dla 209 pacjentów z grupy alendronianu oraz 212 pacjentów z grupy teryparatydu. Pacjentom tym wykonano zdjęcia rentgenowskie oraz radiografię w okresie *baseline*.

# wyniki zaczerpnięte z publikacji Saag 2007

#### **Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania: wieloośrodkowe badanie randomizowane, podtyp IIA, podwójnie zaślepienie

Czy podano precyzyjne informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) przy odchyleniu standardowym równym  $SD=0,04$  z mocą statystyczną testu 90% wykryć  $0,015 \text{ g/cm}^2$  (w przybliżeniu 2%) różnicę pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w zmianach w gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) lędźwiowego odcinka kręgosłupa pomiędzy początkowym pomiarem BMD, a końcowym.

Porównywalność badanych grup: charakterystyki wyjściowe porównywanych grup były do siebie zbliżone (grupy homogenne).

Utajnienie kodu randomizacji: brak danych.

Zaślepienie: podwójne zaślepienie.

Typ randomizacji: randomizacja blokowa ze stratyfikacją (1:1) według płci, miejsca przeprowadzenia badania oraz wcześniejszego stosowania bisfosfonianów

Analiza intention-to-treat: Wyniki dla punktów końcowego analizy skuteczności (złamania pozakręgowie oraz niskoenergetyczne złamania pozakręgowie) oraz bezpieczeństwa zostały zatem przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów w liczbie 428, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych analiza mITT nie została zachowana. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla populacji mITT.

Utrata pacjentów z badania: Ogółem z eksperymentu po 18 msc. leczenia utracono 64 pacjentów z grupy teryparatydu oraz 70 pacjentów z grupy alendronianu. Powody rezygnacji oraz liczba utraconych pacjentów była następująca (TPT vs ALD): zgon (7 vs 12), wycofanie zgody (16 vs 30), utraty z okresu *follow-up* (3 vs 8), działań niepożądanych (25 vs 13), naruszenia protokołu (3 vs 3), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (2 vs 0), niespełnienie kryteriów włączenia (1 vs 2), decyzja sponsora (3 vs 1), z innych przyczyn (1 vs 1), decyzja lekarza (3 vs 0). Natomiast po 36 msc. leczenia z badania utracono w sumie 91 pacjentów z grupy teryparatydu oraz 96 pacjentów z grupy alendronianu. Powody rezygnacji oraz liczba utraconych pacjentów była następująca (TPT vs ALD): zgon (9 vs 15), wycofanie zgody (29 vs 42), utraty z okresu *follow-up* (4 vs 13), działań niepożądanych (30 vs 18), naruszenia protokołu (3 vs 4), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (2 vs 0), niespełnienie kryteriów włączenia (1 vs 2), decyzja sponsora (6 vs 1), z innych przyczyn (2 vs 1), decyzja lekarza (5 vs 0).

Upublicznienie: N Engl J Med 2007; 357:2028-39; Arthritis & Rheumatism vol. 60. No. 11, Nov 2009, pp 3346 - 3355

Sponsorzy: Eli Lilly

## 16 FORMULARZE EKSTRAKЦИИ DANYCH

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>					
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	



## Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

### Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

### Publikacje:

### Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	[%]	N	n	[%]	



## 17 PIŚMIENNICTWO

### 17.1 Problem decyzyjny

#### 17.1.1 Problem zdrowotny

1. Foltyn W., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J. Osteoporoza posteroïdowa. Endokrynologia Polska 2007, vol. 58, 2, 170–175.
2. Przedlacki J., Rell-Bakalarska M. Osteoporoza wtórna osób dorosłych, 135–146.
3. Papierska L., Rabijewski M. Osteoporoza posteroïdowa. Polskie archiwum Medycyny Wewnętrznej 2007, 117, 8, 1-7.
4. Mackiewicz Stefan. Glikokortykosteroidy – mity i fakty. Reumatologia 2007; 45, 4: 198-204.
5. Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne. Tom II. 1537-1543.
6. Beers M. The Merck Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii, 2006: 1480-1484.
7. Stetkiewicz T., Pertyński T. Diagnostyka i terapia osteoporozy. Przewodnik lekarza 2005, 4, 66-72.
8. Pennisi P., Trombetti A., Rizzoli R. Glicocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. Clinical orthopaedics and related research 2006, 443, 39-47.
9. Papaïoannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. CMAJ 2010;182(17):1864-73
10. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol 2010 Jun;162(6):1009-20
11. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie.
12. Algorytm postępowania farmakoterapeutycznego w osteoporozie: [www.ostenoforum.org](http://www.ostenoforum.org) [stan na 26.06.2009]
13. Sambrook P.N. How to prevent steroid induced osteoporosis. Ann. Rheum. Dis. 2005, 2: 176–178.

