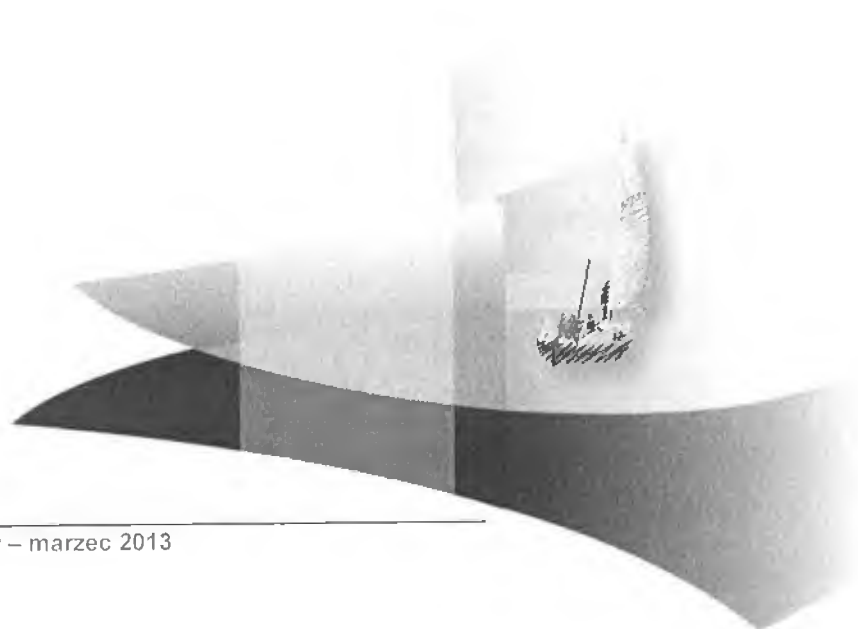


ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 14 grudnia 2012 r.
Aktualizacja w odpowiedzi na uwagi MZ: 27 luty 2013 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie strategii, kwalifikowanie badań, obliczenia, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED] formułowanie tekstu analizy, obliczenia, dyskusja

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska Sp. z o. o.

Ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	7
Kluczowe informacje	10
Streszczenie	12
1. Wstęp i cel	15
2. Problem zdrowotny	16
2.1. Definicja.....	16
2.2. Etiologia i patogenezę osteoporozy.....	16
2.3. Epidemiologia osteoporozy.....	17
2.4. Czynniki ryzyka osteoporozy.....	19
2.5. Objawy kliniczne osteoporozy.....	20
2.6. Rozpoznanie osteoporozy.....	20
2.7. Rokowanie w osteoporozie.....	20
2.8. Leczenie osteoporozy i mechanizm działania poszczególnych leków.....	21
Leki antykataboliczne.....	21
Leki proanaboliczne.....	22
Leki o mieszanym mechanizmie działania.....	23
3. Definiowanie problemu decyzyjnego	26
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej postępowania terapeutycznego w osteoporozie.....	26
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce.....	26
3.1.2. Wytyczne towarzystw zagranicznych.....	27
3.1.3. Podsumowanie.....	36
3.2. Rekomendacje agencji HTA oraz aktualny status refundacyjny w Polsce.....	37
3.3. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	39
3.4. Określenie problemu decyzyjnego.....	41
3.4.1. Populacja docelowa.....	41
3.4.2. Interwencja.....	42
3.4.3. Komparatory.....	42
3.4.4. Punkty końcowe.....	43
4. Charakterystyka ocenianych interwencji	44
4.1. Ranelinian strontu (Protelos®).....	44
4.2. Denosumab (Prolia®).....	45

5. Metodyka analizy klinicznej	47
5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	47
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych	47
5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	49
5.3.1. Strategia wyszukiwania.....	49
5.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej.....	50
5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	51
5.3.4. Ocena wiarygodności badań.....	52
5.4. Ekstrakcja danych	53
5.5. Analiza statystyczna.....	53
5.5.1. Ocena heterogeniczności badań.....	53
5.5.2. Ilościowa analiza wyników	53
5.5.3. Porównanie pośrednie	54
5.6. Ocena siły dowodów naukowych	54
6. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	55
6.1. Charakterystyka badań klinicznych dla ranelinianu strontu	58
6.1.1. RS vs PLC	58
6.1.2. RS vs ALN	60
6.2. Charakterystyka badań klinicznych dla denosumabu	61
6.2.1. DENO vs PLC	61
6.2.2. DENO vs ALN.....	64
6.3. Ocena homogeniczności badań	66
6.3.1. Porównanie przez grupę referencyjną PLC	66
6.3.2. Porównanie przez grupę referencyjną ALN	71
6.3.3. Podsumowanie	72
7. Wyniki analizy klinicznej dla porównania z placebo	73
7.1. Ranelinian strontu vs placebo	73
7.1.1. Złamania osteoporotyczne.....	73
7.1.2. Gęstość mineralna kości.....	77
7.1.3. Jakość życia.....	78
7.1.4. Wycofanie z badania.....	79
7.1.5. Bezpieczeństwo	80
7.1.6. Podsumowanie	82
7.2. Denosumab vs placebo.....	84
7.2.1. Złamania osteoporotyczne.....	84
7.2.2. Gęstość mineralna kości.....	87

7.2.3.	Jakość życia.....	88
7.2.4.	Wycofanie z badania.....	88
7.3.	Bezpieczeństwo	89
7.4.	Podsumowanie	91
7.5.	Ranelinian strontu vs denosumab.....	93
7.5.1.	Skuteczność kliniczna.....	93
7.5.2.	Profil bezpieczeństwa	93
7.5.3.	Podsumowanie	94
8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania z kwasem alendronowym	97
8.1.	Ranelinian strontu vs kwas alendronowy	97
8.2.	Denosumab vs kwas alendronowy.....	98
9.	Długoterminowa efektywność kliniczna.....	99
9.1.	Ranelinian strontu	99
9.1.1.	Skuteczność długoterminowa	99
9.1.2.	Bezpieczeństwo długoterminowe.....	100
9.2.	Denosumab	101
9.2.1.	Skuteczność długoterminowa	101
9.2.2.	Bezpieczeństwo długoterminowe.....	102
9.3.	Podsumowanie	103
10.	Analiza efektywności rzeczywistej	104
10.1.	Wpływ terapii na prewencję złamań.....	104
10.2.	Wpływ terapii na jakość życia i odczuwanie bólu.....	105
10.3.	Satysfakcja z leczenia	106
10.4.	Bezpieczeństwo	107
11.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	108
11.1.	Dane publikowane na stronach EMA, FDA, MHRA oraz URPL	108
11.1.1.	Ranelinian strontu.....	108
11.1.2.	Denosumab.....	109
11.2.	Specjalne środki ostrożności z ChPL.....	110
12.	Opracowania wtórne	112
13.	Wnioski końcowe.....	117
14.	Dyskusja	120
15.	Ograniczenia	126
16.	Bibliografia	129

17.Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	136
18.Spis tabel	137
19.Spis rysunków	139

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALN	Kwas alendronowy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DENO	Denosumab
DRESS	Wysypka z eozynofilią i objawami systemowymi (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FRAX	Algorytm do oceny ryzyka złamań (<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
INAHTA	Międzynarodowa sieć agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	Zgodność z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
iv	dożylnie (<i>intravenous</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja regulująca rynek leków i wyrobów medycznych w Wielkiej Brytanii (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mies.	Miesiące

N	liczebność populacji
N/A	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed To Treat</i>)
NRCT	Badanie kliniczne bez randomizacji (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
od	raz dziennie (<i>once daily</i>)
p	wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PICO	Schemat przeprowadzania analizy: populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comaparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
po	Doustnie (<i>per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
q3m	Podawanie leku raz na 3 mies.
q6m	Podawanie leku raz na 6 mies.
q12m	Podawanie leku raz na 12 mies.
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)

RK	Ryzyko w grupie kontrolnej
RIS	Kwas rizedronowy
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RRI	Względne zwiększenie ryzyka (<i>Relative Risk Increase</i>)
RRR	Względna redukcja ryzyka (<i>Relative Risk Reduction</i>)
RS	Ranelinian strontu
SAE	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SERM	Selektywne modulatory receptora estrogenowego (<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
ZOL	Kwas zoledronowy

KLUCZOWE INFORMACJE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ranelinianu strontu (RS) w porównaniu z denosumabem (DENO) we wtórej prewencji złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów

Najważniejsze wnioski z analizy klinicznej

Wyniki analizy klinicznej wskazały, że ranelinian strontu, podobnie jak aktualnie refundowany w przedmiotowym wskazaniu denosumab, należy do leków o udowodnionej skuteczności w prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie. Oba leki pozwalają osiągnąć istotne statystycznie oraz klinicznie korzyści terapeutyczne, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. W obu przypadkach wykazano znamienne statystycznie redukcję ryzyka złamań: kręgowych (nowych, klinicznych oraz wielokrotnych), pozakręgowych oraz złamań kości szyjki udowej. Ponadto ranelinian strontu posiada udowodnioną skuteczność w redukcji poważnych, pozakręgowych złamań osteoporotycznych, a także złamań kości ramiennej oraz żeber i mostka. Jednocześnie siła interwencji wyrażona parametrem NNT była wyższa w przypadku terapii ranelinianem strontu w porównaniu z denosumabem. W trakcie terapii ranelinianem oraz denosumabem obserwowano istotną statystycznie poprawę gęstości mineralnej kości (Tabela 1).

Jakość życia pacjentek uległa istotnej statystycznie poprawie w trakcie terapii ranelinianem strontu w porównaniu z placebo, podobnej zależności nie wykazano natomiast dla denosumabu. Ranelinian strontu stosowany zamiast placebo przyczyniał się do poprawy ogólnego funkcjonowania, w tym zarówno w sferze fizycznej, jak również emocjonalnej. Raportowano także znamienne poprawę w zakresie odczuwania bólu pleców.

Wykazane w fazie randomizowanej korzyści terapeutyczne ze stosowania ranelinianu strontu utrzymywały się w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. w trakcie 10-letniej fazy wydłużonej. Nie raportowano innych niż w fazie RCT niepokojących działań niepożądanych. Również obserwacja w warunkach rutynowej praktyki klinicznej przeprowadzona na dużych badaniach obserwacyjnych potwierdza, że ranelinian należy do terapii skutecznych, poprawiających jakość życia oraz cechujących się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, że w trakcie terapii ranelinianem strontu istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości (syndrom DRESS, zespół Stevensa-Johnsona), a także ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku terapii denosumabem może natomiast dochodzić do ciężkich infekcji, powikłań skórnych, supresji obrotu kostnego, którego konsekwencją jest osteonekroza kości szczęki (ONJ), występowanie atypowych złamań kości udowej oraz komplikacje w gojeniu się złamań. W obu przypadkach wydane zostały odpowiednie komunikaty i stanowiska EMA oraz FDA wskazujące jednocześnie, że zdarzenia te mają charakter rzadki.

Tabela 1.
Podsumowanie najistotniejszych wniosków analizy klinicznej

Zmiana parametrów klinicznych	Parametr [CI 95%]	RS vs PLC	DENO vs PLC
ZMNIEJSZENIE RYZYKA WYSTĄPIENIA:			
✓ Nowych złamań kręgowych	RR	0,78 [0,71; 0,86]	0,32 [0,26; 0,41]
	NNT	18 [13; 29] ^{24-60 mies.}	21 [18; 26] ^{36 mies.}
✓ Klinicznych złamań kręgowych	RR	0,68 [0,54; 0,86] ^a	0,32 [0,21; 0,48]
	NNT	15 [10; 36] ^a _{46 mies.}	63 [47; 94] _{36 mies.}
✓ Wielokrotnych złamań kręgowych	RR	0,65 [0,46; 0,93] ^a	0,39 [0,24; 0,63]
	NNT	30 [17; 164] ^a _{36 mies.}	103 [69; 201] _{36 mies.}
✓ Złamań pozakręgowych ogółem	RR	0,88 [0,78; 0,99]	0,81 [0,69; 0,96]
	NNT	57 [29; 1065] ^{24-60 mies.}	72 [40; 351] _{36 mies.}
✓ Poważnych pozakręgowych złamań osteoporotycznych	RR	0,84 [0,71; 0,98]	bd
	NNT	52 [28; 498] _{60 mies.}	bd
✓ Złamań kości ramiennej	RR	0,60 [0,37; 0,97]	bd
	NNT	143 [74; 2084] _{60 mies.}	bd
✓ Złamań żeber/mostka	RR	0,60 [0,40; 0,90]	bd
	NNT	101 [57; 466] _{60 mies.}	bd
✓ Złamań szyjki kości udowej	RR	0,66 [0,46; 0,97] ^b	0,61 [0,37; 0,98]
	NNT	47 [25; 574] ^b _{36 mies.}	47 [26; 248] _{36 mies.}
WZROST BMD PO 3 LATACH TERAPII:			
✓ W odcinku lędźwiowym kręgosłupa	MD	14,4 [p < 0,001] ^a	9,2 [8,2; 10,1]
✓ W obrębie szyjki kości udowej	MD	8,2 [7,7; 8,7] ^c	5,2 [5,0; 5,4]
✓ W obrębie biodra	MD	9,8 [9,3; 10,4] ^c	6,0 [5,2; 6,7]

a) W populacji z wcześniejszymi złamaniami.

b) W populacji pacjentek z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia.

c) W populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań.

STRESZCZENIE

Cele

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranelinianu strontu w porównaniu z denosumabem we wtórnej prewencji złamań u pacjentek w wieku powyżej 65 lat po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej.

Metodyka

Ocena została dokonana na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymogów dla raportów HTA. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym m. in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Na wszystkich etapach selekcji dokonywało co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, jak również heterogeniczność pomiędzy badaniami dla poszczególnych preparatów, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RS względem DENO przeprowadzono na podstawie wnioskowania pośredniego bez dostosowania. Poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o informacje dostępne na stronach FDA, EMA, URPL oraz MHRA.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **1974** publikacji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **458** pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało 11 badań randomizowanych badań klinicznych (RCT).

W 9 badaniach, w tym 5 dla ranelinianu strontu (RS) oraz 4 dla denosumabu (DENO), grupą kontrolną było placebo (PLC), a populację docelową stanowiły pacjentki wcześniej nieleczone bisfosfonianami. W 2 badaniach oceniane interwencje porównywano z kwasem alendronowym (ALN). Populacje docelowe tych badań stanowiły pacjentki leczone wcześniej bisfosfoniami, jednakże były to małe liczebnie próby ukierunkowane na wykazanie skuteczności odnośnie zastępczych punktów końcowych, dlatego wnioskowanie o względnej efektywności porównywanych leków na ich podstawie nie było możliwe. Z tego względu analizę kliniczną przeprowadzono głównie na podstawie badań porównujących RS oraz DENO z PLC, a uzupełniająco przedstawiono także dane dla badań z ALN.

Włączone do analizy badania cechowały się jakością metodologiczną ocenioną na umiarkowaną do wysokiej. Wszystkie opisano w charakterze randomizowanych prób klinicznych, w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Nie we wszystkich badaniach podano jednak prawidłowy opis zastosowanej metody randomizacji oraz nie przedstawiono pełnej informacji o utracie pacjentek z okresu obserwacji. W badaniach uczestniczyły populacje z osteoporozą pomenopauzalną, jednorodnie lub mieszane w zakresie wcześniejszych złamań. Okres obserwacji wahał się w badaniach od 12 do 60 miesięcy.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania z placebo

Ranelinian strontu

RS w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- **nowych złamań kręgowych:** RR = 0,78 [0,71; 0,86]; NNT_{24–60 mies.} = 18 [13; 29],

- **klinicznych złamań kręgowych w populacji z wcześniejszymi złamaniami:** RR = 0,68 [0,54; 0,86]; NNT_{48 mies.} = 15 [10; 36],
- **wielokrotnych złamań kręgowych w populacji z wcześniejszymi złamaniami:** RR = 0,65 [0,46; 0,93]; NNT_{36 mies.} = 30 [17; 164],
- **złamań pozakręgowych ogółem:** RR = 0,88 [0,78; 0,99]; NNT_{24-60 mies.} = 57 [29; 1065],
- **poważnych pozakręgowych złamań osteoporotycznych:** RR = 0,84 [0,71; 0,98]; NNT_{60 mies.} = 52 [28; 498],
- **złamań kości ramiennej:** RR = 0,60 [0,37; 0,97]; NNT_{60 mies.} = 143 [74; 2084],
- **złamań żeber/mostka:** RR = 0,60 [0,40; 0,90]; NNT_{60 mies.} = 101 [57; 466],
- **złamań szyjki kości udowej w populacji pacjentek z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia:** RR = 0,66 [0,46; 0,97]; NNT_{36 mies.} = 47 [25; 574].

W odniesieniu do złamań miednicy/kości krzyżowej, nadgarstka oraz obojczyka nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Ranelinian strontu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie **poprawia BMD** w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra oraz szyjki kości udowej.

Wykazano również, że RS stosowany zamiast PLC prowadzi do istotnej statystycznie **poprawy jakości życia** w domenie ogólnej kwestionariusza SF-36 ($p = 0,004$) oraz domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym ($p = 0,044$) i emocjonalnym ($p = 0,047$) wg kwestionariusza QUALIOST, zmniejsza także odsetek pacjentek z bólem pleców.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie RS zamiast PLC w terapii osteoporozy pomenopauzalnej nie prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych mających bezpośredni związek z otrzymywaną terapią. W grupie leczonej ranelinianem znamienne statystycznie wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, zdarzeń skórnych oraz wycofania z badania z powodu AEs. Dla biegunki i nudności dolegliwości utrzymywały się jedynie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, po tym czasie różnica w porównaniu z placebo nie była znamienna statystycznie.

Denosumab

DENO w porównaniu z PLC w populacji z lub bez wcześniejszych złamań istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- **nowych złamań kręgowych:** RR = 0,32 [0,26; 0,41]; NNT_{36 mies.} = 21 [18; 26],
- **nowych, klinicznych złamań kręgowych:** RR = 0,32 [0,21; 0,48]; NNT_{36 mies.} = 63 [47; 94],
- **wielokrotnych złamań kręgowych:** RR = 0,39 [0,24; 0,63]; NNT_{36 mies.} = 103 [69; 201],
- **złamań pozakręgowych:** RR = 0,81 [0,69; 0,96]; NNT_{36 mies.} = 72 [40; 351],
- **złamań szyjki kości udowej:** w populacji łącznej RR = 0,61 [0,37; 0,98]; NNT_{36 mies.} = 231 [118; 5121] oraz populacji ze zwiększonym ryzykiem złamań RR = 0,41 [0,19; 0,88]; NNT_{36 mies.} = 47 [26; 248]

Dodatkowo wykazano, iż podanie denosumabu zamiast placebo w sposób istotny statystycznie przyczynia się do **poprawy BMD** w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz biodra.

DENO porównany z PLC nie prowadził do istotnej statystycznie poprawy **jakości życia** wg kwestionariusza OPAQ-SV.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie DENO zamiast PLC w terapii osteoporozy pomenopauzalnej nie prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych mających bezpośredni związek z otrzymywaną terapią. W grupie DENO statystycznie wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia egzemy, wzdęć, infekcji dróg moczowych oraz ciężkich: infekcji skórnych, infekcji ucha i błędnika oraz zapalenia tkanki łącznej w stopniu ciężkim.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania z kwasem alendronowym

Ranelinian strontu versus kwas alendronowy

Ranelinian strontu oraz kwas alendronowy w równym stopniu przyczyniały się do poprawy wskaźnika BMD w populacji mieszanej, obejmującej zarówno pacjentki nieleczone przeciwosteoporotycznie, jak również po wcześniejszym leczeniu. Różnic pomiędzy interwencjami nie wykazano również w odniesieniu do działań niepożądanych.

Denosumab versus kwas alendronowy

W populacji kobiet leczonych wcześniej bisfosfonianami denosumab w porównaniu z kwasem alendronowym przyczyniał się do poprawy BMD mierzonego zarówno w odcinku lędźwiowym, jak również w obrębie szyjki kości udowej. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy interwencjami pod względem ryzyka złamań oraz działań niepożądanych.

Dane długookresowe i efektywność rzeczywista

Dane dotyczące efektywności długoterminowej dostępne dla RS i DENO potwierdziły, że efekty obserwowane w fazie RCT utrzymują się w czasie. W przypadku RS dostępne były wyniki z 10-letniego okresu obserwacji, natomiast dla DENO wyłącznie z 6-letniego okresu obserwacji.

W warunkach rutynowej praktyki klinicznej RS prowadził do redukcji częstości poważnych upadków (-57%), złamań związanych z hospitalizacją (-57%), redukcją bólu w spoczynku lub w ruchu (-16% do -35%) oraz, do poprawy jakości życia (14%) względem wartości wyjściowych.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazały, że w trakcie terapii RS może dochodzić do wystąpienia nagłych reakcji nadwrażliwości (zespół DRESS oraz Stevensa-Johnsona), a także wzrostu incydentów zakrzepowo-zatorowych. Z kolei terapia DENO obarczona jest ryzykiem: ciężkich infekcji, powikłań skórnych, supresji obrotu kostnego, którego konsekwencją jest osteonekroza kości szczęki (ONJ), występowania atypowych złamań oraz komplikacje w gojeniu się złamań. O wszystkich zdarzeniach komunikowały EMA i FDA, rekomendując odpowiednie zmiany w ChPL tych produktów i wskazując na rzadki charakter zdarzeń.

Wnioski końcowe

Ranelinian strontu, podobnie jak denosumab, jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka złamań zarówno u pacjentek z obecnością jak i brakiem wcześniejszych złamań, przy czym RS cechuje się w tym przypadku większą siłą interwencji niż DENO. Profil bezpieczeństwa obydwu preparatów wydaje się zbliżony. Jakość życia ulegała poprawie jedynie w przypadku terapii RS. Obserwowane w trakcie terapii RS efekty zdrowotne utrzymywały się w wieloletnim horyzoncie czasowym. Skuteczność terapii RS została potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ranelinian strontu należy do leków o dobrym stosunku korzyści klinicznych do ryzyka.

Dowody na skuteczność ocenianych leków w populacji po niepowodzeniu bisfosfonianów są ograniczone i w dużej mierze opierają się na założeniu, że efekty terapii będą zbliżone do efektów uzyskanych w populacji nieleczonej uprzednio bisfosfonianami.

1. WSTĘP I CEL

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym ranelinian strontu (produkt leczniczy Protelos®) przeznaczony jest do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgowych oraz szyjki kości udowej. [1] W Polsce w roku 2008 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznej wydał negatywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu we wnioskowanej przez podmiot odpowiedzialny populacji, czyli u kobiet powyżej 80 r.ż. z osteoporozą pomenopauzalną. Jednocześnie wskazano wówczas, że należałoby rozważyć możliwość finansowania ranelinianu strontu w ramach programu lekowego (dawniej programu terapeutycznego) we wtórnej prewencji złamań u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które przebyły złamania kości i nie mogą być leczone bisfosfonianami. [2] Aktualnie w Polsce jedyną opcją finansowaną ze środków publicznych w takiej populacji jest denosumab.

W związku z powyższym celem niniejszej analizy klinicznej była **ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa ranelinianu strontu (RS) w porównaniu z denosumabem (DENO) we wtórnej prewencji złamań** u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Przeгляд systematyczny poprzedzono szczegółową analizą problemu decyzyjnego dotyczącego oceny możliwości finansowania RLS w populacji po nieskuteczności, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów. W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono omawiany problem zdrowotny, zidentyfikowano potencjalne opcje terapeutyczne oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej w Polsce i na świecie. Następnie dokonano wyboru komparatorów wraz z uzasadnieniem.

Zgodnie z zaleceniami wytycznych AOTM problem decyzyjny zostanie określony w oparciu o schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się obniżeniem jej masy i jakości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i większej podatności na złamania. [3] Najczęściej dochodzi do złamań kręgow, które są przyczyną obniżenia wzrostu i deformacji sylwetki związanych z pogłębieniem kifozy piersiowej, a także zmniejszenia pojemności płuc, utrudnienia odpływu żylnego z dolnej połowy ciała i wzrostu śmiertelności. Spośród złamań pozakręgowych, do których zalicza się te dotyczące piszczeli, kości promieniowej, ramieniowej, udowej, żeber i miednicy, najgroźniejsze są złamania bliższego odcinka kości udowej. [4]

Osteoporoza może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Rozpoznanie osteoporozy „wtórnej” dotyczy wszystkich osób z osteoporozą, u których ustalono inną przyczynę choroby niż wiek i zaburzenia w gospodarce hormonów płciowych. [5]

Wyróżnia się 2 typy osteoporozy pierwotnej:

- **idiopatyczną** (młodzieńczą) o nieznannej etiologii, przejawiającą się nieprawidłowym, dla danej normy wieku, wzrastaniem szkieletu,
- **inwolucyjną**, polegającą na zaburzeniach metabolicznych kości, których główny mechanizm polega na stymulowaniu fizjologicznej osteopenii, w ramach której wyróżnia się postać:
 - postmenopauzalną (typ I wg Meltona i Riggsa): dotyka kobiety, głównie w wieku 50–60 lat, związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych (zmniejszenie stężenia estrogenów), z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów;
 - starczą (typ II wg Meltona i Riggsa): dotyka osoby po 60 r.ż., związana jest z zahamowaniem aktywności osteoblastów i niedoborem witaminy D3. [3, 6]

W osteoporozie pomenopauzalnej występuje obniżona jakość kości, przy gęstości mineralnej (BMD) utrzymującej się w normie lub osteopenii, natomiast osteoporoza starcza cechuje się zmniejszoną BMD. W przypadku osteoporozy pomenopauzalnej dochodzi najczęściej do złamań kręgow i dalszego odcinka kości przedramienia, natomiast w przebiegu osteoporozy starczej występują głównie złamania kręgow i bliższego odcinka kości udowej. [3]

2.2. Etiologia i patogeneza osteoporozy

Prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej jest uwarunkowane równowagą procesów kościotwórczych i kościogubnych. Te pierwsze realizowane są przez osteoblasty, drugie zaś przez osteoklasty. W warunkach prawidłowych po resorpcji zawsze następuje tworzenie kości (zależność określana mianem sprzężenia), a ilość kości zresorbowanej i utworzonej jest podobna (w równowadze).

W trakcie rozwoju osteoporozy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy zbyt małą aktywnością kościotwórczą osteoblastów a nadmierną resorpcją kości przez osteoklasty. Prowadzi to do ścięnięcia i zwiększenia porowatości warstwy korowej kości ze współistniejącą konwersją beleczek kostnych do cieńszych, pręcikowatych struktur oraz zmniejszenia liczby beleczek, a także systematycznej demineralizacji kości na skutek zwiększenia ilości i aktywności osteoklastów. [7]

Rozwój szkieletu w trakcie życia człowieka można podzielić na 3 okresy. Początkowa faza wzrostu (do ok. 18 roku życia) charakteryzuje się zwiększaniem BMD. W fazie konsolidacji (do ok. 35 roku życia) dochodzi do spowolnienia przyrostu tkanki kostnej, a jej maksymalna masa zostaje osiągnięta do 39 roku życia. Po ukończeniu 45 roku życia następuje faza inwolucji. [3] U kobiet w okresie menopauzy gęstość kości gwałtownie się zmniejsza na skutek nagłego spadku poziomu estrogenów odpowiedzialnych za gospodarkę wapniową. [8] Po menopauzie utrata masy kostnej nie jest już tak intensywna, utrzymuje się jednak aż do śmierci. W fazie inwolucji kręgi oraz kości przedramienia są bardziej podatne na złamania niż kość udowa, co związane jest z intensywniejszą utratą kości beleczkowej niż kości korowej w tym okresie. [3]

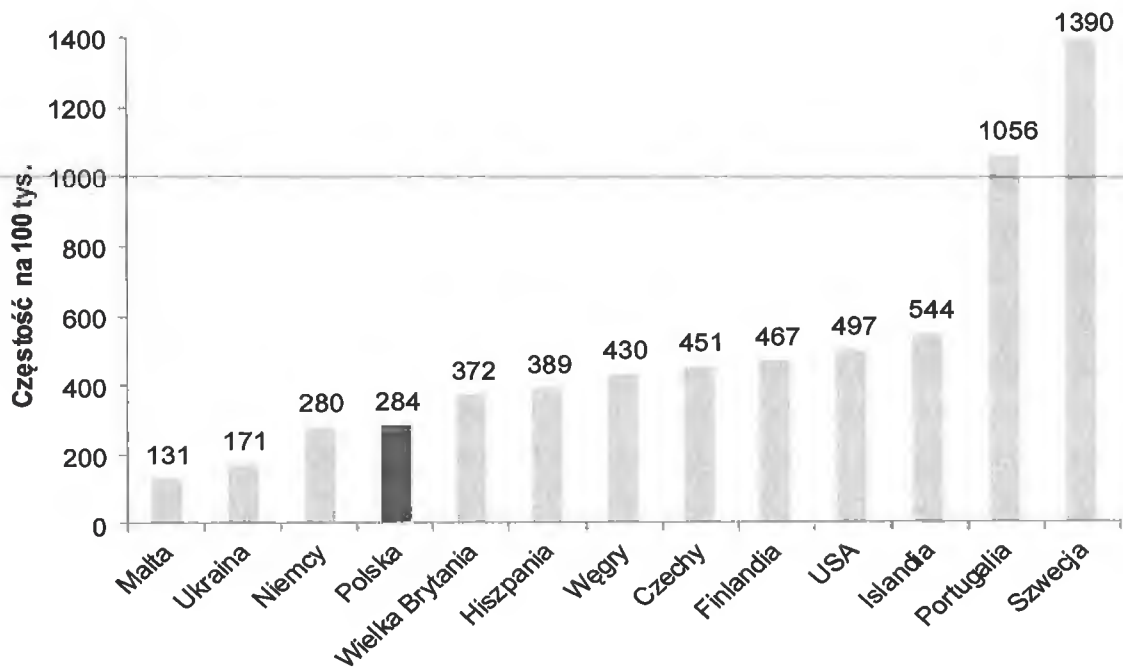
2.3. Epidemiologia osteoporozy

Osteoporoza dotyka 200 mln kobiet na świecie i jest przyczyną ponad 8,9 mln złamań rocznie. [7] Ryzyko wystąpienia osteoporozy wzrasta wraz z wiekiem. W Polsce u kobiet w przedziale wiekowym 45–54 lat wynosi ono ok. 7%, następnie w wieku 65–75 lub wzrasta do 25%, a po 75. roku życia sięga 50%. [3] Najpoważniejsze konsekwencje (zarówno zdrowotne, jak i społeczne) mają złamania bliższego końca kości udowej. [8] Na świecie w 1990 roku odnotowano 1,6 mln takich złamań. Szacuje się, że do 2050 roku, ze względu na stałe wydłużanie się średniej długości życia, liczba ta może wzrosnąć do 6–26 mln. [9, 10]

Częstość złamań bliższego końca kości udowej w populacji polskiej u kobiet powyżej 50 r.ż. szacowana jest na 284/100 tys. [8] Ryzyko wzrasta wraz z wiekiem i w grupie kobiet >70 r.ż. częstotliwość złamań bliższego końca kości udowej sięga 1600/100 tys. [11] Częstość występowania złamań bliższego końca kości udowej w różnych krajach oraz ryzyko wystąpienia takiego złamania w różnych grupach wiekowych, szacowane dla województwa mazowieckiego przedstawiono poniżej (Rysunek 1, Rysunek 2).

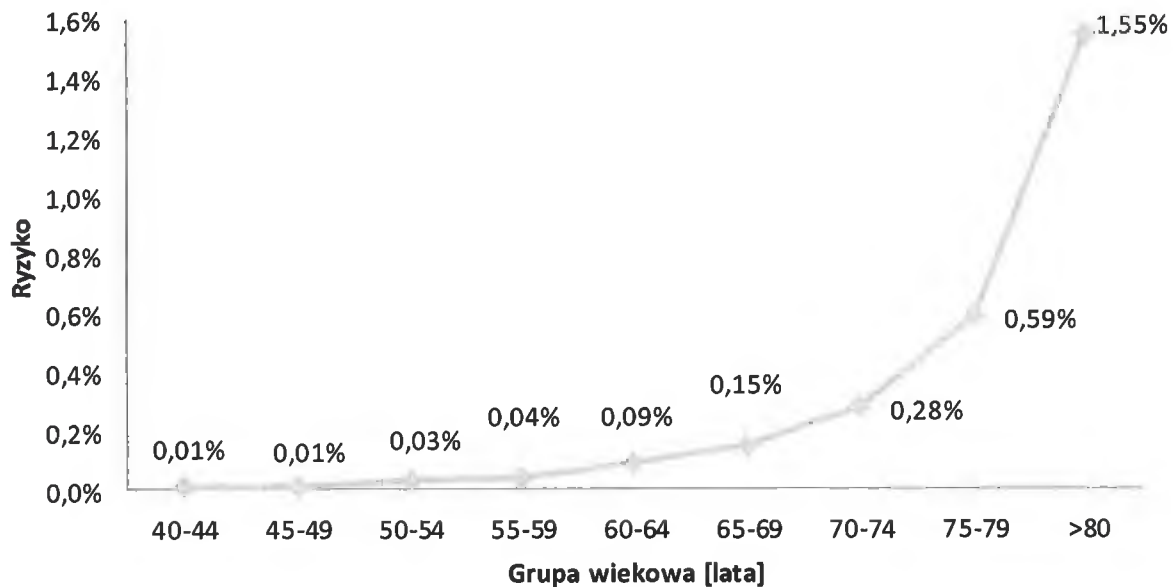
Rysunek 1.

Częstość złamań bliższego końca k. udowej na 100 tys. kobiet > 50 r.ż. w wybranych krajach - Czerwiński 2012 [8]



Rysunek 2.

Ryzyko* złamań bliższego końca k. udowej u kobiet w zależności od wieku – Jaworski 2007 [11]



*Ryzyko szacowane dla województwa mazowieckiego

Zgodnie z wynikami badania EVOS, w którym szacowano częstość złamań kręgowych na losowo wybranej próbie 150 570 pacjentów z 19 europejskich krajów, występują one u 12% do 20% kobiet w wieku 50-79 lat. W populacji polskiej (dane dla 534 pacjentek) wartości te były zbliżone i wynosiły 11 do 19%. Ryzyko wystąpienia złamania kręgowego również wzrasta z wiekiem. W grupie pacjentek w

wieku 50-54 lat obserwowano je u 5 do 11,5% pacjentek, w grupie wiekowej 65-69 lat u 13,4 do 23,5%, zaś w grupie 75-79 lat u 24,7 do 34,8%. [12]

W Polsce rozpowszechnienie osteoporozy u kobiet w przedziale wiekowym <55 lat wynosi ok. 6%, następnie w wieku 55–60 wzrasta w zakresie od 8 do 10%, powyżej 60 roku życia wynosi 15% do 31%, natomiast powyżej 70 roku życia wynosi 31 aż do 63%. Wskaźniki chorobowości różnią się znacząco w zależności od miejsca, w którym dokonywany jest pomiar gęstości kości. (Tabela 3)

Tabela 2.
Dane dotyczące rozpowszechnienia osteoporozy w Polsce

Badanie	Miejsce pomiaru	Grupa wiekowa [lata]	Chorobowość
Pluskiewicz 2011 [13]	Kość udowa	>55	3,72%
	Szyjka kości udowej	>55	9,54%
Filip 2001 [14]	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	45-55	5,66%
		>55	18,35%
Bielecki 2001 [15]	Kość przedramienia	51-55	3,48%
		56-60	8,08%
		61-65	15,22%
		66-70	25,00%
		71-75	34,09%
		>76	42,11%
Kukielka 1997 [16]	Kość przedramienia	50-59	9,72%
		60-69	31,25%
		>70	62,50%

Śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu wynosi 20 do 30%, z czego 30% zgonów uchodzi za bezpośrednie skutki złamań. [8, 17] 49% kobiet umiera z powodu złamania bliższego końca kości udowej, 26% na skutek złamania kręgosłupa, 25% z powodu innych złamań. [17]

2.4. Czynniki ryzyka osteoporozy

Podwyższone ryzyko osteoporozy związane jest z szeregiem czynników genetycznych, demograficznych oraz środowiskowych. Wykazano, że częściej dotyka ona kobiet rasy białej i żółtej, o niskim BMI (<20 kg/m²), a także tych, których matki doznały złamań na tle osteoporozy. Ponadto szczególnie narażone są kobiety, które nie rodziły lub u których występują niedobory hormonów płciowych, przedłużony brak miesiączki czy stan pomenopauzalny. Do czynników ryzyka związanych ze stylem życia należą siedzący tryb życia i mała aktywność fizyczna, niewłaściwa dieta, niedobór witaminy D, a także palenie tytoniu i alkoholizm. Najczęstszymi przyczynami rozwoju osteoporozy wtórnej są takie schorzenia jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1, przewlekła

obturacyjna choroba płuc, nieleczony hipogonadyzm, nieswoiste zapalenia jelit, zaburzenia funkcjonowania tarczycy oraz przedłużające się unieruchomienie czy przeszczep narządu. [3, 10, 18]

2.5. Objawy kliniczne osteoporozy

Osteoporoza jest chorobą rozwijającą się bezobjawowo do momentu wystąpienia złamań niskoenergetycznych, czyli niewspółmiernych do sił będących ich przyczyną. W badaniach laboratoryjnych zauważa się wzrost markerów osteogenezy (osteokalcyny, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I) i osteolizy (pirydynoliny, dezoksypirydynoliny, N- i C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha α kolagenu typu I) [19] oraz zaburzenia parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. W badaniu obrazowym RTG widoczne są zmniejszona gęstość kości, cieńsza warstwa korowa kości długich, wyraźniejsze beleczki podporowe i blaszki graniczne trzonów kręgow, a także złamania. Badanie densytometryczne wykazuje zmniejszoną lub prawidłową BMD, w zależności od typu osteoporozy. [3, 4]

2.6. Rozpoznanie osteoporozy

Podstawą rozpoznania osteoporozy wg WHO jest pomiar BMD bliższego końca kości udowej za pomocą densytometrii. Często pomiaru gęstości mineralnej dokonuje się również w obrębie całej kości udowej lub dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Badanie to pozwala na określenie wskaźnika T, który stanowi liczbę odchyień standardowych od normy, czyli wartości średniej uzyskanej przez młodą, dorosłą kobietę. Kryteria rozpoznawania osteoporozy wg WHO umożliwiają następujące rozróżnienie:

- wartości prawidłowe: powyżej -1 SD,
- osteopenia: -1 do $-2,5$ SD,
- osteoporoza: poniżej $-2,5$ SD,
- osteoporoza zaawansowana: poniżej $-2,5$ SD oraz obecność złamań osteoporotycznych.