#### 17.1.2 Populacja

1. Brussel MS., Bultink IEM., Lems WF. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Expert Opinion Pharmacotherapy 2009, 10, 6, 997-1005.
2. Foltyn W., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J. Osteoporoza posteroïdowa. Endokrynologia Polska 2007, vol. 58, 2, 170–175.
3. Marcinkowska M., Wawrzyniak A., Horst – Sikorska W. Consequence of osteoporotic fracture – epidemiologic state. Przegląd Menopauzalny 2006; 4; 228 – 230.
4. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. i wsp. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15 (4): 721-739.
5. Colon – Emeric C., Kuchibhatla C.P., Hawkes W., Fredman L., Magaziner J., Zimmerman S., Lyles K.W. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. Osteoporos Int 2003, 14: 879 – 883.

#### 17.1.3 Interwencja

1. Charakterystyka produktu leczniczego FORSTEO®.
2. Medycyna praktyczna <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=1829> [stan na 26.06.2009].
3. <http://www.aotm.gov.pl>
4. <http://www.nice.org.uk>



5. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
6. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
7. <http://www.health.gov.au>
8. <http://www.cadth.ca>
9. <http://www.has-sante.fr>
10. <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
11. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
12. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
13. <http://www.flv.se/beslut/sok-i-databasen/>
14. <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikelBred.asp?artikelID=10908>
15. [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)
16. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
17. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
18. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
19. <http://www.msps.es/profesionales/farmacacia/frmNomenclator.jsp>

#### 17.1.4 Komparator

1. Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0 Warszawa luty 2009.
2. Sambrok P.N. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 2: 176–178.
3. Lorenc R, Gluszek P, Karczmarewicz E, Księżopolska–Orłowska K, Misiorowski W, Franek E, H, Horst–Sikorska W, Kaleta M, Męczekalski B, Olszynski W, Przedlacki J, Skalska A, Warenik–Szymankiewicz A, Więcek A. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* nr 9 z 3 (200), wrzesień 2007.
4. Foltyn W., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J. Osteoporoza posteroidea. *Endokrynologia, Polska* 2007, vol. 58, 2, 170–175
5. *Medycyna praktyczna*: <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=53> [stan na 26.06.2009]

#### 17.1.5 Wyniki zdrowotne

1. EMEA. Concept paper on the need for an addendum on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. EMA/CHMP/EWP/15912/2010
2. EMEA. Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev.2

### 17.2 Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: marzec 2007.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2008.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896–900.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004; 328:1490–1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.





## 17.3 Publikacje wykorzystane w głównej analizie

### 17.3.1 Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem złamań

1. Saag KG, Shane E, Boonen S, Mañín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15; 357(20):2028-39.
2. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009 Nov;60(11):3346-55.
3. [data on file] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: 36-month results.
4. Supplementary Appendix to: Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39

#### Analizy post-hoc

5. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, et al. Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010 Apr;46(4):935-9.
6. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of rheumatology* 2010;37:141-8.
7. Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, et al. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010;46:929-34.
8. Langdahl BL, Mañín F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, Krohn K, See K, Warner MR. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009 Apr 7.
9. Losada BR, Zanchetta JR, Zerbini C, Molina JF, De la Peña P, Liu CC, Smith RB, Nino AJ, Krohn K, Warner MR. Active comparator trial of teriparatide vs alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: results from the Hispanic and non-Hispanic cohorts. *J Clin Densitom.* 2009 Jan-Mar;12(1):63-70. Epub 2008 Nov 22.

## 17.4 Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Charakterystyka produktu leczniczego FORSTEO®. Marzec 2010.
3. <http://www.emea.europa.eu>. Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR) FORSTEO. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMEA/H/C/425.
4. <http://www.fda.gov>
5. Periodic Safety Update Report. Teriparatide (rDNA) 27 May 2008 to 26 May 2009. Summary Bridging Report. Eli Lilly and Company.
6. Periodic Safety Update Report. Teriparatide (LY333334) 27 May 2010 to 26 November 2010. Summary Bridging Report. Eli Lilly and Company.



- ing Repor. Eli Lilly and Company.
7. <http://doublecheckmd.com>
  8. <http://www.rxlist.com>
  9. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10; 344(19):1434-41.
  10. Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC. Effects of LY333334 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Data summary approved by Lilly: 26 May 2005.
  11. ORWOLL ES, WH SCHEELE, S PAUL, S ADAMI, U SYVERSEN, A DIEZ-PEREZ, J-M KAUFMAN, AD CLANCY, and GA GAICH. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* Volume 18, Number 1, 2003.
  12. Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAJ. Effects of LY333334 in the treatment of men with osteoporosis. Data summary approved by Lilly: 26 May 2005.
  13. Miller P D & E. N. Schwartz & P. Chen & D. A. Misurski & J. H. Krege. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* (2007) 18:59–68.
  14. Klawansky S., Komaroff E., Cavanaugh PF Jr., Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE et al (20003). Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis Int* 2003, 14: 570-576.
  15. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al (1997). Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from the NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997, 12: 1761–1768.
  16. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al (1998). Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998, 32: 992–999.
  17. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* Feb; 17(2): 1630-1637.
  18. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006, 17; 273-280.
  19. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4528-35.
  20. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005 Aug 8-22;165(15):1762-8.
  21. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):283-91.
  22. Rajzbaum G., Jakob F., Karras D., Ljunggren O., Lems W.F., Langdahl B.L., Fahrleitner-Pammer A., Walsh J.B., Gibson A., Tynan A.J., Marin F. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): Postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008 24:2 (377-384).
  23. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2010 Nov 27.
  24. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and



- back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 2009;85(6):484-93.
25. Silverman SL. Osteoporosis therapies: Evidence from health-care databases and observational population studies. *Calcif Tissue Int* 2010;87(5):375-84
  26. Miller PD, Silverman SL, Gold DT, Taylor KA, Chen P, Wagman RB. Rationale, objectives and design of the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience (DANCE) study. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):85-90.
  27. Sebba A, R. Sierra-Zorita, P.Miller, P.Chen. K. Taylor. M. Wong, K.Krohn et all. The Direct Assessment of Non-vertebral Fracture in Community Experience (DANCE) Study: Baseline Demographics and Reasons for Initiating Teriparatide Therapy. American Society for Bone and Mineral Research. Presentation: W303.
  28. K. Taylor, D. Gold, S. Silverman, P. Chen, M. Wong, K. Krohn, Eli Lilly and Company, Indianapolis., Persistence with Teriparatide Therapy Among Participants in the DANCE Trial. American Society for Bone and Mineral Research. Presentation: W384.
  29. Arden K, Earl D. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. *Osteoporosis International* 2006, 17, 1626-1629.
  30. Adachi J, Hanley D. assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide In patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month multicenter, open-label, prospective study. *Clinical Therapeutics* 2007, 29, 9, 2055-2067.
  31. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep;21(9):1453-60.
  32. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Linda Y, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002 May-Jun;30(3):312-21.
  33. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004 Jul-Aug; 32(4):426-38.
  34. Miller P.D., Safety of Parathyroid Hormone for the treatment of osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports* 2008, 6: 12-16.
  35. Harper K. D., Krege J. H., Marcus R., Mitlak B. H., Osteosarcoma and teriparatide. *Journal of Bone and mineral research* 2007; 22 (2): 334.

## 17.5 Publikacje wykorzystane w ograniczeniach

1. EMEA. Concept paper on the need for an addendum on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. EMA/CHMP/EWP/15912/2010
2. EMEA. Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev.2

## 17.6 Publikacje wykorzystane w dyskusji

### 17.6.1 Populacja

1. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. i wsp. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (4): 721-739.



2. Colon – Emeric C., Kuchibhatla C.P., Hawkes W., Fredman L., Magaziner J., Zimmerman S., Lyles K.W. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003, 14: 879 – 883.

### 17.6.2 Dyskusja z innymi przeglądami

1. Blick S.K.A., Dhillon S., Keam S.J. Teriparatide. A review of its use in osteoporosis. *Drugs* 2008, 68 (18): 2709-2737.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. September 2008.
3. Kanis J.A., Stvenson M., McCloskey EV, Davis S., Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment* 2007, vol. 11: No 7.
4. Vestergaard P, Jorgensen N. R, Mosekilde I, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk-a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007, 18: 45-47.
5. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N., Hanley D., Adachi J., Goltzman D., Murray T., Hodson A., for the Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathuroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006; 175 (1): 52-9.
6. Compston J, Barlow D. Cooper C., Doyle D., Eastell R., Edwards L., Francis R., Kanis J., Lekamwasam S., Melville T., Reid D., Russell G., Waite C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Royal College of Physicians of London* 2002. *Horm Res* 2003;60 (Suppl. 3):77-79.

### 17.6.3 Dodatkowe informacje dotyczące teryparatydu w oparciu o analizy post-hoc do badania Saag 2007/2009

1. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotter R, Chen P, Warner MR, Dalsky GP, et al. Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010 Apr;46(4):935-9.
2. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of rheumatology* 2010;37:141-8.
3. Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, et al. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010;46:929-34.
4. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporosis International* 2009;20:2095-104TN.
5. Losada BR, Zanchetta JR, Zerbini C, Molina JF, De la Peña P, Liu CC, et al. Active comparator trial of teriparatide vs alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: results from the Hispanic and non-Hispanic cohorts. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2009;12:63-70.