W diagnostyce osteoporozy wykorzystuje się również badania radiologiczne i laboratoryjne (m.in. poziom markerów obrotu kostnego), jednak najczęściej pierwszym objawem są złamania niskoenergetyczne. [4, 20] Wystąpienie złamania osteoporotycznego kręgosłupa lub bliższego końca szyjki udowej jest bezwzględnym wskazaniem do wdrożenia leczenia. U chorych bez udokumentowanych złamań niskoenergetycznych podstawę decyzji postępowania terapeutycznego stanowi ocena 10-letniego ryzyka złamań (algorytm FRAX). [4]

2.7. Rokowanie w osteoporozie

Zarówno złamania osteoporotyczne kręgowe, jak i pozakręgowe zwiększają ryzyko zgonu, przy czym za szczególnie niebezpieczne uważane są złamania kości udowej. Oprócz dolegliwości bólowych osteoporoza powoduje ograniczenie aktywności i może prowadzić do inwalidztwa, a co za tym idzie

do znacznego obniżenia jakości życia. Ponadto wykazano wpływ osteoporozy na zaburzenia ze strony układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego. [2, 4, 10, 21]

Wykazano, że leczenie osteoporozy ukierunkowane na redukcję ryzyka złamań (kwas alendronowy, kwas rizedronowy, kwas zoledronowy, ranelinian strontu lub denosumab) przyczynia się również do około 10-procentowego zmniejszenia śmiertelności ogólnej (RR = 0,90 [0,81; 1,00]; p = 0,044). Największą redukcję ryzyka zgonu zaobserwowano w badaniach z udziałem pacjentek starszych, z wyższym wyjściowym ryzykiem złamań. [22]

2.8. Leczenie osteoporozy i mechanizm działania poszczególnych leków

Skuteczność leczenia osteoporozy uzależniona jest od efektywności klinicznej leku, na którą wpływa min. stosowanie się pacjentów do zasad terapii (*adherence*), czyli przestrzeganie zaleceń lekarskich odnośnie dawki i częstości przyjmowania leku (*compliance*) oraz czasu terapii (*persistence*), a także mechanizm działania leku. W przeglądzie systematycznym oceniającym adherencję wśród chorych z osteoporozą leczonych bisfosfonianami wykazano, że połowa pacjentów nie przestrzega zaleceń lekarskich. Ponadto odsetek pacjentów kontynuujących leczenie spada wraz ze wzrostem czasu trwania terapii. [23]

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie niefarmakologiczne, do którego zalicza się zwiększanie wytrzymałości kości poprzez odpowiednią dietę, ekspozycję na promieniowanie słoneczne lub suplementację witaminy D i wapnia, rehabilitację i zapobieganie upadkom oraz leczenie farmakologiczne. Farmakoterapia w osteoporozie uwzględnia stosowanie leków, których mechanizm działania ukierunkowany jest na hamowanie resorpcji, intensyfikację kościotworzenia lub stanowi kombinację obu tych działań. Poniżej przedstawiono podział leków ze względu na ich mechanizm działania. [4]

Leki antykataboliczne

Leczenie przeciwresorpcyjne obejmuje bisfosfoniany, denosumab, selektywne modulatory receptora estrogenowego, kalcytoninę oraz hormonalną terapię zastępczą. Zalecane jest w przypadku osteoporozy potwierdzonej densytometrycznie, natomiast w osteoporozie pomenopauzalnej terapia ta może nie być skuteczna, gdy BMD utrzymuje się w normie. [3]

Działanie **bisfosfonianów** związane jest z silnym powinowactwem do hydroksyapatytu kości. Wzmagają one apoptozę osteoklastów, a także hamują ich aktywność poprzez tworzenie wiązań odpornych na hydrolizę. Preparaty doustne, do których zalicza się kwas alendronowy, kwas rizedronowy, kwas etydronowy i kwas ibandronowy są lekami pierwszego wyboru. Bisfosfoniany dożylnie, czyli kwas ibandronowy oraz zoledronowy, stosowane są u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii doustnej. [4, 20]

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne ukierunkowane przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-KB). RANK jest powierzchniową glikoproteiną osteoklastów, która stanowi receptor dla cytokiny RANKL (*RANK-ligand*), będącej czynnikiem różnicowania osteoklastów i jednym z czynników martwicy nowotworów (TNF). RANKL po przyłączeniu do receptora RANK bierze udział w aktywacji osteoklastogenezy, a także hamuje apoptozę osteoklastów. Denosumab łącząc się z RANKL uniemożliwia przyłączenie się ligandu do receptora, blokując tym samym aktywację osteoklastogenezy oraz znosząc hamujący wpływ na apoptozę osteoklastów. [24] Jest zalecany u kobiet po menopauzie, w przypadku niewydolności nerek oraz przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów, ich nieskuteczności lub nietolerancji. [4]

Raloksyfen należy do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Przyłącza się on do receptora estrogenowego w tkance kostnej, działając agonistycznie. Zapobiega resorpcji kości i redukuje ryzyko złamań trzonów kręgow, zmniejszając jednocześnie ryzyko raka piersi i stężenie cholesterolu LDL. Przyjmowanie raloksyfenu związane jest ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich, a jego skuteczność wykazano jedynie odnośnie złamań trzonów kręgow. Dlatego choć lek ten jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, jego stosowanie jest przedmiotem dyskusji. [4, 20]

Kalcytonina jest endogennym hormonem peptydowym, zwiększającym gęstość mineralną kości na drodze hamowania aktywności osteoklastycznej. Posiada ponadto działanie analgetyczne, co powoduje, że może być lekiem pierwszego wyboru w przypadku ostrego bólu spowodowanego złamaniem. Za względu jednak na konieczność wielokrotnych iniekcji, wysokie koszty terapii donosowej, a także fakt, że jej skuteczność wykazano jedynie w odniesieniu do prewencji złamań trzonów kręgow, zaleca się jej stosowanie do momentu ustąpienia dolegliwości bólowych. W terapii wykorzystuje się kalcytoninę łososiovą, która wykazuje 40–50 razy silniejsze działanie niż kalcytonina ludzka. [3, 4, 20] Ze względu na zwiększone ryzyko występowania nowotworów złośliwych, aktualnie kalcytonina nie powinna być stosowana w leczeniu rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej, gdyż ryzyko związane ze stosowaniem kalcytoniny przewyższa korzyści wynikające z leczenia w tym wskazaniu. [25]

Hormonalna terapia zastępcza (HZZ) w leczeniu osteoporozy związana jest z działaniem estrogenów, które hamują resorpcję kości i zmniejszają ryzyko złamań. Leczenie to wiąże się jednak z istotnym wzrostem ryzyka m.in. choroby wieńcowej, raka piersi i udaru. Z tego powodu HZZ nie jest zalecana w leczeniu osteoporozy. [20]

Leki proanaboliczne

Teryparatyd jest analogiem parathormonu, odpowiedzialnego za prawidłową gospodarkę wapniowo-fosforanową. Aktywując procesy kościotwórcze osteoblastów, zwiększa grubość warstwy korowej oraz średnicę beleczek kostnych. [20] Ze względu na brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przez okres dłuższy niż 2 lata oraz fakt, że zwiększa on ryzyko

kostniakomięsaka, zalecany jest tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami lub brakiem tolerancji na lek; pierwszego wyboru. Ponadto zaleca się stosowanie teryparatydu jedynie w ograniczonym okresie czasu, wynoszącym maksymalnie 18 miesięcy (Europa) lub 24 miesiące (USA). [26, 27]

Leki o mieszanym mechanizmie działania

Ranelinian strontu przyspiesza procesy kościotwórcze zarówno poprzez wzmaganie różnicowania prekursorów osteoblastów i produkcję kolagenu, jak i spowalnia resorpcję kości poprzez hamowanie podziałów i funkcjonowania osteoklastów. W ten sposób przywraca równowagę metabolizmu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. Pierwsze badania dla ranelinianu strontu przeprowadzone na zwierzętach wskazywały na przyrost ilości i grubości beleczek kostnych, co prowadziło do poprawy wytrzymałości kości. W badaniach randomizowanych wykazano wzrost poziomu markerów odbudowy tkanki kostnej i spadek poziomu markerów resorpcji. [1, 3] Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia osteoporozy ranelinian strontu może stanowić leczenie z wyboru w przypadku kobiet po menopauzie z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub osteopenią oraz u kobiet po 80. roku życia. [4]

Ranelinian strontu cechuje się odmiennym mechanizmem działania od mechanizmu działania leków antykatabolicznych. Bisfosfoniany hamują resorpcję kości, denosumab poprzez przyłączenie się do przeciwciała RANKL uniemożliwia przyłączenie się ligandu do receptora, co blokuje aktywację osteoklastogenezy, a także hamuje apoptozę osteoklastów. Mechanizm działania ranelinianu strontu na tkankę kostną jest wielokierunkowy i łączy w sobie dwa odmienne elementy - hamuje resorpcję kości oraz pobudza procesy kościotworzenia. [3, 4, 20]

Ostatnie doniesienia wskazują, iż ranelinian strontu może aktywować receptory wykrywające wapń (CaSR), czego rezultatem jest aktywacja receptorów IP3 oraz kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny (MAPK). Sugeruje to, że ranelinian strontu przynajmniej częściowo aktywuje replikację osteoblastów poprzez CaSR. Innym mechanizmem działania, poprzez który ranelinian strontu może oddziaływać na komórki kostne, jest zwiększenie wytwarzania prostaglandyny E₂ (PGE₂) przez osteoblasty. Molekuła ta jest zaangażowana w proces obciążenia mechanicznego i leczenia złamań kostnych. Ranelinian strontu może również oddziaływać na metabolizm kostny poprzez regulowanie ekspresji RANKL, a także wzrostu ekspresji mRNA prowadzącego do zwiększonej syntezy osteoprotegeryny, co wiąże się z tworzeniem i różnicowaniem dojrzałych osteoblastów oraz ze zwiększeniem ich przeżycia. [28]

Wpływ ranelinianu strontu na proces kościotworzenia analizowano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, w których lek ten porównywano z kwasem alendronowym: Chavassieux 2011, Rizzoli 2010 [29–31] oraz w jednym badaniu obserwacyjnym – Busse 2010. [32]

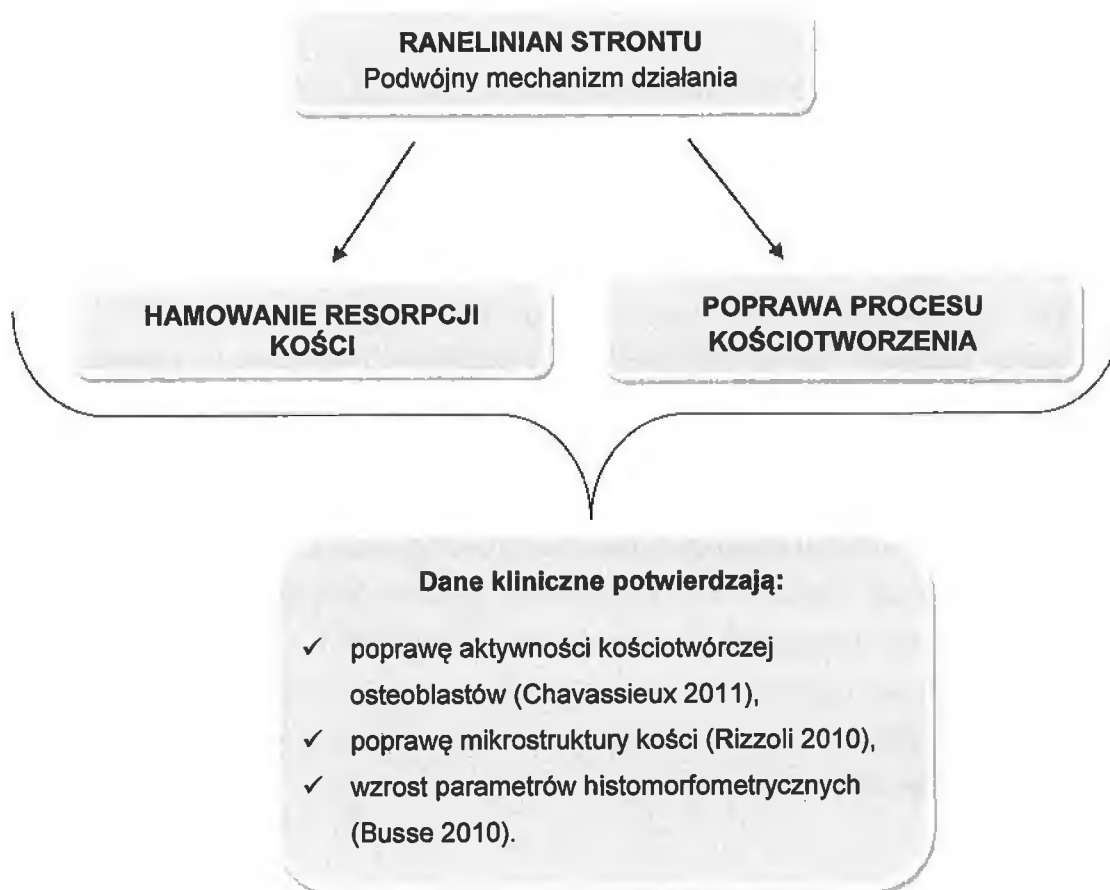
W wieloośrodkowym badaniu Chavassieux 2011 analizowano wpływ podania ranelinianu strontu oraz kwasu alendronowego na procesy kościotworzenia u kobiet po menopauzie. Analiza histomorfometryczna została przeprowadzona na próbce 268 pacjentek. Podstawą oceny była biopsja

kości biodrowej. Próbki pobierano przed rozpoczęciem badania oraz po 6 i 12 miesiącach. W ramach analizy oceniano powierzchnię zmineralizowaną, szybkość kościotworzenia i szybkość apozycji mineralnej. Wyniki badania wskazują, że aktywność kościotworzenia jest istotnie statystycznie większa u pacjentów poddanych terapii ranelinianem strontu w porównaniu z pacjentami stosującymi kwas alendronowy, przy czym silniejszy efekt obserwowano po 12 miesiącach terapii. [29] W drugim badaniu porównującym ranelinian strontu z kwasem alendronowym (Rizzoli 2010) analizowano zmiany w mikrostrukturze kości, oceniane za pomocą obwodowej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oraz metody elementów skończonych. Badanie przeprowadzono na populacji 88 pacjentek. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W badaniu odnotowano istotną statystycznie przewagę ranelinianu strontu nad kwasem alendronowym w zakresie gęstości warstwy korowej kości udowej i promieniowej, grubości zewnętrznej warstwy korowej i objętości kości udowej. Różnice te zaobserwowano po 3 miesiącach terapii. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic względem średniej liczby beleczek, ich grubości oraz odstępów pomiędzy nimi. [30]

W obserwacyjnym, histomorfometrycznym badaniu Busse 2010 oceniano skuteczność ranelinianu strontu u 15 pacjentek po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów na podstawie biopsji pobranych z grzebienia kości biodrowej. Przed przystąpieniem do badania wszystkie pacjentki przyjmowały bisfosfoniany i poddane zostały biopsji przed zmianą leczenia na ranelinian strontu. Po 6 i 12 miesiącach wykonano drugą biopsję odpowiednio u 5 i 10 pacjentek. W badaniu oceniano obecność ranelinianu strontu w kościach, objętość kostną, połączenia między beleczkami, grubość beleczek oraz objętość osteoklastów. W grupie pięciu pacjentek (biopsja po 6 mies. stosowania RS) odnotowano wzrost zawartości ranelinianu strontu przy braku istotnych różnic odnośnie pozostałych parametrów. W grupie 10 pacjentek (biopsja po 12 mies. stosowania RS) odnotowano dalszy wzrost zawartości strontu w kościach oraz stwierdzono istotny statystycznie wzrost parametrów histomorfometrycznych z wyjątkiem liczby osteoblastów, w przypadku których różnica nie była znamieną statystycznie.

Dane z badań klinicznych potwierdzają unikalny mechanizm działania ranelinianu strontu na procesy kościotworzenia, przy jednoczesnym ograniczeniu aktywności osteoklastów, co w rezultacie przynosi korzystną poprawę jakości kości u chorych leczonych ranelinianem strontu. [32]

Rysunek 3.
Mechanizm działania ranelinianu strontu



3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej postępowania terapeutycznego w osteoporozie

W wyniku przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych publikujących w tematyce związanej z omawianym problemem zdrowotnym odnaleziono następujące publikacje przedstawiające wytyczne postępowania u pacjentów z osteoporozą:

- polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2011 roku [4]
- wytyczne *European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis* przy współpracy *International Osteoporosis Foundation* (IOF) z 2012 [33]
- wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2007 [34]
- wytyczne *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) z 2011 [35]
- wytyczne *National Osteoporosis Guidelines Group* (NOGG) z 2010 [26]
- wytyczne *The North American Menopause Society* (NAMS) z 2010 [36]
- wytyczne *National Osteoporosis Foundation* (NOF) z 2010 [37]
- wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) z 2010 [38]
- wytyczne praktyki klinicznej w diagnostyce i leczeniu osteoporozy w Kanadzie z 2010 [39]
- wytyczne *Belgian Bone Group* 2005 [40]

3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Zalecenia postępowania w osteoporozie zostały opracowane jako aktualizacja wcześniejszych wytycznych z 2007 roku i powstały przy udziale Zespołu Konsultantów Krajowych i przedstawicieli towarzystw naukowych (m.in. Polskiego Kolegium Osteoporozy, Polskiego Towarzystwa Andropauzy i Menopauzy). Wytyczne te obejmują zagadnienia związane zarówno z leczeniem farmakologicznym, jak prewencją oraz diagnostyką osteoporozy. Siłę poszczególnych zaleceń (w oparciu o SIGN) podano przy opisie rekomendacji, a ich objaśnienie znajdują się w aneksie (załącznik do dokumentu głównego). [4]

Zgodnie z wytycznymi nadrzędnym celem terapeutycznym w leczeniu osteoporozy jest zmniejszenie częstotliwości złamań osteoporotycznych. Podstawę rozpoczęcia terapii stanowi oszacowanie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań w oparciu o algorytm FRAX. Jest to narzędzie opracowane w 2008 roku przez zespół ekspertów WHO, pozwalające na przydział pacjenta do grupy o wysokim (>20%), średnim (10–20%) lub niskim (<10%) ryzyku złamań na podstawie wskaźnika BMI lub BMD. [7]

Pacjentom ze średnim ryzykiem złamań zaleca się zmianę stylu życia i poprawę sprawności ruchowej, natomiast duże ryzyko predysponuje do wdrożenia leczenia farmakologicznego (D). Wytyczne wskazują na konieczność uzupełnienia niedoborów wapnia i witaminy D niezależnie od rodzaju

farmakoterapii (B). Terapię bisfosfonianami należy rozpocząć u chorych ze wskaźnikiem $T < -2,0$ SD dla kręgow i $< -2,5$ SD dla bliższego końca kości udowej, natomiast jeżeli nie ma możliwości oceny BMD po stwierdzeniu złamań kręgow w badaniu RTG lub znacznego zmniejszenia wzrostu pacjenta (A). Bisfosfoniany doustne stanowią leczenie z wyboru u kobiet po menopauzie, natomiast bisfosfoniany dożylnie, denosumab lub ranelinian strontu należy rozważyć jako leczenie z wyboru w przypadku przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów, niemożności przestrzegania zaleceń dotyczących ich przyjmowania lub złej tolerancji.

Zgodnie z wytycznymi **ranelinian strontu** wskazany jest w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów, niemożności przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu ich przyjmowania lub nietolerancji. Ranelinian strontu może być leczeniem pierwszego wyboru u kobiet po menopauzie z małym stężeniem markerów obrotu kostnego, z osteopenią lub u kobiet po 80 r.ż. (B). **Denosumab** jest wskazany u kobiet po menopauzie w razie nieskuteczności leczenia bisfosfonianami (A). W niektórych sytuacjach klinicznych, tj. w przypadku kobiet po menopauzie z hiperlipemią, gdy ryzyko złamań pozakręgowych jest mniejsze, a przede wszystkim w przypadku podwyższonego ryzyka raka piersi wytyczne wskazują na możliwość zastosowania **raloksyfenu** (B). Doraźnie w przebiegu osteoporozy z towarzyszącymi zespołami bólowymi wskazuje się również na możliwość stosowania **kalcytoniny łososiowej**. Stosowanie **teryparatydu** powinno być ograniczone ze względów bezpieczeństwa do 24 miesięcy, przy czym aby utrzymać efekt terapeutyczny konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianami (D).

Osteoporoza nie stanowi podstawowego wskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej (B).

Wytyczne podkreślają również konieczność uwzględnienia często wieloletniego czasu leczenia i możliwości stosowania się pacjenta do zaleceń, a także jego preferencje przy wyborze rodzaju terapii (C).