## 17.7 Badania wyłączone z analizy na podstawie pełnych tekstów



### 17.7.1 Badania wtórne

1. Adler R.A., Hochberg M.C. Suggested Guidelines for Evaluation and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch. Intern. Med.* 2003 163:21 (2619-2624).
2. Adler RA. Glucocorticoid-induced osteoporosis: management update. *Curr Osteoporos Rep* 2010 Mar;8(1):10-4.
3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* vol 44, No 7, July 2001, pp 1496-1503.
4. Audran M. Drug combination strategies for osteoporosis. *Jt. Bone Spine* 2006 73:4 (374-378).
5. Blair MM, Carson DS, Barrington R. Bisphosphonates in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Fam Pract.* 2000 Sep;49(9):839-48.
6. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):499-507.
7. Boling E.P. Secondary Osteoporosis: Underlying Disease and the Risk for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Clin. Ther.* 2004 26:1 (1-14).
8. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Glucocorticoid-induced osteoporosis: A review. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2010;8(1):15-26.
9. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.
10. Brussel MS., Bultink IEM., Lems WF. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2009, 10, 6, 997-1005.
11. Canalis E., Bilezikian J.P., Angeli A., Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004 34:4 (593-598).
12. Cappuzzo K.A., Delafuente J.C. Teriparatide for Severe Osteoporosis. *Ann. Pharmacother.* 2004 38:2 (294-302).
13. Cefalu C.A. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr. Med. Res. Opin.* 2004 20:3 (341-349).
14. Cosman F. Anabolic therapy for osteoporosis: Parathyroid hormone. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2006 8:1 (63-69).
15. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(2):82-8
16. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Feb;6(1):66-9.
17. Compston J. Recombinant parathyroid hormone in the management of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2005 77:2 (65-71).
18. Colon – Emeric C., Kuchibhatla C.P., Hawkes W., Fredman L., Magaziner J., Zimmerman S., Lyles K.W. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003, 14: 879 – 883.
19. Cranney A., Adachi J.D. Corticosteroid-induced osteoporosis: A guide to optimum management. *Treat. Endocrinol.* 2002 1:5 (271-279).
20. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005 Sep;21(9):1453-60.
21. Devogelaer JP, Boutsen Y, Manicourt DH. Biologicals in osteoporosis: teriparatide and parathyroid hormone in women and men. *Curr Osteoporos Rep* 2010 Sep;8(3):154-61.
22. Devogelaer J.-P. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutic Approach. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2006 32:4 (733-757).
23. Devogelaer J.-P., Goemaere S., Boonen S., Body J.-J., Kaufman J.-M., Reginster J.-Y., Rozenberg S., Boutsen



- Y. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int.* 2006 17:1 (8-19).
24. Divittorio G., Jackson K.L., Chindalore V.L., Welker W., Walker J.B. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy* 2006 26:1 (104-114).
  25. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RG, Stevenson JC, Torgerson DJ. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med.* 1998 Oct;244(4):271-92.
  26. Hansen L.B., Vondracek S.F. Prevention and treatment of nonpostmenopausal osteoporosis. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2004 61:24 (2637-2656).
  27. Heffernan M.P., Saag K.G., Robinson J.K., Callen J.P. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy: Commentary. *J. Am. Med. Assoc.* 2006 295:11 (1300-1303).
  28. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):688-703.
  29. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010 Jun;162(6):1009-20
  30. Hough S, Ascott-Evans B, de Villiers T, de Weerd J, Ellis G, Lipschitz S; National Osteoporosis Foundation of South Africa. Position paper of the National Osteoporosis Foundation of South Africa (NOFSA) on the use of parathyroid hormone (PTH 1-34) in the treatment of osteoporosis. *S Afr Med J.* 2004 Mar; 94(3):175-7.
  31. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y. Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis - usefulness of alendronate and risedronate. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007 8:16 (2743-2756).
  32. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Med. J.* 2005 46:4 (456-463).
  33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al (1998). Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998, 32: 992-999.
  34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008 Apr;19(4):385-97. Epub 2008 Feb 22.
  35. Klawansky S., Komaroff E., Cavanaugh PF Jr., Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE et al (20003). Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis Int* 2003, 14: 570-576.
  36. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. i wsp. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (4): 721-739.
  37. Koval P., Seaton T.L. Parathyroid hormone. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2005 3:1 (31-38).
  38. Kumar R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001 10:5 (589-595).
  39. Lane N.E., Rehman Q. Parathyroid hormone treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000 18:5 SUPPL. 21 (S60-S64).
  40. Lau AN, Adachi JD. Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:497-503.
  41. Lau A.N., Ali S.H., Sawka A.M., Thabane L., Papaioannou A., Gafni A., Adachi J.D. Improvement in health-related quality of life in osteoporosis patients treated with teriparatide. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008 9 151.
  42. Liu R.H., Werth V.P. What Is New in the Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis? *Semin. Cutaneous Med. Surg.* 2007 26:4 (203-209).



43. Lewiecki E.M., Baim S., Bilezikian J.P., Eastell R., LeBoff M.S., Miller P.D. 2008 Santa Fe Bone Symposium: Update on Osteoporosis. *J. Clin. Densitometry* 2009 12:2 (135-157).
44. Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Cooper C., Hochberg M.C., Luckey M.M., Maricic M., Miller P.D. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007. *J. Clin. Densitometry* 2008 11:2 (313-324).
45. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al (1997). Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from the NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997, 12: 1761–1768.
46. MacLaughlin E.J., Raeli C.L. ASHP therapeutic position statement on the prevention and treatment of osteoporosis in adults. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2008 65:4 (343-357).
47. Mazziotti G, Angeli A., Bilezikian J. P. Canalis E., Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006 17:4 (144-149).
48. Marcinkowska M., Wawrzyniak A., Horst – Sikorska W. Consequence of osteoporotic fracture – epidemiologic state. *Przegląd Menopauzalny* 2006; 4; 228 – 230.
49. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: Role of teriparatide. *Ther Clin Risk Manage* 2009;5(1):305-10
50. Miller P.D. Monitoring osteoporosis therapies. *Curr. Osteoporosis Rep.* 2007 5:1 (38-43).
51. Miller P.D., Bilezikian J.P., Diaz-Curiel M., Chen P., Marin F., Krege J.H., Wong M., Marcus R. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 92:9 (3535-3541).
52. Miller P.D., Safety of Parathyroid Hormone for the treatment of osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports* 2008, 6: 12-16.
53. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):273-80.
54. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006 Feb; 17(2): 1630-1637.
55. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.
56. Payer J, Brazdilova K, Jackuliak P. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: Prevalence, and emerging treatment options. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2[1], 49-59. 2010.
57. Prevrhal S, Krege JH, Chen P, Genant H, Black DM. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin.* 2009 Apr; 25(4):921-8. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. i wsp. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (4): 721-739.
58. Popp AW, Isenegger J, Buergi EM, Buergi U, Lippuner K. Glucocorticosteroid-induced spinal osteoporosis: scientific update on pathophysiology and treatment. *Eur Spine J.* 2006 Jul;15(7):1035-49.
59. Potts J.T., Gardella T.J. Progress, paradox, and potential: Parathyroid hormone research over five decades. *Ann. New York Acad. Sci.* 2007 1117:- (196-208).
60. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):957-64.
61. Roth M. Osteoporosis guidelines. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2004 2:4 (315-324).
62. Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London, UK. 2002.
63. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):135-57, vii.
64. Sambrook PN. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Int J Rheum Dis* 2008;11(4):381-5.
65. Sambrook. PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:176–178.
66. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2009;7(1):23-6.
67. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M.C., Silverman S.L. Impact of Osteoporosis Treatment



- Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. *Am. J. Med.* 2009 122:2 SUPPL. (S3-S13).
68. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol.* 2006 Jan;142(1):82-90.
  69. Tashjian Jr. A.H., Chabner B.A. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2002 17:7 (1151-1161).
  70. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006 Sep;79(3):129-37. Epub 2006 Sep 11.
  71. Vermaat H., Kirtschig G. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in daily dermatologic practice.
  72. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther.* 2004 Jun;26(6):841-54.
  73. Qaseem A., Snow V., Shekelle P., Hopkins Jr. R., Forciea M.A., Owens D.K. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2008 149:6 (404-415).

### 17.7.2 Nieadekwatna populacja

1. Adachi J, Hanley D. assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month multicenter, open-label, prospective study. *Clinical Therapeutics* 2007, 29, 9, 2055-2067.
2. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsmann AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4528-35.
3. Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAC. Effects of LY333334 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Data summary approved by Lilly: 26 May 2005.
4. Clinical Study Summary: Study B3D-MC-GHAJ. Effects of LY333334 in the treatment of men with osteoporosis. Data summary approved by Lilly: 26 May 2005.
5. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, Burnett-Bowie SM, Lee H, Juppner H, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jul;94(7):2495-501.
6. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005 Aug 8-22;165(15):1762-8.
7. Miller P D & E. N. Schwartz & P. Chen & D. A. Misurski & J. H. Krege. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* (2007) 18:59-68.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10; 344(19):1434-41.
9. ORWOLL ES, WH SCHEELE, S PAUL, S ADAMI, U SYVERSEN, A DIEZ-PEREZ, J-M KAUFMAN, AD CLANCY, and GA GAICH. The Effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34)] Therapy on Bone Density in Men With Osteoporosis. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* Volume 18, Number 1, 2003.
10. Ryder KM, Tanner SB, Carbone L, Williams JE, Taylor HM, Bush A, et al. Teriparatide is safe and effectively increases bone biomarkers in institutionalized individuals with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2010 Mar;28(2):233-9.
11. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006





Feb;21(2):283-91.

12. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, Sebba A, Chen P, Wong M, et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24:1125-31.

### 17.7.3 Badania obserwacyjne

1. Adachi J, Hanley D. assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month multicenter, open-label, prospective study. *Clinical Therapeutics* 2007, 29, 9, 2055-2067.
2. Arden K, Earl D. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. *Osteoporosis International* 2006, 17, 1626-1629.
3. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2010 Nov 27.
4. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 2009;85(6):484-93.
5. Miller PD, Silverman SL, Gold DT, Taylor KA, Chen P, Wagman RB. Rationale, objectives and design of the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience (DANCE) study. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):85-90.
6. Newman E.D., Matzko C.K., Oleginski T.P., Perruquet J.L., Harrington T.M., Maloney-Saxon G., Culp T., Wood G.C. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): A novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporosis Int.* 2006 17:9 (1428-1434).
7. Rajzbaum G., Jakob F., Karras D., Ljunggren O., Lems W.F., Langdahl B.L., Fahrleitner-Pammer A., Walsh J.B., Gibson A., Tynan A.J., Marin F. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): Postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008 24:2 (377-384).
8. Silverman SL. Osteoporosis therapies: Evidence from health-care databases and observational population studies. *Calcif Tissue Int* 2010;87(5):375-84

### 17.7.4 Brak poszukiwanego komparatora

1. Curtis J.R., Westfall A.O., Allison J., Becker A., Melton M.E., Freeman A., Kiefe C.I., MacArthur M., Ockershausen T., Stewart E., Weissman N., Saag K.G. Challenges in improving the quality of osteoporosis care for long-term glucocorticoid users: A prospective randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007 167:6 (591-596).