3.1.2. Wytyczne towarzystw zagranicznych

3.1.2.1. Wytyczne ESCEO/IOF 2012

Wytyczne ESCEO oraz IOF z 2012 roku stanowią aktualizacje wytycznych publikowanych w 1997 i 2008 roku dotyczących postępowania w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Poza postępowaniem farmakologicznym, rekomendacje dotyczą następujących obszarów: znaczenia gęstości mineralnej kości w diagnozowaniu osteoporozy oraz ocenie ryzyka złamań; ogólnego postępowania w osteoporozie; monitorowania leczenia; oceny ryzyka złamań; strategii terapii, badania pacjentek, a także aspektów ekonomicznych. [33]

W grupie leków najczęściej stosowanych w terapii osteoporozy pomenopauzalnej wytyczne europejskie wymieniają: **raloksyfen**; **bisfosfoniany**: kwas alendronowy, ibandronowy i rizedronowy, a także **parathormon** oraz **ranelinian strontu**. Wytyczne nie wskazują na lek/leki uprzywilejowane w wyborze pierwszego rzutu. Na podstawie analizy dostępnych danych naukowych wymienione zostały natomiast sytuacje kliniczne, w jakich należy/można stosować poszczególne preparaty.

Wynika z nich, że wszystkie wymienione leki posiadają udowodnioną skuteczność w prewencji złamań kręgowych. W zapobieganiu złamaniom pozakręgowym udowodnioną efektywność posiadają wyłącznie kwasy alendronowy i rizedronowy, a także ranelinian strontu.

U kobiet z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi wszystkie interwencje wpływają na zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego rodzaju złamań. Skuteczność w prewencji złamań pozakręgowych stwierdzono w przypadku kwasów alendronowego oraz rizedronowego, teryparatydu oraz ranelinianu strontu. Natomiast skuteczność kwasu ibandronowego w tym zakresie udowodniono jedynie w analizie *post-hoc*. Dane dla kwasu zolendronowego oraz densoumabu dostępne były jedynie w populacji mieszanej. Wytyczne wskazują, że ranelinian strontu posiada największą skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgowym i pozakręgowym.

Z wyjątkiem kwasu ibandronowego oraz teryparatydu i parathormonu pozostałe interwencje mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgowym u kobiet bez wcześniejszych złamań. W prewencji złamań pozakręgowych skuteczność wykazano jedynie w przypadku ranelinianu strontu oraz denosumabu.

Ranelinian strontu oraz raloksyfen posiadają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu złamaniom niezależnie od poziomu ryzyka złamań ocenianych metodą FRAX.

Przy ocenie bezpieczeństwa poszczególnych preparatów wytyczne wskazały, że stosowanie bisfosfonianów może generować problemy z prawidłowym funkcjonowaniem układu pokarmowego. Dodatkowo bisfosfoniany podawane dożylnie mogą powodować przejściowe ostre reakcje, takie jak gorączka, ból mięśni i kości. Parathormon jest przeciwwskazany w schorzeniach charakteryzujących się nieprawidłowym zwiększonym obrotem kostnym (np. hiperkalcemia, choroby metaboliczne kości inne niż osteoporoza) oraz w ostrej niewydolności nerek. Ranelinian strontu nie jest zalecany u osób z ostrą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), jego stosowanie wymaga również ścisłego monitorowania u osób z ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, natomiast większość zdarzeń niepożądanych ma charakter przejściowy i/lub łagodny.

Inne wymienione przez wytyczne interwencje, które mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, to: kalcytonina, hormonalna terapia zastępcza (HTZ), etydronian. Żadna z tych opcji nie powinna być rozważana jako terapia I linii. Inne interwencje to klodronian disodowy oraz witamina D.

3.1.2.2. Wytyczne SIGN 2003/2007

Wytyczne SIGN dotyczą m.in. diagnostyki osteoporozy, prewencji oraz postępowania farmakologicznego. Siłę poszczególnych zaleceń podano przy opisie zaleceń, a ich objaśnienia znajdują się w aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Główny dokument opublikowany został w roku 2003. Jego skróconą aktualizację (*SIGN scoping search*) w celu wskazania nowych dowodów, które powinny być uwzględnione w nowej wersji dokumentu, przeprowadzono w roku 2007. [34]

Zgodnie z wytycznymi u **kobiet w wieku pomenopauzalnym z przynajmniej dwoma złamaniami kręgowymi** zalecane są:

- kwas rizedronowy: 5 mg raz dziennie lub 35 mg raz na tydzień wraz z suplementacją preparatami wapnia i witaminy D (opcjonalnie: kwas alendronowy, który ma prawdopodobnie podobną skuteczność) w celu zmniejszenia ryzyka złamań ogółem (A),
- kwas etydronowy w schemacie terapii cyklicznej w dawce 400 mg/dzień przez 14 dni przez 3 miesiące wraz z suplementacją wapnia w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgowych (A).

Z kolei u kobiet z **osteoporozą pomenopauzalną z przynajmniej jednym złamaniem kręgowym** rekomendowane są:

- kwas alendronowy w dawce 10 mg jeden raz dziennie lub 70 mg raz na tydzień z suplementacją preparatami wapnia i witaminą D (opcjonalnie: kwas rizedronowy, który ma prawdopodobnie podobną skuteczność) (A),
- raloksyfen w dawce 60 mg/dzień (A),
- kalcytoninę w dawce 200 IU/dzień (B).

Do każdej z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych zalecana jest suplementacja preparatami wapnia i witaminy D. Hormonalna terapia zastępcza stanowi opcję terapeutyczną do rozważenia.

U kobiet z **osteoporozą pomenopauzalną z lub bez złamań pozakręgowych** zaleca się:

- kwas alendronowy w dawce 10 mg raz dziennie lub 70 mg raz na tydzień lub kwas rizedronowy (5 mg raz dziennie lub 35 mg raz na tydzień, doustnie) (A),
- raloksyfen w dawce 60 mg/dzień (A).

Do każdej z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych zalecana jest suplementacja preparatami wapnia i witaminy D.

U kobiet w wieku ≥ 80 lat z osteoporozą z lub bez złamań osteoporotycznych zaleca się:

- kwas rizedronowy lub kwas alendronowy z suplementacją preparatami wapnia i witaminy D w przypadku kobiet z wielokrotnymi złamaniami kręgowymi lub potwierdzoną osteoporozą (A),
- suplementację preparatami wapnia i witaminy D w przypadku starszych kobiet, o węższej budowie ciała, które nie mogą wyjść z domu (A).

W raporcie weryfikującym niniejsze rekomendacje zaznaczono, że w ramach aktualizacji do wytycznych powinny zostać dodane zalecenia dotyczące stosowania ranelinianu strontu ze względu na udowodnioną skuteczność leku w prewencji złamań kręgowych i pozakręgowych, a także korzystny wpływ na zwiększenie BMD. [41]

3.1.2.3. Wytyczne NICE 2011

Wytyczne NICE odnoszą się do prewencji wtórnej złamań u kobiet po menopauzie i po przebytych złamaniu osteoporotycznym, przy założeniu właściwej podaży wapnia i witaminy D. [35]

Kwas alendronowy rekomendowany jest przez NICE w potwierdzonej (wskaźnik T < -2,5 SD) osteoporozie pomenopauzalnej, natomiast w przypadku kobiet po 75. roku życia wdrożenie leczenia tym lekiem nie wymaga wcześniejszego badania densytometrycznego.

Kwas rizedronowy i kwas etydronowy zalecane są u kobiet, u których występują przeciwwskazania do terapii kwasem alendronowym lub które nie są w stanie przestrzegać jego właściwego stosowania, a także w przypadkach, w których kombinacja wieku, wskaźnika T oraz niezależnych czynników ryzyka złamań wskazują na możliwość zastosowania tych leków (Tabela 3). Jako niezależne czynniki ryzyka uznano w niniejszych wytycznych złamanie kości udowej u któregoś z rodziców pacjenta, spożycie przynajmniej 4 jednostek alkoholu dziennie lub reumatoidalne zapalenie stawów. U kobiet powyżej 75. roku życia nie jest wymagane potwierdzenie osteoporozy badaniem densytometrycznym do wdrożenia leczenia kwasem rizedronowym oraz kwasem etydronowym. Wybór jednego z nich powinien uwzględniać stosunek korzyści terapeutycznych do ryzyka związanego z wystąpieniem działań niepożądanych osobno dla każdej pacjentki.

Tabela 3.
Zestawienie wskaźników T w poszczególnych przedziałach wiekowych z towarzyszeniem niezależnych czynników ryzyka złamań, dla których wskazane jest zastosowanie kwasu rizedronowego i kwasu etydronowego

Wiek [lata]	Liczba niezależnych czynników ryzyka wystąpienia złamań		
	0	1	2
50–54	- ^a	-3,5	-3,5
55–59	-4,0	-3,5	-3,5
60–64	-4,0	-3,5	-3,5
65–69	-4,0	-3,5	-3,0
70–74	-3,0	-3,0	-2,5
≥75	-3,0	-2,5	-2,5

a) Terapia raloksyfenem lub ranelinianem strontu nie jest zalecana.

Ranelinian strontu i raloksyfen są rekomendowane u kobiet z przeciwwskazaniami do terapii zarówno kwasem alendronowym, jak i kwasem rizedronowym lub kwasem etydronowym, które nie są w stanie przestrzegać właściwego sposobu przyjmowania tych leków, a także u których kombinacja wieku, wskaźnika T oraz niezależnych czynników ryzyka złamań (Tabela 4) wskazują na możliwość zastosowania ranelinianu strontu lub raloksyfenu. U kobiet powyżej 75. roku życia, u których występuje przynajmniej jeden z niezależnych czynników ryzyka (BMI < 22 kg/m², współistniejące zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub choroba Crohna, przedłużające się unieruchomienie, nieleczona przedwczesna menopauza), potwierdzenie osteoporozy badaniem densytometrycznym nie jest konieczne. Wybór jednego z tych leków powinien uwzględniać stosunek skuteczności do bezpieczeństwa osobno dla każdej pacjentki.

Tabela 4.
Zestawienie wskaźników T w poszczególnych przedziałach wiekowych z towarzyszeniem niezależnych czynników ryzyka złamań, dla których wskazane jest zastosowanie ranelinianu strontu lub raloksyfenu

Wiek [lata]	Liczba niezależnych klinicznych czynników ryzyka wystąpienia złamań		
	0	1	2
50–54	- ^a	-3,0	-2,5
55–59	-3,0	-3,0	-2,5
60–64	-3,0	-3,0	-2,5
65–69	-3,0	-2,5	-2,5
≥70	-2,5	-2,5	-2,5

a) Terapia kwasem rizedronowym oraz kwasem etydronowym nie jest zalecana.

Teryparatyd jest zalecany u kobiet, które nie tolerują wymienionych powyżej opcji terapeutycznych lub po niepowodzeniu opartego na nich leczenia. Lek ten jest wskazany dla pacjentek mających ponad 65 lat i wskaźnik $T < -4,0$ SD lub $T < -3,5$ SD z przynajmniej 2 złamaniami w wywiadzie oraz dla tych w przedziale wiekowym 55–64 lata, ze wskaźnikiem $T < -4,0$ SD oraz przynajmniej 2 złamaniami.

3.1.2.4. Wytyczne NOGG 2010

Wytyczne NOGG 2010 [26] stanowią aktualizację zaleceń *Royal College of Physicians* z 2009 roku. [42]

Zgodnie z wytycznymi **kwas alendronowy** jest zalecany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej oraz indukowanej długotrwałą terapią glikokortykosteroidami. W terapii osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet z podwyższonym ryzykiem złamań wytyczne zalecają kwas ibandronowy i denosumab. **Kwas rizedronowy, kwas zoledronowy i teryparatyd** mogą być stosowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej oraz w osteoporozie związanej z glikokortykoidami. W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie można stosować również **kalcytoninę, raloksyfen i ranelinian strontu**, przy czym ranelinian strontu ma zastosowanie w zapobieganiu złamaniom kręgowym i kości udowej. **Kwas etydronowy oraz HTZ** mają zastosowanie u kobiet po menopauzie z podwyższonym ryzykiem złamań oraz w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykoidami.

3.1.2.5. Wytyczne NAMS 2010

Wytyczne NAMS 2010 zostały opublikowane jako aktualizacja wcześniejszych zaleceń z 2006 roku i uwzględniają jedynie leczenie osteoporozy pomenopauzalnej. [36]

NAMS rekomenduje leczenie farmakologiczne u kobiet, u których wystąpiło złamanieiskoenergetyczne kręgowe lub kości udowej, u których wskaźnik $T \leq -2,5$ dla kości udowej lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz tych z $-1,0 < T < -2,5$ przy 10-letnim ryzyku złamania bliższego końca kości udowej $\geq 3\%$ lub przy 10-letnim ryzyku znacznych złamań osteoporotycznych $\geq 20\%$.

Jako pierwszą linię leczenia NAMS zaleca bisfosfoniany. Raloksyfen może być stosowany u chorych z niskim BMD oraz młodszych kobiet po menopauzie, jednak rozważenie ryzyka działania pozaszkieletowego jest istotne przed wdrożeniem leczenia.

Najlepszą opcją terapeutyczną u kobiet z podwyższonym ryzykiem złamań jest **teryparatyd**, jednak leczenie nie może trwać dłużej niż 2 lata. W przypadku kobiet będących przynajmniej 5 lat po menopauzie można rozważyć kalcytoninę, niemniej jednak nie jest ona zalecana w leczeniu bólu kostnego niezwiązanego ze złamaniami kompresyjnymi kręgosłupa. **HTZ** jest wskazana w celu łagodzenia objawów menopauzy, a także dla efektów kostnych po ustąpieniu objawów. Może stanowić opcję terapeutyczną przez kilka lat we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Wytyczne nie uwzględniają rekomendacji dotyczących stosowania ranelinianu strontu w prewencji złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ponieważ lek ten nie jest dostępny na rynku amerykańskim.

3.1.2.6. Wytyczne NOF 2010

Wytyczne NOF opierają się na rekomendacjach FDA dotyczących prewencji i terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 50. roku życia.

Zgodnie z nimi decyzja o podjęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać wdrożona w tej grupie pacjentów na podstawie złamań kręgowych lub bliższego końca kości udowej, wskaźnika $T \leq -2,5$ dla kości udowej i kręgosłupa w przypadku wykluczenia przyczyn wtórnych oraz gdy $-1,0 < T < -2,5$ przy 10-letnim ryzyku złamania bliższego końca kości udowej $\geq 3\%$ lub przy 10-letnim ryzyku znacznych złamań osteoporotycznych $\geq 20\%$, wyliczonym na podstawie algorytmu FRAX. [37]

Oprócz **bisfosfonianów** stanowiących główne opcje terapeutyczne, w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie zalecane są **raloksyfen i teryparatyd** oraz w przypadku pacjentek będących przynajmniej 5 lat po menopauzie – kalcytoninę łososiową. Ponadto kwas alendronowy, kwas ibandronowy doustny, kwas rizedronowy, kwas zoledronowy i raloksyfen mogą być stosowane w prewencji osteoporozy. Co więcej kwas zoledronowy jest zalecany w zapobieganiu nowym złamaniom u chorych po niskoenergetycznych złamaniach kości udowej. **Terapia estrogenowa lub HTZ** zgodnie z rekomendacjami FDA również mogą być brane pod uwagę w prewencji osteoporozy, objawów naczynioruchowych oraz atrofii sromu i pochwy związanych z menopauzą, jednak ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powinny być stosowane możliwie krótko w najniższych skutecznych dawkach, a w przypadku osteoporozy występującej w pojedynczym wskazaniu należy najpierw rozważyć inne rodzaje leczenia.

W terapii osteoporozy związanej z długotrwałym przyjmowaniem glikokortykoidów zastosowanie znalazły kwas alendronowy, kwas rizedronowy, kwas zoledronowy i teryparatyd.

Należy pamiętać, że teryparatyd zwiększa ryzyko kostniakomięsaka, dlatego też jest przeciwwskazany u chorych w grupie ryzyka. Ponadto nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryparatydu dłużej niż 2 lata, dlatego też po tym okresie konieczne jest kontynuowanie terapii lekiem przeciwresorpcyjnym.

Terapia skojarzona (zazwyczaj bisfosfonian w połączeniu z lekiem z innej grupy) może zapewnić niewielki dodatkowy wzrost BMD w porównaniu z monoterapią, jednak jej wpływ na ryzyko złamań nie jest znany. W przypadku każdego pacjenta należy rozważyć stosunek korzyści do dodatkowych działań niepożądanych i kosztów.

Wytyczne nie uwzględniają rekomendacji dotyczących stosowania ranelinianu strontu w prewencji złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ponieważ lek ten nie jest dostępny na rynku amerykańskim.

3.1.2.7. Wytyczne AACE 2010

Opracowane przez amerykańskie stowarzyszenie endokrynologów wytyczne oparto na dowodach naukowych, uwzględniając zarówno konieczność oceny efektywności klinicznej, jak i ekonomiczne implikacje osteoporozy pomenopauzalnej. Przy każdym zaleceniu podano w nawiasie jego siłę dowodową, a objaśnienie zawarto w aneksie (załącznik do dokumentu głównego). [38]

Do rozpoczęcia farmakoterapii kwalifikują się pacjentki ze złamaniami kręgowymi lub złamaniami bliższego końca kości udowej w wywiadzie (A), ze wskaźnikiem $T \leq -2,5$ przy braku wcześniejszych złamań lub wskaźnikiem $-1,0 < T < -2,5$ (A), gdy prawdopodobieństwo złamań niskoenergetycznych na podstawie algorytmu FRAX oceniono na $\geq 20\%$, a złamań kości udowej na $\geq 3\%$ (A).

Jako leczenie z wyboru zalecane są **bisfosfoniary** (kwas alendronowy, kwas rizedronowy, kwas zoledronowy) oraz **denosumab** (A). Kwas ibandronowy powinien stanowić leczenie w drugiej linii (A), raloksyfen może być stosowany jako druga lub trzecia linia terapii (A). Jako ostatnią opcję terapeutyczną powinno się traktować **kalcytoninę** (C), natomiast **teryparatyd** jest zalecany jedynie u pacjentek z wysokim ryzykiem złamań po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami (A). Terapia skojarzona nie jest zalecana w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (B).

Wytyczne nie uwzględniają rekomendacji dotyczących stosowania ranelinianu strontu w prewencji złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ponieważ lek ten nie jest dostępny na rynku amerykańskim.

3.1.2.8. Wytyczne kanadyjskie 2010

Kanadyjskie wytyczne powstały w oparciu o systematyczny przegląd dowodów naukowych odnośnie czynników ryzyka i opcji terapeutycznych w leczeniu osteoporozy u kobiet i mężczyzn po 50 r.ż. Siłę zaleceń podano w nawiasach, a objaśnienie zawarto w aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Zapobieganie złamaniom kręgowym i pozakręgowym poprzez stosowanie **kwasów: alendronowego, rizedronowego, zoledronowego lub denosumabu** powinno stanowić leczenie z wyboru u kobiet po menopauzie (A). **Raloksyfen** jest wskazany jako terapia pierwszej linii jedynie w zapobieganiu złamaniom kręgowym (A). W przypadku kobiet wymagających jednoczesnego zapobiegania złamaniom osteoporotycznym i objawom naczynioruchowym jako leczenie pierwszego wyboru można

rozważyć terapię hormonalną (A). W prewencji złamań kręgowych u kobiet po menopauzie, nietolerujących leczenia pierwszej linii, zalecane są **kalcytonina i kwas etydonowy** (B). [39]

Wytyczne nie uwzględniają rekomendacji dotyczących stosowania ranelinianu strontu w prewencji złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, ponieważ lek ten nie jest dostępny na rynku amerykańskim.

3.1.2.9. Wytyczne BBG 2005

Przedstawione przez belgijską grupę naukową wytyczne dotyczące leczenia osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym są wynikiem konsensusu, opracowanego w oparciu o wyniki wiarygodnych prac naukowych poświęconych efektywności klinicznej leków stosowanych w leczeniu osteoporozy i zawierają luźne wytyczne dotyczące algorytmu postępowania w przypadku osteoporozy. Należy również wspomnieć, iż niniejsza praca może zawierać informacje nieaktualne z punktu widzenia nowych, opublikowanych od 2005 dowodów naukowych. [40]

Według niniejszych wytycznych biorąc pod uwagę stale utrzymujący się niedobór witaminy D w populacji belgijskiej oraz stosunkowo niskie koszty jej podania, w pierwszej kolejności należy rozważyć codzienną suplementację witaminy D oraz dodatkowo wapnia. Zaleca się, aby kobiety w wieku powyżej 65. roku życia systematycznie przyjmowały wapń oraz wit. D w dawce 400–800 jednostek dziennie, w razie konieczności w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy.