### 17.7.5 Nieadekwatna dawka leku

1. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998 Oct 15; 102(8):1627-33.
2. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000; 11(5):434-42.
3. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a



randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000 May; 15(5): 944-51.

4. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003 Jan; 14(1): 77-81.

### 17.7.6 Przeglądy systematyczne

1. Blick S.K.A., Dhillon S., Keam S.J. Teriparatide. A review of its use in osteoporosis. *Drugs* 2008, 68 (18): 2709-2737.
2. Compston J, Barlow D, Cooper C., Doyle D., Eastell R., Edwards L., Francis R., Kanis J., Lekamwasam S., Melville T., Reid D., Russell G., Waite C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Royal College of Physicians of London 2002. *Horm Res* 2003;60 (Suppl. 3):77-79.
3. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N., Hanley D., Adachi J., Goltzman D., Murray T., Hodsman A., for the Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006; 175 (1): 52-9.
4. Kanis J.A., Stevenson M., McCloskey EV, Davis S., Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment* 2007, vol. 11: No 7.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. September 2008.
6. Vestergaard P, Jorgensen N. R, Mosekilde I, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk-a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007, 18: 45-47.

### 17.7.7 Badania przedkliniczne na zwierzętach

1. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, Linda Y, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002 May-Jun;30(3):312-21.
2. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004 Jul-Aug; 32(4):426-38.

### 17.7.8 Badania poglądowe, listy, komentarze, abstrakty

1. Algorytm postępowania farmakoterapeutycznego w osteoporozie: [www.ostenoforum.org](http://www.ostenoforum.org) [stan na 26.06.2009].
2. Bilezikian JP. Teriparatide in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2009;45:S131.
3. Bukhari M. The National Osteoporosis Guideline Group's new guidelines: What is new'. *Rheumatology (UK)* 2009 48:4 (327-329).
4. Dobnig H, Warner MR, Langdahl BL, Moricke R, See K, Marin F. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Effects of gender and menopausal status - 24-month results. *Bone* 2009;44:S235
5. Foltyn W., Kos-Kudła B., Marek B., Kajdaniuk D., Głogowska-Szeląg J. Osteoporoza posteroidea. *Endokrynologia Polska* 2007, vol. 58, 2, 170-175.
6. Friedman A.W. Important determinants of bone strength: Beyond bone mineral density. *J. Clin. Rheumatol.* 2006 12:2 (70-77).
7. Gaciong Zbigniew, Kuna Piotr. Współpraca lekarza z pacjentem w chorobach przewlekłych –compliance,



- adherence, persistence. Stan obecny i możliwości poprawy. *Medycyna po dyplomie*. Wydanie specjalne, marzec 2008/ supl. Nr 03/08.
8. Gennari L., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet* 2009 373:9671 (1225-1226).
  9. Harper K. D., Krege J. H., Marcus R., Mitlak B. H., Osteosarcoma and teriparatide. *Journal of Bone and mineral research* 2007; 22 (2): 334.
  10. Ish-Shalom S, Dumitrache C, El Hussein T, Hussein A, Barker C, Pavo I. Patients treated with teriparatide experience reduced back pain and increased quality of life in clinical practice. *Bone* 2009;44:S445.
  11. Lorenc R, Gluszko P, Karczmarewicz E, Księżopolska-Orłowska K, Misiorowski W, Franek E, H, Horst-Sikorska W, Kaleta M, Męczekalski B, Olszynski W, Przedlacki J, Skalska A, Warenik-Szymankiewicz A, Więcek A. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* nr 9 z 3 (200), wrzesień 2007.
  12. Marcinowska-Suchowierska E., Marek Tałataj, Ewa Czerwińska, Michał Wąsowski. Leczenie osteoporozy farmakologiczne – zasadność jej stosowania i wyboru leku. *Postępy Nauk Medycznych* 4/2006, s. 172-178.
  13. Midkiff KD, Gilsean A, Wu Y, Masica D, Andrews E. Characteristics of adult osteosarcoma patients: Results from an ongoing postmarketing drug safety surveillance study. *J Clin Oncol* 2010;28(15).
  14. Miller PD, Silverman SL, Gold DT, Taylor KA, Chen P, Wagman RB. Rationale, objectives and design of the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience (DANCE) study. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):85-90.
  15. Nuti R. New data on teriparatide treatment. *Bone* 2009;45:S133
  16. Papierska L., Rabijewski M. Osteoporoza posteroidea. *Polskie archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007, 117, 8, 1-7.
  17. Pennisi P., Trombetti A., Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clinical orthopaedics and related research* 2006, 443, 39-47.
  18. Przedlacki J., Rell-Bakalarska M. Osteoporoza wtórna osób dorosłych, strony: 135-146.
  19. Rizzoli R. How does teriparatide compare with alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jul;4(7):372-3. Epub 2008 May 13. // *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39.
  20. Rossi C.M., Di Comite G. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 2008 358:12 (1302).
  21. Sambrook P.N. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 2: 176-178.
  22. Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15; 357(20): 2084-6.
  23. Sebba A, Sierra-Zorita, P.Miller, P.Chen, K. Taylor, M. Wong, K.Krohn et al. The Direct Assessment of Non-vertebral Fracture in Community Experience (DANCE) Study: Baseline Demographics and Reasons for Initiating Teriparatide Therapy. *American Society for Bone and Mineral Research. Presentation: W303.*
  24. Sewerynek E, Karolina Bajon, Michał Stuss, Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii *Przegląd Menopauzalny* 2007; 6: 336-343.
  25. Stętkiewicz T., Pertyński T. Diagnostyka i terapia osteoporozy. *Przewodnik lekarza* 2005, 4, 66-72.
  26. K. Taylor, D. Gold, S. Silverman, P. Chen, M. Wong, K. Krohn, Eli Lilly and Company, Indianapolis., Persistence with Teriparatide Therapy Among Participants in the DANCE Trial. *American Society for Bone and Mineral Research. Presentation: W384.*
  27. Tashjian Jr. A.H., Chabner B.A. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 2002 17:7 (1151-1161).
  28. Tastekin N, Zateri C. Probable osteosarcoma risk after prolonged teriparatide treatment: comment on the