Kolejną grupą leków stosowanych w leczeniu osteoporozy są **bisfosfoniany**. Są one lekami stosowanymi z wyboru w leczeniu I rzutu osteoporozy pomenopauzalnej o udowodnionej skuteczności w zakresie zmniejszenia liczby złamań kręgowych (kwasy: alendronowy, rizedronowy, ibandronowy) oraz złamań szyjki kości udowej (kwasy: alendronowy oraz rizedronowy) u kobiet z rozpoznaną osteoporozą. Obecnie brak jest przekonujących dowodów naukowych na istnienie znaczących różnic w wielkości efektów leczniczych pomiędzy kwasem alendronowym a rizedronowym. W świetle nowych dowodów naukowych długoterminowe stosowanie bisfosfonianów może prowadzić do nadmiernej mineralizacji kości i niezdolności do samonaprawy mikrozłamań. Dlatego też wśród pacjentów poddanych leczeniu bisfosfonianami powinno się przynajmniej raz w roku przeprowadzić badania monitorujące pod kątem zmian gęstości mineralnej kości.

Ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka złamań kręgowych w populacji kobiet z osteopenią, osteoporozą oraz ciężką osteoporozą. Udowodniono również jego skuteczność w redukcji ryzyka złamań szyjki kości udowej oraz złamań pozakręgowych u osób starszych z niską gęstością mineralną kości (mierzoną w części udowej).

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) stanowią jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu I rzutu u kobiet z niską gęstością kości, ze złamaniami lub bez nich. Dodatkowo w oparciu o aktualne wyniki badań naukowych SERM zmniejszają ryzyko wystąpienia raka sutka oraz chorób

układu krążenia, dlatego też podczas doboru leczenia należy rozważyć istniejące korzyści z ich stosowania dla danego pacjenta.

Biorąc pod uwagę nowe dowody naukowe, leczenie z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) nie powinno być rozpatrywane w ramach leczenia I rzutu. Można rozważyć niniejsze leczenie u kobiet z objawami klimakterium przez najkrótszy możliwy czas, stosując najmniejszą możliwą skuteczną dawkę leku. W przypadku, gdy niskie dawki estrogenów stosowane do zapobiegania objawom klimakterium są niewystarczające, w celu normalizacji obrotu kostnego dodanie bisfosfonianów do HTZ można uznać za zasadne.

Kalcytonina wydaje się mieć istotny wpływ na istotę gąbczastą kości, jednakże ze względu na wysokie koszty terapii oraz wielokrotność wstrzyknięć nie powinna być zalecana w leczeniu osteoporozy. Przeciwbólowe własności kalcytoniny stanowią interesującą opcję w leczeniu ostrego bólu towarzyszącego złamaniom kręgow, jednakże konieczne jest dalsze prowadzenie badań w tym kierunku.

Teryparatyd jest lekiem o udowodnionym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet z osteopenią, osteoporozą i ciężką osteoporozą, jednakże jego stosowanie powinno ograniczać się do grupy wysokiego ryzyka złamań kręgowych.

Nie zaleca się łączenia kilku leków o podobnym, przeciwresorpcyjnym mechanizmie działania, ze względu na wyższe koszty leczenia przy braku udokumentowanych dodatkowych korzyści w zapobieganiu złamaniom, zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, a także ryzyku indukowania nadmiernej supresji obrotu kostnego.

W oparciu o aktualne dane naukowe nie zaleca się również jednoczesnego stosowania hormonu przytarczyc i kwasu alendronowego, gdyż w świetle nowych dowodów naukowych jednoczesne stosowanie bisfosfonianów wydaje się osłabiać działanie anaboliczne parathormonu.

3.1.3. Podsumowanie

1. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowym celem terapeutycznym w leczeniu osteoporozy jest zmniejszenie częstotliwości złamań osteoporotycznych.
2. Podstawę rozpoczęcia terapii stanowi oszacowanie ryzyka złamań wg algorytmu FRAX.
3. Pacjentom z niskim i średnim ryzykiem złamań zaleca się modyfikację stylu życia i poprawę sprawności ruchowej.
4. Podstawę do rozpoczęcia terapii farmakologicznej stanowi zakwalifikowanie pacjentki do grupy z podwyższonym ryzykiem złamań. Zgodnie z wytycznymi w postępowaniu farmakoterapeutycznym:
 - a. Opcję pierwszej linii wskazywaną przez większość wytycznych stanowią bisfosfoniany doustne, w tym głównie kwas alendronowy, rizedronowy, ibandronowy oraz zoledronowy. Etydronian nie jest wymieniany w grupie terapii pierwszej linii, dodatkowo nie jest on dostępny w Polsce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania preparatów doustnych wytyczne polskie wskazują, że jako leczenie pierwszego wyboru należy rozważyć bisfosfoniany dożylnie (kwas zoledronowy, kwas ibandronowy)
 - b. Algorytm postępowania po niepowodzeniu bisfosfonianów nie został precyzyjnie sformułowany;
 - c. Wytyczne wskazują na dostępne opcje terapeutyczne, wśród których wymieniają:
 - i. ranelinian strontu,
 - ii. denosumab,
 - iii. teryparatyd,
 - iv. raloksifen,
 - v. kalcytoninę,
 - vi. hormonalną terapię zastępczą,
 - vii. selektywne modulatory receptora estrogenowego.
 - d. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych teryparatyd zalecany jest jedynie u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, przy czym nie wykazano skuteczności teryparatydu powyżej 2 lat stosowania. Dodatkowo zwiększa on ryzyko kostniakomięsaka, dlatego też jest przeciwwskazany u chorych w grupie ryzyka.
 - e. Kalcytonina wymieniana jest głównie jako opcja ostatniej linii. Polskie wytyczne wskazują, że terapia kalcytoniną powinna mieć charakter doraźny.
 - f. Zgodnie z polskimi wytycznymi ranelinian strontu może być stosowany w pierwszej linii leczenia u kobiet po menopauzie z małym stężeniem markerów obrotu kostnego, osteopenią lub u kobiet po 80 r.ż. Wytyczne światowe wskazują, że ranelinian strontu i raloksifen są rekomendowane u kobiet z przeciwwskazaniami do terapii bisfosfonianami, które nie są w stanie przestrzegać właściwego sposobu przyjmowania tych leków.
 - g. Zgodnie z rekomendacjami FDA terapia hormonalna, ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych powinna być stosowana możliwie krótko w najniższych skutecznych dawkach, należy najpierw rozważyć inne rodzaje leczenia.
 - h. Wytyczne europejskie wskazują, że większość wymienianych leków posiada udowodnioną skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgowym w populacji kobiet z wcześniejszymi

złamaniami. Zgodnie z dokumentem IOF ranelinian strontu jako jedyny lek poza doustnymi bisfosfonianami posiada udowodnioną skuteczność w zapobieganiu złamaniom pozakręgowym w populacji bez wcześniejszych złamań.

3.2. Rekomendacje agencji HTA oraz aktualny status refundacyjny w Polsce

Ranelinian strontu nie jest obecnie w Polsce refundowany i otrzymał negatywną rekomendację AOTM w populacji pacjentek powyżej 80 roku życia. Niemniej Rada Konsultacyjna wskazała wówczas, że należałoby rozważyć możliwość finansowania ranelinianu strontu we wtórnej prewencji złamań w grupie kobiet z osteoporozą pomenopauzalną u pacjentek, które przebyły złamania kości i nie mogą być leczone bisfosfonianami. [2]

Analiza stanowisk zagranicznych instytucji HTA wskazała, że wniosek o finansowanie ranelinianu strontu ze środków publicznych uzyskał pozytywne rekomendacje w takich państwach jak: Wielka Brytania, Szkocja, Australia, Francja oraz Belgia. Aktualnie Protelos jest objęty refundacją ze środków publicznych w 24 krajach Unii Europejskiej (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy).

Stanowiska agencji HTA dla wszystkich leków dostępnych w Polsce i stosowanych w osteoporozie przedstawiono poniżej (Tabela 5, Tabela 6). Podsumowano również (Tabela 6) status refundacyjny leków wskazywanych przez wytyczne jako opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zgodny ze stanem na dzień złożenia wniosków (obwieszczenie MZ z dn. 26 października 2012 r.). Zgodnie z obwieszczeniem w Polsce aktualnie ze środków publicznych finansowane w ocenianym wskazaniu są: doustne bisfosfoniany (kwas alendronowy oraz rizedronowy), kalcytonina oraz denosumab. Pozostałe leki, w tym kwas ibandronowy oraz zoledronowy (w postaci dożylniej i doustnej), a także raloksyfen oraz teryparatyd nie są aktualnie objęte refundacją.

Tabela 5.
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

Agencja	Kraj	Rekomendacja	Wnioskowane wskazanie refundacyjne
AOTM	Polska	Negatywna [2]	W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 r.ż.
NICE	Wielka Brytania	Pozytywna [35]	Opcja alternatywna we wtórnej prewencji złamań osteoporotycznych kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym.
CADTH	Kanada	Brak rekomendacji	x
DKMA	Dania	Brak rekomendacji	x
PBAC	Australia	Pozytywna [43]	U kobiet w wieku ≥ 70 lat, o niskiej gęstości mineralnej kości T -score ≤ -3.0 , na podstawie analizy minimalizacji w porównaniu z kwasem alendronowym.
NHS Scotland	Szkocja	Pozytywna [44]	Ograniczone stosowanie w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów lub braku tolerancji na te leki oraz tylko u kobiet w wieku powyżej 75 r.ż., po przebytym złamaniu oraz T -score $< -2,4$ lub u kobiet z równie wysokim ryzykiem złamania.
INAMI	Belgia	Pozytywna [45]	W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet powyżej 80 r.ż., które przebyły złamanie kręgu definiowane jako redukcja wysokości krawędzi zewnętrznej, wewnętrznej lub centralnej kręgu o 25% w ocenie radiologicznej lub wskaźnik T-score wynoszący $< -2,5$, w stosunku do populacji referencyjnej (pomiar w części lędźwiowej kręgosłupa: L1-L4 lub L2-L4, lub w obrębie stawu biodrowego na całej powierzchni lub w strefie szyjki kości udowej), oceniany techniką absorpcjometrii radiologicznej.
HAS	Francja	Pozytywna [46]	2 marca 2005 roku HAS wydała pozytywną rekomendację dla finansowania ranelinianu strontu pod warunkiem przeprowadzenia badania obserwacyjnego wśród pacjentów leczonych. 5 lipca 2006 r. rekomendacja uzupełniająca, modyfikująca wskazania refundacyjne na leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu redukcji ryzyka złamań kręgow i biodra, u pacjentek po złamaniu spowodowanym kruchością kości lub u kobiet bez wcześniejszych złamań, ze znacznym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (T-score < -3) lub T-score $\leq -2,5$ oraz innymi czynnikami ryzyka złamania.
IQWiQ	Niemcy	Brak rekomendacji	x
NCPE	Irlandia	Brak rekomendacji	x

Tabela 6.
Stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym wybranymi lekami

Lek	NICE	NHS Scotland	AOTM	CADTH	PBAC	Refundacja w Polsce
Ranelinian strontu	R [35]	R[44]	NR [2]	BR	R [43]	NIE
Kwas alendronowy	R [35]	BR	BR	BR	R [47]	TAK
Kwas rizedronowy	R [35]	R [48]	R [49]	BR	BR	TAK
Kwas ibandronowy	BR	R [50]	BR	BR	R [51]	NIE
Kwas zoledronowy	BR	R [52]	BR	R [53]	R [54]	NIE
Raloksyfen	NR [35]	BR	BR	BR	R [55]	NIE
Teryparatyd	NR [35]	R [56]	NR [57]	NR [58]	R [59]	NIE
Kalcytonina	BR	BR	BR	BR	BR	TAK
Denosumab	R [60]	R [61]	R [62]	R [63]	R [64]	TAK

R) rekomendowany; NR) nierekomendowany; BR) brak rekomendacji.

3.3. Uzasadnienie wyboru komparatora

Aktualnie dostępne są w Polsce następujące opcje terapeutyczne dopuszczone do obrotu i posiadające zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym: bisfosfoniany (kwas: alendronowy, rizedronowy, ibandronowy, zoledronowy), denosumab, ranelinian strontu, raloksyfen, kalcytonina, teryparatyd. [4]

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania diagnostyczno–lecniczego u kobiet w wieku pomenopauzalnym pierwszą linię leczenia stanowią preparaty z grupy doustnych bisfosfonianów, w tym kwas: alendronowy, rizedronowy, ibandronowy. [4]

Bisfosfoniany są jedną z najstarszych grup leków stosowanych w leczeniu osteoporozy. Mają udowodnioną skuteczność leczenia (zarówno w zmniejszeniu ryzyka złamań kręgowych, jak i pozakręgowych) oraz dobrze poznany profil bezpieczeństwa. Kwas alendronowy oraz rizedronowy są preparatami refundowanymi ze środków publicznych w Polsce [65], w przeciwieństwie do kwasu ibandronowego. Leczenie doustnymi bisfosfonianami stanowi od wielu lat rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Jednakże istnieje pewna grupa chorych, którzy nie powinni przyjmować kwasu alendronowego, m.in. ze względu na jego nietolerancję. [66] Ponadto nie należy podawać kwasu alendronowego dłużej niż 5 lat ze względu na ryzyko wystąpienia hiperremineralizacji kości skutkującej nadmierną ich łamliwością. [66] Po doniesieniach dotyczących wystąpienia łamliwości kości u pacjentów stosujących kwas alendronowy EMA przeprowadziła gruntowną analizę danych naukowych dla pozostałych bisfosfonianów, której celem była weryfikacja częstości występowania ryzyka złamań u pacjentów poddanych terapii bisfosfonianami. Wyniki analizy wskazują na istotny wzrost częstości występowania atypowych złamań kości udowej, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii bisfosfonianami. [67] Zgodnie z ChPL bisfosfonianów zalecane jest odstawienie leku w przypadku takiego złamania.

W przypadku istnienia przeciwwskazań dla stosowania doustnych bisfosfonianów (takich jak: unieruchomienie pacjenta, obecność działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego) oraz w przypadku niepowodzenia terapii zgodnie z wytycznymi należy rozważyć podawanie:

- ranelinianu strontu (odmienny mechanizm działania – działanie kościotwórcze i przeciwresorpcyjne),
- denosumabu (działanie przeciwresorpcyjne),
- dożylnych bisfosfonianów (kwas zoledronowy lub ibandronowy) – głównie w przypadku działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. [4]

Pozostałe leki stosowane w leczeniu osteoporozy, tj. raloksyfen, kalcytonina oraz teryparatyd, nie mają udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka złamań bliższego końca szyjki kości udowej i dlatego zalecane są wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leków z wyboru, u chorych niezdolnych do przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu ich przyjmowania oraz w przypadku ich złej tolerancji. [4] Należy również wspomnieć, że FDA oraz EMA ograniczyły czas stosowania teryparatydu do maksymalnie 24 miesięcy i po tym okresie zalecają kontynuację leczenia innym lekiem przeciwresorpcyjnym. [4] Raloksyfen, kalcytonina oraz teryparatyd nie posiadają udowodnionej skuteczności w prewencji złamań kości szyjki udowej, a zalecenia wytycznych zawężają ich stosowanie do subpopulacji posiadającej przeciwwskazania do innych dostępnych terapii (w tym do ranelinianu strontu). Ponadto ani raloksyfen, ani teryparatyd nie posiadają refundacji w terapii osteoporozy, dodatkowo zaś teryparatyd uzyskał negatywną rekomendację AOTM. Wobec wszystkich powyższych argumentów żadna z tych terapii nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii.

Orientacyjne całkowite roczne koszty leczenia ranelinianem strontu oraz denosumabem zostały przedstawione w tabeli poniżej i wskazują, że najtańszą opcją spośród potencjalnych komparatorów dla ranelinianu strontu wskazanych przez wytyczne po niepowodzeniu doustnych bisfosfonianów jest denosumab (Tabela 7). Jest on jednocześnie jedyną aktualnie refundowaną w Polsce w tym wskazaniu opcją terapeutyczną. [62] Dokładne wskazanie refundacyjne dla denosumabu obejmuje populację pacjentek w wieku powyżej 65 lat, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T -score mniejsze lub równe $-2,5$ mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. Poza tym żadna z pozostałych opcjonalnych terapii, tj. kwas zoledronowy oraz ibandronowy w postaci dożylniej, nie jest refundowana i nie była oceniana przez AOTM - w konsekwencji nie przewiduje się zatem, aby w najbliższym czasie leki te mogły znaleźć się w wykazie leków refundowanych.

Podsumowując, wobec powyższej argumentacji komparatorem dla ranelinianu strontu w ramach analiz HTA zgodnym z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla raportów HTA powinien być denosumab, jako opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności, refundowana w Polsce (zgodnie z wytycznymi AOTM) oraz zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej.

Tabela 7.
Orientacyjne koszty rocznej terapii lekami zalecanymi przez wytyczne po niepowodzeniu doustnych bisfosfonianów

Nazwa handlowa (producent)	Postać	Dawka	Cena brutto [PLN]	Koszt rocznej terapii [PLN]
Protelos (Servier)	Granulat do sporządzania roztworu	2 g/d	139,55*	1747,37 **
Prolia (Amgen)	Roztwór do wstrzykiwań	60 mg / 6 mies.	877,18	1754,36
Aclasta (Novartis)	Roztwór do infuzji	5 mg / 12 mies.	2443,53	2443,53
Bonviva (Roche)	Roztwór do wstrzykiwań	3 mg / 3 mies.	690,42	2761,68

Dane dotyczące kosztów uzyskano od producenta leku (Protelos), z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Prolia) oraz strony Medycyny Praktycznej (Aclasta i Bonviva)

* Cena oszacowana przy założeniu, że ranelinian strontu jest podstawą limitu finansowania.

** Z uwzględnieniem RSS.

Tabela 8.
Charakterystyka leków stosowanych w leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym w Polsce [4, 20]

Grupa	Lek	Droga podania	Udowodnione skuteczność		Refundacja
			Złamania kręgowie	Złamania szyjki k. udowej	
Bisfosfoniany	Kwas alendronowy	doustnie	TAK	TAK	TAK
	Kwas rizedronowy	doustnie	TAK	TAK	TAK
	Kwas ibandronowy	doustnie/dożylnie	TAK	BRAK ^c	NIE
	Kwas zoledronowy	dożylnie	TAK	TAK ^d	NIE
Inne leki stosowane w osteoporozie	Denosumab	podskórnie	TAK	TAK	TAK ^a
	Ranelinian strontu	doustnie	TAK	TAK	NIE ^b
	Raloksyfen	doustnie	TAK	BRAK	NIE
	Kalcytonina	dożylnie	TAK	BRAK	TAK
	Teryparatyd	podskórnie	TAK	BRAK	NIE

a) Pozytywna rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 18 kwietnia 2011 r.;

b) Negatywna rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 10.09.2008 w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek > 80 r.ż.;

c) Wykazano skuteczność leczenia w ramach analizy *post-hoc*,

d) W populacji mieszanej, z obecnością lub brakiem wcześniejszych złamań,

3.4. Określenie problemu decyzyjnego

3.4.1. Populacja docelowa

Zgodnie z rekomendacją Rady Konsultacyjnej AOTM przyjęto, że populację docelową stanowić będą pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów. [66]

Biorąc pod uwagę, że aktualnie w tej grupie chorych jedyną refundowaną alternatywę terapeutyczną dla ranelinianu strontu stanowi denosumab, przyjęto, że w ramach analiz HTA populacja docelowa po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do ich stosowania, zostanie dalej zawężona do grupy chorych odpowiadających wskazaniom refundacyjnym denosumabu, tj. pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą

pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej.

W rekomendacji nie sprecyzowano definicji niepowodzenia leczenia oraz przeciwwskazań do terapii bisfosfonianami, w związku z czym kierując się wytycznymi leczenia osteoporozy oraz stanowiskami innych agencji HTA przyjęto następujące definicje:

- Niepowodzenie terapii bisfosfonianami: złamanie niskoenergetyczne występujące pomimo właściwej adherencji pacjentki w okresie rocznej terapii lub udokumentowany spadek BMD poniżej wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. [20]
- Przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów: organiczne zmiany przełyku i czynnościowe zaburzenia połykania, niezdolność do utrzymania pozycji pionowej przez 30 minut, nadwrażliwość na lek, wiek rozrodzcy, niewydolność nerek. [4]
- Nietolerancja doustnych bisfosfonianów: utrzymujące się zaburzenia górnego odcinka układu pokarmowego, przebiegające w stopniu wymuszającym konieczność przerwania terapii i pojawiające się pomimo podawania leku zgodnie ze wskazaniami. [35]

Wszystkie definicje zidentyfikowane w wytycznych i rekomendacjach zestawiono w aneksie, który jest załącznikiem niniejszego dokumentu.

3.4.2. Interwencja

Ranelinian strontu (RS) podawany w dawce 2 g raz na dobę (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym).

3.4.3. Komparatory

Zgodnie z uzasadnieniem wyboru komparatorów przedstawionym w Rozdz. 3.3 komparatorem dla ranelinianu strontu (RS) w ramach analiz HTA będzie denosumab (DENO) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg raz na 6 mies.)

Wyniki wstępnego przeszukania baz informacji medycznej wskazują na istnienie licznych dowodów naukowych oceniających efektywność kliniczną zarówno ranelinianu strontu, jak i denosumabu w prewencji wtórnej osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Nie odnaleziono bezpośrednich porównań obydwu leków, jednak wyniki wstępnego przeszukania wykazały, że dla obu interwencji istnieją badania o wspólnych grupach referencyjnych (placebo, kwas alendronowy), które wskazują na możliwość przeprowadzenia wnioskowania pośredniego o względnej efektywności klinicznej obu terapii.

3.4.4. Punkty końcowe

Skuteczność

- nowe złamania kręgowy,
- kliniczne złamania kręgowy (w tym ciężkie),
- wielokrotne złamania kręgowy,
- dowolne złamania osteoporotyczne (w tym poważne),
- złamania pozakręgowy,
- złamania szyjki kości udowej,
- złamania nadgarstka,
- złamania kości ramiennej,
- złamania obojczyka,
- złamania żebra/mostka,
- złamania miednicy/kości krzyżowej,
- gęstość mineralna kości (BMD),
- jakość życia (w tym m.in. funkcjonowanie ogólne, fizyczne, emocjonalne oraz ból pleców)

Bezpieczeństwo

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- wycofanie z badania ogółem,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych,
- poszczególne działania niepożądane (z uwzględnieniem ich rodzaju),
- zgon.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Ranelinian strontu (Protelos®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu chorób kości, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości. Kod ATC: M05BX03.

Mechanizm działania: Ranelinian strontu jest jedynym lekiem o mieszanym mechanizmie działania, gdyż jednocześnie przyspiesza procesy kościotwórcze poprzez wzmaganie różnicowania prekursorów osteoblastów i produkcję kolagenu, jak i spowalnia resorpcję kości poprzez hamowanie podziałów i funkcjonowania osteoklastów. W ten sposób przywraca równowagę obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. Obserwowano przyrost ilości i grubości beleczek kostnych, zwiększenie gęstości kości korowej i zwiększenie procentowej objętości tkanki kostnej, co prowadziło do poprawy wytrzymałości tkanki kostnej (większe obciążenie niszczące i mniejsze naprężenie kości korowej). [1]

Wskazania do stosowania: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej. Dodatkowo ranelinian strontu wskazany jest w leczeniu osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. [1]

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań szyjki kości udowej stwierdzono na podstawie analizy *post-hoc*, która została przeprowadzona w podgrupie pacjentek z badania TROPOS o dużym ryzyku złamań definiowanym jako BMD T-score szyjki kości udowej ≤ -3 SD i w wieku ≥ 74 lat (40% ogółu populacji badania TROPOS).

Dawkowanie: ranelinian strontu podaje się doustnie, w dawce 2 g/od. [1]

Przeciwwskazania i środki ostrożności: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebyłym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej. Lek nie jest zalecany u chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, ze względu na brak danych odnośnie wpływu na kości w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek, ciąży oraz karmienia piersią. [1]

Działania niepożądane: Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w badaniach po wprowadzeniu ranelinianu strontu na rynek raportowano następujące występujące często ($>1/100$; $<1/10$) działania niepożądane: ból głowy, zaburzenia świadomości, utrata pamięci, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nudności, biegunka, luźne stolce, zapalenie skóry, egzema oraz podwyższona aktywność fosfokinazy keratynowej we krwi. [1, 68]

Status rejestracyjny: Preparat Protelos został zarejestrowany w Unii Europejskiej 21 września 2004 roku, a 21 września 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przedłużone. [1]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie Protelos nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

4.2. Denosumab (Prolia®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu chorób kości, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości. Kod ATC: M05BX04.

Mechanizm działania: Denosumab jako ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2) wiąże się z RANKL, zapobiegając tym samym aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów. Powoduje to zahamowanie powstawania i funkcjonowania osteoklastów, co prowadzi do zmniejszenia resorpcji warstwy korowej i beleczkowej kości. [69]

Wskazania do stosowania: Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań. Denosumab zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej. Leczenie utraty masy kostnej w trakcie ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego w przypadku zwiększonego ryzyka złamań. [69]

Dawkowanie: podskórnie 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu raz na 6 miesięcy (miejsce iniekcji: udo, brzuch lub tylna część ramienia). W trakcie leczenia konieczna jest odpowiednia suplementacja witaminy D oraz wapnia. [69]

Przeciwwskazania: hipokalcemia, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Preparat Prolia nie jest zalecany do stosowania u dzieci, kobiet w ciąży oraz osób z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji fruktozy. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednoczesnego stosowania HTZ, karmienia piersią oraz wpływu na płodność. [69]

Działania niepożądane: W trakcie leczenia preparatem Prolia często ($\geq 1/10$) raportowano następujące działania niepożądane: zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych, rwę kulszową, zaćmę, zaparcia, wysypkę, bóle kończyn. Ponadto w badaniach klinicznych podczas leczenia denosumabem zaobserwowano przypadki hipokalcemii, zapalenia uchyłka jelita grubego, zakażenia ucha. W trakcie terapii Prolią obserwowano również przypadki ciężkiego zakażenia skóry i martwicy kości szczęki. [69]

Status rejestracyjny: 26 maja 2010 roku preparat Prolia (denosumab 60 mg) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [69]

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Prolia jest finansowany ze środków publicznych, przy 30-procentowej odpłatności pacjenta we wskazaniu: osteoporoza u pacjentek powyżej 65. roku życia

ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [70]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego według poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (o ile to możliwe i uzasadnione),
- przeprowadzenie porównania pośredniego (o ile to możliwe i uzasadnione),
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki, okresu obserwacji oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych w dalszej części rozdziału punktów końcowych.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 65 lat po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej.

Wstępne przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzone na potrzeby analizy problemu decyzyjnego wskazało na brak wiarygodnych doniesień naukowych poświęconych tak ściśle sprecyzowanej populacji docelowej. Wobec powyższego kryteria włączenia do niniejszej analizy zostały zdefiniowane szerzej i obejmują populację kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, niezależnie od: wcześniejszego leczenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów, a także niezależnie od stwierdzonych w wywiadzie uprzednich złamań osteoporotycznych.

Interwencja

- Ranelinian strontu (RS) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (2 g/od).

Komparatory

- Denosumab (DENO) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg x 1/6 mies.).

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ranelinian strontu z denosumabem, w celu przeprowadzenia wnioskowania pośredniego do analizy klinicznej kwalifikowano badania porównujące oceniane interwencje ze wspólnym ramieniem referencyjnym (placebo, kwas alendronowy), przeprowadzone na populacji możliwie zbliżonej do populacji docelowej, tj. jednorodnej lub mieszanej pod względem wcześniejszego stosowania bisfosfonianów, a w przypadku braku takich danych - na populacji uprzednio nieleczonej bisfosfonianami.

Punkty końcowe

Skuteczność

- nowe złamania kręgowo,
- kliniczne złamania kręgowo (w tym ciężkie),
- wielokrotne złamania kręgowo,
- dowolne złamania osteoporotyczne (w tym poważne),
- złamania pozakręgowo,
- złamania szyjki kości udowej,
- złamania nadgarstka,
- złamania kości ramiennej,
- złamania obojczyka,
- złamania żebra/mostka,
- złamania miednicy/kości krzyżowej,
- gęstość mineralna kości (BMD),
- jakość życia (w tym m.in. funkcjonowanie ogólne, fizyczne, emocjonalne oraz ból pleców)

Bezpieczeństwo

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- wycofanie z badania ogółem,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- wycofanie z badania z powodu wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych,
- poszczególne działania niepożądane (z uwzględnieniem ich rodzaju),
- zgon.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia, przeprowadzone w grupach równoległych,
- okres obserwacji ≥ 12 mies.,
- metaanalizy i przeglądy systematyczne.

Uwzględniono również wyniki analiz *post-hoc* do badań włączonych, o ile prezentowano w nich wyniki punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim (oraz w innych językach, pod warunkiem, że wyniki tych badań uwzględniono w wiarygodnych anglojęzycznych opracowaniach wtórnych),
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (wykluczone zostały badania dostępne wyłącznie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych).

Kryteria wykluczenia

Z analizy wykluczone zostały badania, w których:

- leczono pacjentki i/lub pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi, takimi jak osteopenia, reumatoidalne zapalenie stawów lub utrata tkanki kostnej związana z leczeniem przeciwnowotworowym, jak również prace dotyczące leczenia osteoporozy wtórnej (z innych przyczyn niż pomenopauzalna),
- badania skrzyżowane, nieraportujące wyników sprzed pierwszego przejścia krzyżowego i/lub uniemożliwiające porównanie ocenianych interwencji na podstawie zdefiniowanych w kryteriach włączenia punktów końcowych,
- badania o okresach obserwacji krótszych niż 12 miesięcy.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji (Tabela 9). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując czułą strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji

medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również ewentualnego występowania rzadkich działań niepożądanych. W strategii nie zastosowano również słów kluczowych odnoszących się do metodyki badań klinicznych, co pozwoliło na systematyczną identyfikację opracowań wtórnych oraz faz przedłużonych badań randomizowanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W jej projektowaniu uczestniczyło dwóch analityków (EO, AR). Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie. Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba (EO). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (AR).

Tabela 9.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	osteoporosis, postmenopausal, osteoporosis, osteoporotic, osteoporotic, bone Density], bone resorption, osteoporosis, BMD, bone density, densities loss losses, resorption, mass, demineralization, regeneration, fracture, fractures, menopaus*, post-menopaus*, postmenopaus*
Interwencja	strontium ranelate, ranelate strontium, ranelic acid distrontium salt, protelos, osseor, protos, s12911, s12911, s-12911, s12911, s12911, s12911, s12911, s12911, fk 481, fk481, 3-(3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-2-thienyl)-3-azapentanedioic distrontium salt, 2 [2 carboxy 4 cyano 5 [n, n bis (carboxymethyl) amino] thiophen 3 yl] acetic acid distrontium salt, 5 [bis (carboxymethyl) amino] 2 carboxy 4 cyanothiophen 3 ylacetic acid distrontium salt, denosumab, prolia, Xgeva, amg 162, amg162
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym.</i>
Metodyka	

5.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [71] w celu identyfikacji publikacji odpowiadających na pytanie badawcze korzystano z następujących źródeł informacji medycznej:

- elektroniczne bazy informacji medycznej, w których zastosowano strategię wyszukiwania,
- referencje odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesienia z konferencji naukowych,
- rejestry badań klinicznych.

W celu odnalezienia badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy, przeszukano następujące elektroniczne bazy informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Guidelines Clearinghouse (NGC),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- Australian National Health and Medical Research Council,
- Canadian Medical Association (CMA),
- National Library of Guidelines Specialist Library (NLH),
- New Zealand Guidelines Group,
- National Library of Medicine (NLM),
- INAHTA oraz strony internetowe wybranych instytucji zrzeszonych w INAHTA,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, MHRA),
- strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką leczenia osteoporozy oraz doniesienia z konferencji naukowych:
 - *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*,
 - *The North American Menopause Society*,
 - *National Osteoporosis Society*,
 - *International Osteoporosis Foundation*,
 - *American Association of Clinical Endocrinologists*,
 - *Osteoporosis Canada*.

Ostatniego przeszukania baz dokonano w listopadzie 2012 roku. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków będących współautorami analizy (AR, EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii, w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło przynajmniej dwóch analityków (AR, EO). Oceniano poziom zgodności pomiędzy nimi. W niniejszej analizie głównej wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień

naukowych w odniesieniu do skuteczności (przeglądy systematyczne, randomizowane badania kliniczne). Do analizy bezpieczeństwa ranelinianu strontu/komparatorów zakładano włączenie wszystkich odnalezionych doniesień naukowych, niezależnie od ich metodyki.

5.3.4. Ocena wiarygodności badań

W ramach oceny wiarygodności badaniom klinicznym przypisane zostały odpowiednie współczynniki wiarygodności, zgodnie z zasadami „Medycyny Opartej na Dowodach” (*Evidence Based Medicine*).

Ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (m.in. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania, na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

W celu ujednoczenia i standaryzacji postępowania przy ocenie badań przygotowany został formularz, który wykorzystano przy weryfikacji wszystkich publikacji włączonych do analizy. Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez przynajmniej dwie osoby (AR, EO).

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem następujących czynników:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, czas od menopauzy, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie biodra i szyjki kości udowej, obecności wcześniejszego złamania, rodzaju wcześniejszego leczenia),
- opisu interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- kryteriów włączenia i wykluczenia,
- metodyki badania:
 - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, *superiority/non-inferiority*, zaślepienie, randomizacja, ukrycie kodu randomizacji),
 - analizy wyników (ITT, PP),

- miejsca badania (wielośrodkowe/jednośrodkowe) oraz źródeł finansowania,
- ocenianych punktów końcowych;
- utraty pacjentów z badania,
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [71]

5.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (AR, EO) według opracowanego wcześniej, ustrukturalizowanego formularza. Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez innego analityka (AR). Wzór formularzy (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w aneksie.

5.5. Analiza statystyczna

5.5.1. Ocena heterogeniczności badań

Przed dokonaniem kumulacji ilościowej w ramach metaanaliz przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, okresu obserwacji i metodyki.

Ilościową kumulację wyników przeprowadzono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego badania. Wykonano także kumulację z uwzględnieniem podgrup pacjentów. W sytuacji, gdy analiza wrażliwości wskazywała na jakościową zmianę wyników, wynik ten został przedstawiony w dokumencie głównym.

5.5.2. Ilościowa analiza wyników

Przy opracowywaniu metaanaliz korzystano z programu Sophie[®] (wersja 1.4.9) opracowanego przez HTA Consulting, poddanego weryfikacji z programem Stata[®] (StataCorp. 2007). *Stata Statistical Software: Release 10*. College Station, TX: StataCorp LP).

W ramach metaanaliz przeprowadzono ocenę homogeniczności badań na podstawie ich wyników. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście Q Cochrane'a wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*. W każdym przypadku poszukiwano przyczyn heterogeniczności.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

W dokumencie głównym zaprezentowano wyniki poszczególnych badań oraz wyniki kumulacji ilościowej prac. Wyniki porównań przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), przy czym jeśli różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, raportowano wartość NNT/NNH, w pozostałych przypadkach prezentowano wartość RD. Wykresy metaanaliz wraz z wynikami testu heterogeniczności znajdują się w Aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego.

5.5.3. Porównanie pośrednie

Ze względu na heterogeniczność badań RCT włączonych do analizy klinicznej przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem nie było możliwe w odniesieniu do populacji łącznych tych prac. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego jedynie na podstawie tabelarycznego zastawienia wyników dla porównania obydwu interwencji z placebo (*naive indirect comparision*).

Dane dla stosunkowo jednorodnych podgrup pacjentek, które w ramach badań RCT wyodrębniono *post-hoc* (grupu z podwyższonym ryzyko złamań szyjki kości udowej) dostępne były wyłącznie dla jednego punktu końcowego (złamania szyjki kości udowej). Dla wspomnianego punktu końcowego przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem wg Büchera. Ranelinian strontu oraz denosumab porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (placebo) wyznaczając iloraz szans (OR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości OR dla porównania ranelinianu strontu z denosumabem. [72]

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego, przy zastosowaniu skali GRADE zgodnie z zaleceniami GradePro. [73]

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZACH INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **1 974** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**458** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **240** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło **21** badań opisanych w **38** publikacjach, w tym 11 prac (28 publikacji) dotyczyło badań RCT, 10 natomiast stanowiły opracowania wtórne. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wszystkie badania RCT zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 5.3.4. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA [74], będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM [75].

Wśród zidentyfikowanych badań dla RS żadna praca nie została przeprowadzona na populacji pacjentek jednorodnej pod względem wcześniejszego leczenia bisfosfonianami. Tylko w jednym badaniu, porównującym RS z ALN (Rizzoli 2010), protokół badania dopuszczał wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów, ale określenie dokładnego numerycznego odsetka pacjentek po niepowodzeniu terapii nie było możliwe. Dla DENO dostępne było jedno badanie dla porównania z ALN (STAND), w którym wszystkie pacjentki stosowały wcześniej bisfosfoniany. W obu pracach uczestniczyły populacje mieszane pod względem wcześniejszych złamań. W obydwu przypadkach badania przeprowadzono na stosunkowo niewielkich liczebnie próbach. W pozostałych zidentyfikowanych badaniach, w których oceniane interwencje porównywano z PLC, uczestniczyły populacje nieleczone uprzednio bisfosfonianami z wcześniejszymi złamaniami lub mieszane pod względem wcześniejszych złamań. Większość z tych badań stanowiły duże liczebnie próby pacjentek.

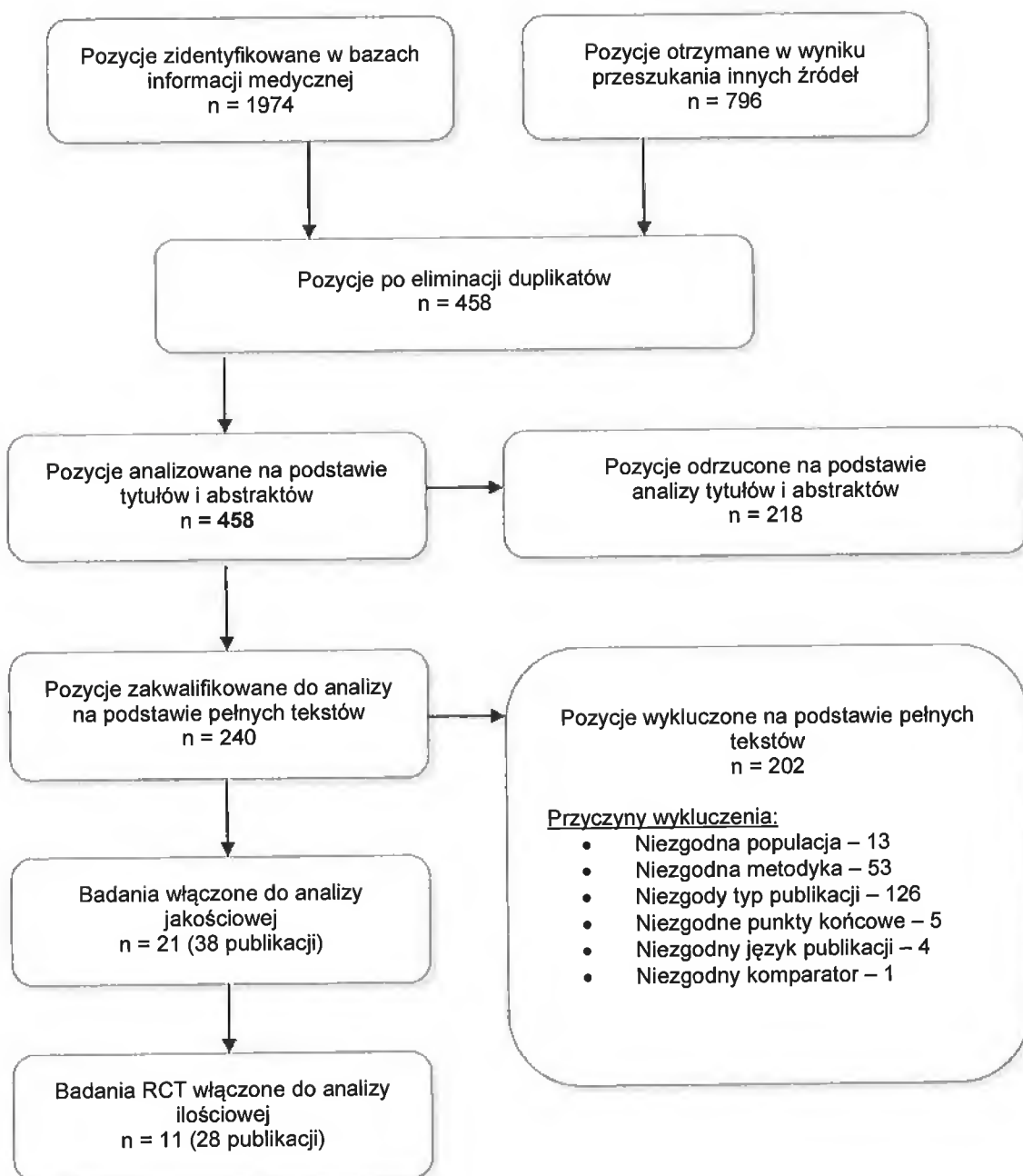
Z uwagi na ograniczoną liczbę badań, a także charakter danych (brak istotnych klinicznie punktów końcowych) w pracach przeprowadzonych na populacjach stosujących wcześniej bisfosfoniany, analizę kliniczną w pierwszej kolejności przeprowadzono dla porównania RS z DENO przez wspólną grupę PLC, a uzupełniającą przedstawiono również wyniki porównań poszczególnych interwencji z kwasem alendronowym (RS vs ALN oraz DENO vs ALN).