article by Saag et al. Arthritis Rheum 2010 Jun;62(6):1837-8

29. Wąsowski M., Ewa Marcinowska-Suchowierska. Przyczyny niepowodzeń farmakologicznej terapii chorób przewlekłych ze szczególnym uwzględnieniem osteoporozy. Postępy Nauk Medycznych 6/2006, s. 359-366.
30. Woolf AD, Akesson K. Is teriparatide or alendronate the best treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis? Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 May; 4(5):236-7.
31. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie.



## 18 SPIS TABEL

Tabela 1. Względne ryzyko złamania kręgowi i odcinka bliższego kości udowej u chorych przewlekłe stosujących różne dawki prednizonu [1] .....	19
Tabela 2. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Forsteo® [1] .....	26
Tabela 3. Rekomendacje refundacyjne dla teryparatydu (preparat Forsteo®).....	27
Tabela 4. Wyniki wyszukiwania decyzji refundacyjnych dla leku Forsteo®.....	29
Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do analizy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	52
Tabela 6. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	54
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	55
Tabela 8. Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu Saag 2007/2009 (Saag 2007, Saag 2009)) .....	57
Tabela 9. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	59
Tabela 10. Dawka glikokortykosteroidów po 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2009).....	61
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów, analiza w podgrupach pacjentów (< 5 mg/dzień; od 5 do < 10 mg/dzień i ≥ 10 mg/dzień); TPT vs ALD (Saag 2009).....	61
Tabela 12. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie – okres obserwacji 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	62
Tabela 13. Obliczone ilorazy szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	63
Tabela 14. Zestawienie parametrów EBM dotyczących frekwencji złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie (Saag 2007, Saag 2009).....	63
Tabela 15. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły kliniczne złamania kręgowo; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	64
Tabela 16. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia klinicznych złamań kręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	65
Tabela 17. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły złamania pozakręgowo; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	65
Tabela 18. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia złamań pozakręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	66
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły niskoenergetyczne złamania pozakręgowo; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	67
Tabela 20. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia niskoenergetycznych złamań pozakręgowych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	67
Tabela 21. Średnie procentowe zmiany BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych po 18 i 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	68
Tabela 22. Średnie całkowite zmiany BMD (g/cm <sup>2</sup> ) odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych po 18; TPT vs ALD (Saag 2007) .....	69
Tabela 23. Średnie zmiany BMD kości biodrowej względem wartości wyjściowych po 18 i 36 msc. leczenia; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	69
Tabela 24. Średnie całkowite zmiany BMD (g/cm <sup>2</sup> ) kości biodrowej względem wartości wyjściowych po 18; TPT vs ALD (Saag 2007) .....	70
Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił zgon; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	72
Tabela 26. Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonu; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	72
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	73
Tabela 28. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009) .....	73



Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	74
Tabela 30. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	74
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	75
Tabela 32. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	76
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	77
Tabela 34. Obliczone ilorazy szans wystąpienia wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	78
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007).....	79
Tabela 36. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia działań niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem leku; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007).....	79
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły żołądkowo-jelitowe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	80
Tabela 38. Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	81
Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007).....	83
Tabela 40. Obliczone wartości ilorazu szans dla wystąpienia mięśniowo-szkieletowych działań niepożądanych; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007).....	84
Tabela 41. Obliczone ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem nerwowym; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	86
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła hiperkalcemia, traktowana jako działanie niepożądane; okres obserwacji – 18 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007).....	86
Tabela 43. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia w okresie leczenia hiperkalcemii; TPT vs ALD (Saag 2007).....	87
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przypadki podwyższonego stężenia wapnia we krwi; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	87
Tabela 45. Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH podwyższonego stężenia wapnia we krwi; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	88
Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hiperurykemia oraz skaza moczanowa; okres obserwacji – 18 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007).....	90
Tabela 47. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia wystąpienia hiperurykemii oraz skazy moczanowej; TPT vs ALD (Saag 2007).....	90
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił $\geq 1$ epizod podwyższonego stężenia moczanów; okres obserwacji – 18 i 36 msc.; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	91
Tabela 49. Obliczone wartości ilorazu szans wystąpienia $\geq 1$ epizodu stężenia moczanów $> 9,0$ mg/dL; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	91
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane; okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	92
Tabela 51. Obliczone wartości ilorazu szans oraz parametry dodatkowe NNH wystąpienia pozostałych działań niepożądanych; TPT vs ALD (Saag 2007, Saag 2009).....	93
Tabela 52. Działania niepożądane uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego FORSTEO® (stan na marzec 2010) [2].....	98
Tabela 53. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek z badania (Neer 2001).....	101
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (Neer 2001)*.....	101
Tabela 55. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu; TPT vs PL (Neer 2001).....	103
Tabela 56 Liczba i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem; TPT vs PL (Neer 2001).....	103



Tabela 57 Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych; TPT vs PL (Neer 2001) .....	104
Tabela 58 Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon; TPT vs PL (Neer 2001) .....	104
Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; TPT vs PL (Neer 2007) .....	105
Tabela 60 Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych w podziale na układy ciała; TPT vs PL (Neer 2001) .....	105
Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentek, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych TEAE; TPT vs PL (Neer 2001) .....	107
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (Orwoll 2003) .....	110
Tabela 63. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu; TPT vs PL (Orwoll 2003) .....	111
Tabela 64. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem (Orwoll 2003) .....	111
Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, które zrezygnowały z leczenia z powodu działań niepożądanych (Orwoll 2003) .....	112
Tabela 66 Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon; TPT vs PL (Orwoll 2003) .....	112
Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; TPT vs PL (Orwoll 2003) .....	113
Tabela 68. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych TEAE; TPT vs PL (Orwoll 2003) .....	114
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania EFOS (Rajzbaum 2008) .....	122
Tabela 70 Liczba analizowanych pacjentów w określonych okresach obserwacji (Fahrleitner-Pammer 2010) .....	123
Tabela 71 Liczba i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia dla 18-miesięcznego okresu obserwacji (Langdahl 2009) .....	123
Tabela 72 Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dla 18-miesięcznego okresu obserwacji (Langdahl 2009) .....	124
Tabela 73 Ocena statusu pacjentów (N = 1104) w momencie zakończenia okresu obserwacji, TPT (Arden 2006) .....	126
Tabela 74 Wyniki wskaźnika <i>persistence</i> dla okresu obserwacji równego 6, 12 oraz 18, TPT (Arden 2006) .....	127
Tabela 75 Wartość parametru <i>compliance</i> wyrażona w % dla okresu obserwacji: 3, 6 oraz 18 msc. (Arden 2006) .....	128
Tabela 76. Działania niepożądane odnotowane pomiędzy 6 a 18 miesiącem leczenia terparatydem (Adachi 2007) .....	129
Tabela 77. Podstawowe dane dotyczące analizowanych rejestrów działań niepożądanych .....	132
Tabela 78. Liczba otrzymanych zgłoszeń ( <i>individual case reports</i> ) dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu (27 maj 2008 – 26 maj 2009) .....	133
Tabela 79. Podstawowe dane dotyczące analizowanych rejestrów działań niepożądanych .....	136
Tabela 80. Liczba nadesłanych zgłoszeń potwierdzonych przez HCP dotyczących bezpieczeństwa stosowania teryparatydu (27.05.2010 – 26.11.2010) .....	137
Tabela 81 Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy) .....	148
Tabela 82 Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy) .....	149
Tabela 83. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania Saag 2007/2009* (okres obserwacji – 18 i 36 miesięcy) .....	150
Tabela 84. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa teryparatydu u pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów .....	163
Tabela 85. Podsumowanie przeglądów systematycznych dotyczące stosowania teryparatydu u pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów .....	163
Tabela 86. Podsumowanie i wnioski z analiz <i>post-hoc</i> dotyczących badania Saag 2007/2009 .....	166
Tabela 87. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD: od 01.06.2009 r. do 11.01.2011 r. ....	170
Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD: do 08.06.2009 r. ....	171
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed do 08.06.2009 .....	174
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane do 08.06.2009 .....	176



<b>Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase ([embase]/lim) do 08.06.2009 .....</b>	<b>179</b>
<b>Tabela 92. Opis arkusza skali Jadad .....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 93. Opis arkusza skali Jadad (Sagg 2007, Saag 2009).....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 94. Charakterystyka badania Saag 2007, Saag 2009 .....</b>	<b>183</b>





## 19 SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból pleców – mediana okresu obserwacji 30 miesięcy (Nevitt 2006) .....	118
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (zgodnie z QUOROM) .....	181