Ponadto w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono publikacje dodatkowe do badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w których przeprowadzono analizy *post-hoc*. Uwzględniały one wyodrębnione retrospektywnie podgrupy pacjentek biorących udział w badaniach: TROPOS, SOTI (badania dla RS) oraz FREEDOM (badanie dla DENO). We większości przypadków podgrupy definiowano w odmienny sposób, uniemożliwiający odniesienie poszczególnych wyników z zakresu efektywności klinicznej pomiędzy tymi grupami. Tylko w jednym przypadku, podgrupy z badania dla RS (TROPOS) oraz badania dla DENO (FREEDOM)

uznano za stosunkowo zbieżne. W pracy dla RS wspomnianą podgrupę stanowiły chore ≥ 74 r.ż. z T-score $\leq -3,0$, natomiast w pracy dla DENO chore ≥ 75 r.ż. z T-score $\leq -2,5$. (szczegóły z zakresu kryteriów definiujących wszystkie zidentyfikowane podgrupy wraz z wynikami analiz *post-hoc* przedstawiono w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego). W przypadku obu podgrup ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do jednego punktu końcowego (złamania kości szyjki udowej). Ponadto pełna ocena homogeniczności podgrup z poszczególnych badań nie była możliwa z uwagi na brak danych dotyczących charakterystyk wyjściowych w badaniu FREEDOM, co stanowi pewne ograniczenie przy przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem. Niemniej zdecydowano o przeprowadzaniu porównania pośredniego dla tego punktu końcowego, przy czym jego wyniki zaprezentowano w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

W toku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano również badania dla efektywności długoterminowej oraz efektywności RS w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań do analizy klinicznej zgodnie z PRISMA



6.1. Charakterystyka badań klinicznych dla ranelinianu strontu

6.1.1. RS vs PLC

Odnaleziono 5 badań RCT (15 publikacji) przeprowadzonych dla porównania RS vs PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Hwang 2008 [76]
- Liu 2009 [77]
- SOTI [78–86]
- TROPOS [81–88]
- STRATOS [89, 90].

Spośród zidentyfikowanych prac trzy (TROPOS, SOTI, STRATOS) zaprojektowano w charakterze dużych, międzynarodowych i wieloośrodkowych prób klinicznych. Wszystkie badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych, z losową alokacją pacjentek do poszczególnych grup oraz podwójnym zaślepieniem rodzaju otrzymywanej interwencji. Badanie TROPOS oraz SOTI poprzedzała wspólna faza *run-in* (badanie FIRST), w trakcie której wszystkie pacjentki otrzymywały suplementację witaminy D₃ oraz wapnia, kontynuowaną do końca okresu obserwacji. Sposób wygenerowania kodu randomizacji został prawidłowo opisany w pracy STRATOS, w której zastosowano metodę bloków permutowanych. W trzech badaniach (TROPOS, SOTI, STRATOS) przedstawiono również informację o centralnym przechowywaniu danych, zapewniającym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Pełną informację z zakresu uraty pacjentek z badania wraz z podaniem przyczyn tej utraty raportowano w pracy TROPOS. Łącznie jakość metodologiczną zidentyfikowanych badań oceniano na umiarkowaną do wysokiej (2–4 pkt. / 5 możliwych w skali Jadad). Główne ograniczenia wiarygodności stanowiły brak pełnej informacji z zakresu zastosowanych metod randomizacji oraz przyczyn utraty pacjentek z badania.

Wszystkie włączone do analizy prace zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) RS nad PLC. W przypadku dwóch dużych, wieloośrodkowych prób klinicznych pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wystąpienia złamań. Badanie SOTI ukierunkowane było na ocenę skuteczności ranelinianu strontu w prewencji złamań kręgowych, natomiast badanie TROPOS – złamań pozakręgowych. W pozostałych badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. We wszystkich badaniach oceniano ponadto bezpieczeństwo terapii. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w odniesieniu do populacji zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniające pacjentki, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku i/lub wykonano u nich przynajmniej jeden pomiar radiologiczny. Analiza bezpieczeństwa uwzględniała populację ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) lub zmodyfikowaną ITT, ograniczoną do pacjentek, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (szczegółowy opis zamieszczono w Aneksie).

Wszystkie odnalezione próby kliniczne obejmowały pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną, które zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w protokołach tych badań nie mogły uprzednio przyjmować leczenia preparatami bisfosfonianów zalecanymi w pierwszej linii leczenia (kwas: alendronowy, zoledronowy, ibandronowy) w okresie krótszym niż rok przed rozpoczęciem rekrutacji (wymagany minimalny rok na *wash-out*). W związku z tym populacje wszystkich badań określone zostały jako „wcześniej nieleczone bisfosfoniami”. W badaniach Hwang 2008, STRATOS i SOTI kryterium włączenia było wystąpienie wcześniej przynajmniej jednego złamania kręgowego lub pozakręgowego, dlatego prace te zakwalifikowano do podgrupy z wcześniejszymi złamaniami. W pozostałych 2 badaniach nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, dlatego badania te zakwalifikowano do podgrupy mieszanej (bez lub z wcześniejszymi złamaniami). Dwie prace (Hwang 2008 i Liu 2009) dotyczyły populacji azjatyckiej, w pozostałych przeważała rasa kaukaska. Średni wiek pacjentek z poszczególnych badań był zbliżony w większości prac i mieścił się w zakresie od 64,3 do 69,2 roku, wyjątek stanowi praca TROPOS, w której średni wiek pacjentek wynosił 76,8 roku. Najniższe BMD w odcinku lędźwiowym raportowano w badaniach SOTI oraz STRATOS ($> -3,5 \text{ g/cm}^3$), w pozostałych pracach był zbliżony i mieścił się w granicach $-2,8$ do $-3,0 \text{ g/cm}^3$. Łączna liczba pacjentek biorących udział we wszystkich badaniach wynosiła 6 982, z najmniejszym badaniem (Hwang 2008) liczącym 125 chorych oraz największym (TROPOS) liczącym 4 935 pacjentek.

W analizie klinicznej uwzględniono dane dla ranelinianu strontu stosowanego w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. 2 g na dobę, niezależnie od tego czy w badaniach oceniano również inne schematy dawkowania leku. W grupie kontrolnej pacjentki stosowały placebo. Jednocześnie w obu grupach dozwolona była suplementacja witaminą D₃ oraz wapniem, należy zatem uznać, że grupa placebo odzwierciedla postępowanie zgodne z BSC (*best supportive care*). Okres obserwacji wahał się w poszczególnych pracach od 12 do 60 miesięcy.

Zidentyfikowane badania były stosunkowo jednorodne pod względem charakterystyk wyjściowych. Wydaje się, że wskazane w opisie różnice nie powinny w sposób istotny wpływać na końcowe wyniki metaanaliz, a czynniki te każdorazowo rozpatrywano jako potencjalne źródło heterogeniczności statystycznej. Z uwagi na powyższe argumenty uznano, iż kumulacja ilościowa odnalezionych badań jest możliwa i uzasadniona.

W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 10) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania RS z PLC. Dokładną charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 10.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ranelinianu strontu vs placebo

Badanie	OB [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	BMD w odc. lędźwlowym	Wcześniejsze złamania K/PK [% pacjentek]	Wcześniejsze leczenie BIS	J
Pacjentki ze złamaniami kręgowymi								
Hwang 2008	12	RS	64	64,3 (0,8) ^a	-3,0 (0,1)	100/bd	NIE	2/5
		PLC	61	65,8 (1,0) ^a	-2,8 (0,1)	100/bd	NIE	
SOTI	36	RS	719	69,4 (7,2)	-3,5 (1,3)	100 ^b /26,5	NIE	2/5
		PLC	723	69,2 (7,3)	-3,6 (1,2)	100 ^b /19,9	NIE	
STRATOS	24	RS	87	65,6 (6,9)	-3,86 (1,21)	100/bd	NIE	4/5
		PLC	91	66,7 (6,5)	-3,97 (0,95)	100/bd	NIE	
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań								
TROPOS	60	RS	2479	76,7 (5,0)	-2,83 (1,63)	55,4 ^c	NIE	2/5
		PLC	2456	76,8 (5,0)	-2,84 (1,62)	54,2 ^c	NIE	
Liu 2009	12	RS	151	66,4 (6,7)	-2,79 (0,98)	26,5/bd	NIE	3/5
		PLC	151	66,1 (6,4)	-2,85 (1,01)	19,9/bd	NIE	

Dan przedstawiono w postaci średniej (SD), chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej.

K- kręgowy; P- pozakręgowy;

a) Średnia (SE);

b) Złamania kręgowy lub kości udowej;

c) Złamania K + PK.

6.1.2. RS vs ALN

Odnaleziono 1 badanie RCT (2 publikacje) przeprowadzone dla porównania RS vs ALN spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Rizzoli 2010 [30, 31].

Badanie zaprojektowano w charakterze wieloośrodkowej, międzynarodowej próby klinicznej, przeprowadzonej w układzie grup równoległych, z losowym przydziałem pacjentek do poszczególnych ramion oraz podwójnym zaślepieniem rodzaju otrzymywanej interwencji. W badaniu nie przedstawiono opisu wygenerowania kodu alokacji, podano natomiast prawidłowy opis zastosowanej metody zaślepienia (*double-dummy*). Określenie poprawności ukrycia kodu alokacji nie było możliwe. W pracy Rizzoli 2010 podano pełną informację dotyczącą losów pacjentek biorących udział w badaniu, wraz z wyszczególnieniem przyczyn i odsetka chorych utraconych z badania. Jakość metodologiczną badania oceniono na wysoką (4/5 możliwych punktów w skali Jadad).

W badaniu nie sprecyzowano testowanej wyjściowo hipotezy zerowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena mikrostruktury kości dystalnych za pomocą narzędzia HR-pQCT. Drugorzędowo analizowano wpływ terapii na BMD, markery obrotu kostnego, poziom kinazy CPK. W badaniu oceniano także profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyniki dla wszystkich pacjentek włączonych do badania uwzględnione zostały w analizie bezpieczeństwa (ITT), natomiast

analiza skuteczności przeprowadzona została w odniesieniu do pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku (mITT).

Populację docelową badania stanowiły kobiety z osteoporozą pomenopauzalną. Protokół badania dopuszczał stosowanie wcześniejszej terapii modyfikującej metabolizm kości, przy założeniu że terapia ta nie trwała dłużej niż: 12 mies. dla bisfosfonianów, 6 mies. dla kalcytoniny oraz 3 mies. dla hormonalnej terapii zastępczej. Nie uwzględniono danych pozwalających na numeryczne oszacowanie udziału pacjentek otrzymujących ranelinian strontu po niepowodzeniu bisfosfonianami, dlatego też populacja docelowa określona została jako „mieszana pod względem uprzedniej terapii bisfosfonianami”. U części pacjentek (25%) występowały wcześniejsze złamania obwodowe. Średni wiek zakwalifikowanych do badania pacjentek wynosił 63,8 lat, natomiast średnie BMD w odcinku lędźwiowym wynosiło $-2,7 \text{ g/cm}^3$. Łącznie w badaniu udział wzięło 88 pacjentek.

Ranelinian strontu stosowano w dawce 2 g/dobę, natomiast kwas alendronowy w dawce 70 mg/tydz. Wszystkie pacjentki otrzymywały w ramach kointerwencji suplementację wapnia i witaminy D. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego.

Tabela 11.
Charakterystyka badania dla porównania ranelinianu strontu z kwasem alendronowym

Badanie	OB. [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	BMD w odc. lędźwiowym	Wcześniejsze złamania K/PK [% pacjentek]	Wcześniejsze leczenie BIS	J
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań								
Rizzoli 2010	24	RS	44	63,7 (7,3)	-2,6 (0,8)	bd	TAK/NIE	4/5
		ALN	44	63,8 (7,6)	-2,7 (0,8)	bd	TAK/NIE	

K-kręgowy; P-pozakręgowy;
a) Średnia (SD).

6.2. Charakterystyka badań klinicznych dla denosumabu

6.2.1. DENO vs PLC

Odnaleziono 4 badania RCT (10 publikacji), przeprowadzone dla porównania DENO vs PLC, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- McClung 2006 [91–93]
- FREEDOM [94–98]
- Nakamura 2012 [99]
- Seeman 2010 [100]

Spośród zidentyfikowanych prac, tylko jedno badanie (FREEDOM) zaprojektowano w charakterze dużej, wielośrodkowej próby klinicznej. Wszystkie badania przeprowadzono w schemacie grup

równoległych, z losowym przydziałem pacjentek do poszczególnych ramion oraz podwójnym zaślepieniem rodzaju otrzymywanej interwencji. Prawidłowy opis wygenerowania kodu randomizacji przedstawiono w pracach McClung 2006 oraz Seeman 2010, w których zastosowano odpowiednio metodę bloków permutowanych oraz centralny system głosowy IVRS, przy czym poprawne ukrycie kodu alokacji zapewnione zostało wyłącznie w pracy Seeman 2010. Pełną informację z zakresu losów pacjentek biorących udział w badaniu wraz z podaniem przyczyn utraty z okresu obserwacji przedstawiono w pracy Seeman 2010 w pozostałych pracach informacji takiej nie podano lub była ona niepełna. Łącznie jakość metodologiczną badań oceniano na umiarkowaną do bardzo wysokiej (2 do 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad). Główne ograniczenia wiarygodności stanowiły brak opisu zastosowanej metody randomizacji oraz brak pełnej informacji o utracie pacjentek z badania.

Wszystkie badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi DENO nad PLC (*superiority*). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły nowe złamania kręgowo (FREEDOM) lub BMD w odcinku lędźwiowym (Nakamura 2012), w pozostałych badaniach nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. W ramach analizy skuteczności ewaluacji poddawano również m.in.: markery obrotu kostnego, całkowite objętościowe BMD, liczbę beleczek i grubość warstwy korowej kości promieniowej, inne niż kręgowo złamania. We wszystkich pracach oceniano także profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano głównie w odniesieniu do populacji zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniające pacjentki, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku i/lub wykonano u nich przynajmniej jeden pomiar radiologiczny. Analiza bezpieczeństwa uwzględniała populację ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) lub zmodyfikowaną ITT, ograniczoną do chorych, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku (szczegółowy opis zamieszczono w aneksie).

Populację docelową wszystkich badań stanowiły pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną, u których wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów doustnych w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem rekrutacji lub przez okres dłuższy niż 3 mies. nie było dozwolone. W związku z tym populacje wszystkich badań określone zostały jako „wcześniej nieleczone bisfosfoniami”. W badaniach FREEDOM oraz Nakamura 2012 nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, dlatego zakwalifikowano je do populacji z lub bez wcześniejszych złamań (populacja mieszana). W dwóch badaniach (Seeman 2010 oraz McClung 2006) nie podano informacji dotyczącej występowania wcześniejszych złamań. Wprawdzie w badaniu McClung 2006 kryterium wykluczenia stanowiło wystąpienie złamania osteoporotycznego w okresie 2 lat przed włączeniem do badania, złamanie kości długiej w okresie 6 miesięcy przed badaniem lub więcej niż jedno złamanie kręgowo 1. stopnia, jednakże nie wyklucza to występowania jakichkolwiek złamań osteoporotycznych wśród pacjentek uczestniczących w tym badaniu. Średni wiek pacjentek był zbliżony w trzech mniejszych próbach klinicznych i wahała się od 60,3 do 65,1 roku, natomiast w pracy FREEDOM przekraczał on 70 lat (średnio 72,3 roku). W badaniach, w których nie podano informacji odnośnie wcześniejszego stosowania złamań średnie BMD było niższe (-2,2 do -2,4 g/cm³) niż w badaniach przeprowadzonych na populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań (-2,82 do -3,10 g/cm³). Łącznie we wszystkich badaniach udział wzięło 8 010 pacjentów, przy czym przeważająca większość stanowiła

próbę docelową badania FREEDOM, pozostałe 3 prace przeprowadzono na mniejszych liczebnie populacjach.

W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie dane dla DENO w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg raz na 6 mies.) niezależnie od liczby ocenianych w poszczególnych pracach schematów dawkowania. Grupę kontrolną stanowiło placebo. We wszystkich badaniach pacjentki otrzymywały dodatkowo suplementację wapnia i witaminy D, niezależnie od przydziału do grupy. Należy zatem uznać, że grupa placebo odzwierciedla postępowanie zgodne z BSC (*best standard care*). Okres obserwacji wahał się do 12 do 36 miesięcy.

Z uwagi na różnice pomiędzy badaniami w długości okresu obserwacji kumulację ilościową wyników dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono wyłącznie dla tych samych okresów obserwacji. Zdecydowano się nie kumulować danych badania FREEDOM z danymi z pozostałych badań (McClung 2006, Nakamura 2012, Seeman 2010), ze względu na heterogeniczność populacji, istotne różnice w długości okresu obserwacji oraz liczebności próby. W zamieszczonej poniżej tabeli (Tabela 12) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania denosumabu z placebo. Charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego.

Tabela 12.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania denosumabu vs placebo

Badanie	OB. [mies.]	Podgrupy	N	Wiek [lata] ^a	BMD w odc. lędźwiowym ^a	Wcześniejsze złamania K/PK [% pacjentek]	Wcześniejsze leczenie BIS	J
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań								
FREEDOM	36	DENO	3902	72,3 (5,2)	-2,82 (0,70)	23,8/bd	NIE	2/5
		PLC	3906	72,3 (5,2)	-2,84 (0,69)	23,4/bd	NIE	
Nakamura 2012 ^b	12	DENO	54	65,1 (6,3)	-3,02 (0,34)	13,0/bd	NIE	2/5
		PLC	55	64,6 (7,0)	-3,10 (0,44)	12,7/bd	NIE	
Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań								
McClung 2006 ^b	24	DENO	47	63,1 (8,1)	-2,2 (0,7)	bd	NIE	3/5
		PLC	46	63,7 (9,1)	-2,2 (0,7)	bd	NIE	
Seeman 2010 ^b	12	DENO	83	60,3 (5,9)	-2,4 (0,4)	bd	NIE	5/5
		PLC	82	60,8 (5,2)	-2,4 (0,3)	bd	NIE	

K- kręgowce; P-pozakręgowce;

a) Średnia (SD), chyba, że w poszczególnych komórkach określono inaczej;

b) w niniejszej analizie pominięto ramiona, w których stosowano DENO w innych schematach dawkowania oraz grupę ALN.

6.2.2. DENO vs ALN

Odnaleziono 1 badanie RCT (1 publikacja) przeprowadzone dla porównania DENO vs ALN spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej¹:

- STAND [101]

Badanie to zaprojektowano w charakterze wielośrodkowej próby klinicznej, przeprowadzonej w układzie grup równoległych, do których przydział odbywał się w sposób losowy. Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu z maskowaniem (*double-dummy*). Kod randomizacyjny wygenerowano w sposób prawidłowy, metodą bloków permutowanych. W badaniu podano informację, że listy z sekwencją alokacji pacjentek do poszczególnych ramion przygotowane były przez sponsora przed rozpoczęciem badania, co nie pozwala potwierdzić poprawności ukrycia kodu alokacji. W pracy przedstawiono wyczerpującą informację z zakresu utraty pacjentek z badania wraz z podaniem jej przyczyn. Jakość metodologiczną badania oceniono na bardzo wysoką (5/5 możliwych punktów w skali Jadad).

Testowana hipoteza wyjściowa zakładała, że DENO jest interwencją o skuteczności nie gorszej niż ALN (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, którym było BMD w okolicy biodrowej. W badaniu analizowano także wpływ terapii na BMD okolicy lędźwiowej, okolicy szyjki kości udowej, markery obrotu kostnego, a także ryzyko działań niepożądanych. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), obejmującą w przypadku oceny skuteczności wszystkie pacjentki z wartością *baseline* i przynajmniej jednym pomiarem w okresie obserwacji, a w przypadku bezpieczeństwa uwzględniającą pacjentki, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku.

Populację docelową w badaniu stanowiły pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną stosujące wcześniej terapię kwasem alendronowym w dawce 70 mg przez ≥ 6 miesięcy. Mediana czasu, przez jaki pacjentki otrzymywały wcześniejszą terapię bisfosfonianami, wynosiła 36 miesięcy. Wcześniejsze złamania występowały u 50% pacjentek włączonych do badania, a zatem część pacjentek włączonych do badania otrzymywała terapię, która nie działała skutecznie w prewencji złamań.

W grupie badanej pacjentki stosowały DENO w dawce 60 mg raz na 6 mies., w grupie kontrolnej podawano ALN w dawce 70 mg na tydz. W trakcie trwania badania prowadzono suplementację wapnia i witaminy D. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

¹W badaniach Nakamura 2012, Seeman 2010 oraz McClung 2006 dostępne było również porównanie DENO vs ALN jednakże, przeprowadzono je na populacji wcześniej nieleczonej BIS, w związku z czym nie spełniało ono założeń metodycznych niniejszej analizy.

Tabela 13.
Charakterystyka badania dla porównania denosumabu z kwasem alendronowym

Badanie	OB [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata] ^a	BMD w odc. łądźwiowym ^a	Wcześniejsze złamania K/PK [% pacjentek]	Wcześniejsze leczenie BIS	Jadad
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań								
STAND	12	DENO	253	66,9 (7,8)	-2,64 (0,75)	53	TAK	5/5
		ALN	251	68,2 (7,7)	-2,62 (0,79)	47	TAK	

6.3. Ocena homogeniczności badań

W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio ranelinian strontu względem denosumabu konieczne jest wnioskowanie pośrednie. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że dla każdego z preparatów dostępne są porównania względem placebo, jak również porównania z kwasem alendronowym. Ponieważ w badaniach o wspólnej grupie referencyjnej, którą było PLC dostępne były wyłącznie dane dla populacji uprzednio nieleczonej, a w przypadku przejścia przez ALN, populacje docelowe stosowały wcześniej bisfosfoniany, przeprowadzenie porównania pośredniego metodą sieciową (*mixed treatment comparison*, MTC) nie było w tym przypadku możliwe. Z tego względu rozważano zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego ranelinianu strontu względem denosumabu metodą Büchera. W pierwszej kolejności przeprowadzono jednak ocenę homogeniczności badań w obrębie dostępnych porównań, sprawdzając kolejno, czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki, populacji oraz długości okresu interwencji. W dalszej kolejności sprawdzono zgodność w obszarze punktów końcowych.

6.3.1. Porównanie przez grupę referencyjną PLC

Analiza homogeniczności wskazała, że badania dla RS oraz DENO o wspólnej grupie referencyjnej, którą stanowi PLC, są stosunkowo jednorodne w zakresie metodyki. Wszystkie zidentyfikowane badania zaprojektowano w charakterze prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzonych w układzie grup równoległych. W każdej z prac testowana hipoteza wyjściowa zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (analiza *superiority*). Do oceny istotnych punktów końcowych, tj. złamań kręgowych i pozakręgowych zaprojektowano dwa badania dla porównania RS vs PLC (TROPOS, SOTI) oraz jedno badanie porównujące DENO vs PLC (FREEDOM). Pozostałe prace oceniały mniej istotny z klinicznego punktu widzenia parametr, jakim jest BMD w okolicy lędźwiowej lub w okolicach kości piszczelowej oraz promieniowej. Dane dotyczące skuteczności analizowano w populacji zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia.

Istotne różnice zidentyfikowano natomiast w obszarze odnoszącym się do populacji docelowych zidentyfikowanych badań. Spośród odnalezionych 5 badań dla porównania RS vs PLC oraz 4 badań dla porównania DENO vs PLC żadne nie zostało przeprowadzone w populacji docelowej, czyli w populacji wcześniej leczonej doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do takiej terapii. Różnice zaznaczały się w średnim wieku pacjentek, którego zakres wynosił od 60,3 roku w badaniu dla DENO (Seeman 2010) do 76,8 roku w badaniu dla RS (TROPOS). Niejednorodność populacji obserwowana była również w odniesieniu do odsetka pacjentek z wcześniejszymi złamaniami. Co prawda w większości prac kwalifikowano wyłącznie chore z potwierdzonymi w wywiadzie złamaniami kręgowymi lub pozakręgowymi, jednakże w dwóch największych próbach, w tym dla jednej dla RS (TROPOS) oraz jednej dla DENO (FREEDOM), protokół nie wymagał udokumentowanych wcześniejszych złamań, a odsetki pacjentek, u których je stwierdzano, różnił się znacznie pomiędzy badaniami wynosząc odpowiednio 54,8% vs 23,6%. Z badania FREEDOM wykluczano pacjentki ze wskaźnikiem $T < -4$, a także kobiety, które miały ≥ 1 ciężkie złamanie kręgowe lub ≥ 2 złamania

kręgowce w stopniu umiarkowanym. Oznacza to, że populacja docelowa badania FREEDOM była mniej obciążona chorobą niż populacja badania TROPOS. Różnice pomiędzy badaniami porównującymi RS lub DENO z PLC zaznaczały się również w średnim wyjściowym BMI przyjmującym wartości w zakresie od $-2,2 \text{ g/cm}^3$ w badaniu dla DENO (McClung 2006) do $-3,97 \text{ g/cm}^3$ w badaniu dla RS (SOTI). W przypadku porównania dla RS dwa badania przeprowadzono na dużych liczebnie próbach (TROPOS oraz SOTI), natomiast w przypadku DENO dostępne było wyłącznie jedno takie badanie (FREEDOM).

Również analiza okresów obserwacji oraz dostępności danych, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego wskazała, na istotne ograniczenia. Badania różniły się okresem obserwacji wynoszącym od 12 do 60 mies., również liczba danych dla wspólnych punktów końcowych była niewielka.

Z uwagi na wskazane powyżej liczne ograniczenia związane z niejednorodnością zidentyfikowanych prac o wspólnej grupie referencyjnej (PLC) porównanie pośrednie z dostosowaniem ranelinianu strontu z denosumabem obarczone byłoby znacznym ryzykiem błędu systematycznego, dlatego wnioskowanie pośrednie przeprowadzono jedynie na drodze tabelarycznego zestawienia efektów uzyskiwanych w trakcie terapii RS oraz DENO.

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano również analizy w podgrupach przeprowadzone *post-hoc*. Wyodrębniono w nich następujące subpopulacje:

- pacjentki o podwyższonym ryzyku złamań kości udowej (analiza *post-hoc* do badania TROPOS),
- pacjentki o dobrej, umiarkowanej oraz słabej kondycji fizycznej (analiza *post-hoc* do badań SOTI i TROPOS),
- pacjentki z wysokim oraz niskim ryzykiem złamań (analiza *post-hoc* do badania FREEDOM).

Populacje przedstawione w analizach *post-hoc* do badań TROPOS oraz FREEDOM wydają się stosunkowo zbliżone (T-score $\leq -3,0$ oraz $-2,5$; wiek ≥ 74 lata oraz ≥ 75 lat odpowiednio), aczkolwiek podkreślić należy, że pełna ocena homogeniczności nie była możliwa, ze względu na brak szczegółowych danych z zakresu charakterystyk wyjściowych podgrupy wyodrębnionej *post-hoc* w pracy FREEDOM. Czynnikiem sugerującym brak znaczących różnic pomiędzy populacjami z obu badań jest stosunkowo zbliżone bezwzględne ryzyko złamań w grupach kontrolnych (PLC) obu prac, które w badaniu RS wynosiło 6% podczas, gdy w badaniu dla DENO 4%. Przy nieco niższym dopuszczalnym BMD definiującym podgrupę badania TROPOS oraz nieco większym ryzyku w grupie kontrolnej, można przypuszczać, że pacjentki z badania dla RS były w pewnym stopniu bardziej obciążone chorobą, aniżeli chore z pracy dla DENO, niemniej różnice te nie były tak znaczne jak w przypadku populacji łącznych (przykładowo 26% vs 7% dla nowych złamań kręgowych, odpowiednio grupy kontrolne RS i DENO). Należy jednak zaznaczyć, że jedynym punktem końcowym ocenianym w obu pracach w tak wyodrębnionych subpopulacjach były złamania kości szyjki udowej, natomiast dane dla pozostałych parametrów (w tym złamań kręgowych, innych złamań pozakręgowych itd.) nie były dostępne, ograniczając tym samym możliwość ekstrapolowania wniosków o względnej efektywności

obu leków na cały profil ich skuteczności. W obu przypadkach wyniki raportowano po 36 mies. Na podstawie oceny zidentyfikowanych danych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Büchera, jako że wskazane subpopulacje wydają się najbardziej zbliżone spośród innych ocenianych w badaniach. Mając jednak na uwadze ograniczenia płynące z takiego porównania (dane *post-hoc*, brak możliwości kompleksowej oceny homogeniczności, pewne różnice w odniesieniu do T-score pomiędzy badaniami, dane wyłącznie dla jednego punktu końcowego), wyniki porównania zaprezentowano w aneksie, natomiast wnioskowanie w analizie głównej oparto przede wszystkim na danych prospektywnych dla populacji łącznych z badań RCT.

Tabela 14.
Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego RS vs DENO przez grupę PLC

Badanie	RS vs PLC					DENO vs PLC				
	Hwang 2006	Liu 2009	SOTI	STRATOS	TROPOS	FREEDOM	McClung 2006	Nakamura 2012	Seeman 2010	
Typ badania	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG
Faza	III	bd	III	II	III	III	II	II	II	II
Rodzaj analizy	S: mITT B: ITT	mITT	mITT	mITT	mITT	mITT	mITT	mITT	mITT	mITT
Hipoteza wyjściowa	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority	superiority
I-rzędowy PK	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w odcinku lędźwiowym	Złamania kręgosłupa	BMD w odcinku lędźwiowym	Złamania pozakręgosłupowe	Złamania kręgosłupa	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w odcinku lędźwiowym	BMD w k. promieniowej i piszczelowej
Liczebność populacji	125	302	1442	178	4932	7808	92	109	165	
Wiek [lata] ^a	64,3 vs 65,8	66,4 vs 66,1	69,4 vs 69,0	65,6 vs 66,7	76,7 vs 76,8	72,3 vs 72,3	63,1 vs 63,7	65,1 vs 64,6	60,3 vs 60,8	
Wcześniejsze złamania	100%	100%	100%	100%	54,8%	23,6%	niejasne	12,8%	niejasne	
Wcześniejsze leczenie BIS	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	
Wskaźnik T (odc. lędźwiowy) ^a	-3,0 vs -2,8	-2,79 vs -2,85	-3,5 vs -3,6	-3,86 vs -3,97	-2,83 vs -2,84	-2,82 vs -2,84	-2,2 vs -2,2	-3,10 vs -3,02	-2,4 vs -2,4	
Rasa	Azjatycka	Azjatycka	Mieszana	Mieszana	Mieszana	Mieszana	Mieszana	Azjatycka	Mieszana	
Grupa badana	RS	RS	RS	RS	RS	DENO	DENO	DENO	DENO	
Grupa kontrolna	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	PLC	
Inne leki przeciw osteoporozie	Zabronione	bd	Zabronione	bd	Zabronione	bd	bd	bd	bd	

Badanie	RS vs PLC				DENO vs PLC				
	Hwang 2006	Liu 2009	SOTI	STRATOS	TROPOS	FREEDOM	McClung 2006	Nakamura 2012	Seeman 2010
Okres interwencji [mies.]	12	12	48	24	60	36	12	12	12
Zgony	12	12	24	24	36	36	12	bd	12
Złamania kliniczne	x	x	x	x	x	x	x		x
Złamania kręgowe	x	12	12, 36, 48	12, 24	36, 60	36	x	x	x
Kliniczne złamania kręgowe	x	x	12, 36, 48	x	x	36	x	x	x
Wielokrotne złamania kręgowe	x	x	36	x	x	36	x	x	x
Złamania pozakręgowe	x	x	36	24	12, 24, 36, 60	36	x	x	x
Poważne złamania osteoporotyczne	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x
Złamania szyjki k. udowej	x	x	x	x	36, 60	36	x	x	x
Złamania k. ramiennej	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x
Złamania miednicy / k. krzyżowej	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x
Złamania nadgarstka	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x
Złamania obojczyka	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x
Złamania żeber/mostka	x	x	x	x	36, 60	x	x	x	x

a) Średnie w grupie badanej oraz kontrolnej;

b) W odpowiednich komórkach podano okresy obserwacji, po których dokonywana była ocena danego punktu końcowego.

6.3.2. Porównanie przez grupę referencyjną ALN

Analiza heterogeniczności dla badań o wspólnej grupie referencyjnej ALN wskazała, na znaczne różnice pomiędzy włączonymi do analizy pracami (Rizzoli 2010 oraz STAND). Co prawda obie prace zaprojektowano w charakterze randomizowanych prób klinicznych w grupach równoległych, z podwójnym maskowaniem rodzaju otrzymywanej interwencji, niemniej różnice zaznaczały się zarówno w doborze pierwszorzędowych punktów końcowych, jak również testowanej hipotezy zerowej.

Dalsze rozbieżności raportowano w odniesieniu do populacji docelowych, różniących się przede wszystkim w zakresie wcześniejszego stosowania bisfosfonianów. W pracy Rizzoli 2010 określenie dokładnego odsetka pacjentek leczonych uprzednio BIS nie było możliwe, podczas gdy w pracy STAND wszystkie pacjentki przed włączeniem do badania stosowały ALN. W pracy Rizzoli 2010 nie podano informacji z zakresu wcześniejszych złamań, w badaniu STAND populacja była mieszana w tym względzie.

Ostatecznie badania różniły się również w zakresie okresów interwencji, a analiza danych raportowanych w poszczególnych pracach wykluczyła możliwość porównania obu interwencji w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych.

Z uwagi na wskazane powyżej liczne ograniczenia związane z niejednorodnością zidentyfikowanych prac o wspólnej grupie referencyjnej (ALN) porównanie pośrednie z dostosowaniem ranelinianu strontu z denosumabem obarczone byłoby znacznym ryzykiem błędu systematycznego, dlatego odstąpiono od jego przeprowadzenia.

Tabela 15.
Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego RS vs DENO przez grupę ALN

Badanie	RS vs ALN (Rizzoli 2010)	DENO vs ALN (STAND)
Metodyka		
Typ badania	RCT, DB, PG	RCT, DB, PG
Faza	bd	III
Rodzaj analizy	Sk/Bp: mITT	Sk/Bp: mITT
Hipoteza wyjściowa	bd	non-inferiority
I-rzędowy PK	HR-pQCT.	BMD w okolicy biodrowej
Populacja		
Liczebność populacji	88	504
Wiek [lata] ^a	63,7 vs 63,8	66,9 vs 68,2
Wcześniejsze złamania	bd	53% vs 47%
Wcześniejsze leczenie BIS	TAK/NIE (bd %)	TAK (100%)
Wskaźnik T (odc. lędźwiowy) ^a	-2,6 vs -2,7	-2,64 vs -2,62
Rasa	Mieszana	Mieszana

Badanie	RS vs ALN (Rizzoli 2010)	DENO vs ALN (STAND)
Interwencja		
Grupa badana	RS	DENO
Grupa kontrolna	ALN 70 mg/tydz	ALN 70 mg/tydz
Inne leki przeciw osteoporozie	bd	bd
Okres interwencji [mies.]	24 mies.	12 mies.
Punkty końcowe		
Zgony	x	12
Złamania kliniczne	x	12
Złamania kręgowce	x	x
Kliniczne złamania kręgowce	x	x
Wielokrotne złamania kręgowce	x	x
Złamania pozakręgowce	x	x
Poważne złamania osteoporotyczne	x	x
Złamania szyjki k. udowej	x	x
Złamania k. ramiennej	x	x
Złamania miednicy/ k. krzyżowej	x	x
Złamania nadgarstka	x	x
Złamania obojczyka	x	x
Złamania żeber/mostka	x	x

6.3.3. Podsumowanie

Przeprowadzona ocena homogeniczności badań klinicznych wskazuje na brak możliwości porównania pośredniego ranelinianu strontu z denosumabem w sposób ilościowy. Wobec powyższego porównanie pośrednie przeprowadzono bez dostosowania, zestawiając wyniki dla poszczególnych interwencji w sposób tabelaryczny (Rozdz. 7.5).

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA Z PLACEBO

7.1. Ranelinian strontu vs placebo

7.1.1. Złamanie osteoporotyczne

7.1.1.1. Nowe złamanie kręgosłupa

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wskazała na istotną statystycznie przewagę RS nad PLC w zakresie redukcji ryzyka nowych złamań kręgowych w populacji łącznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych do analizy badań.

Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze złamanie wskazuje, że pacjentki stosujące RS zamiast PLC były istotnie statystycznie mniej narażone na wystąpienie nowych złamań kręgowych, zarówno w podgrupie kobiet z wcześniejszymi złamaniami, jak i w populacji mieszanej.

Wyniki analizy *post-hoc* dla subpopulacji pacjentek z badań TROPOS i SOTI wyodrębnionych w zależności od ich ogólnej kondycji fizycznej (dobra, umiarkowana bądź słaba) były spójne z wynikami dla populacji łącznej, wskazując na istotną statystycznie przewagę RS nad PLC we wszystkich ocenianych podgrupach chorych (wyniki zaprezentowane w aneksie, w Rozdz. 7)

Tabela 16.
Nowe złamania kręgosłupa ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
Liu 2009 ^a	12	3/151 (2%)	7/151 (5%)	0,43 [0,11; 1,63]	-0,03 [-0,07; 0,01]
TROPOS	36	140/1817 (8%)	255/1823 (14%)	0,55 [0,45; 0,67]	NNT = 16 [13; 24]
	60	307/1819 (17%)	384/1827 (21%)	0,80 [0,70; 0,92]	NNT = 25 [15; 63]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	12	44/686 (6%)	85/699 (12%)	0,53 [0,37; 0,75]	NNT = 18 [12; 37]
	36	150/719 (21%)	237/723 (33%)	0,64 [0,53; 0,76]	NNT = 9 [7; 14]
	48	194/719 (27%)	262/726 (36%)	0,75 [0,64; 0,87]	NNT = 11 [8; 24]
STRATOS	12	25/85 (30%)	29/87 (33%)	0,88 [0,57; 1,37]	-0,04 [-0,18; 0,10]
	24	36/85 (42%)	48/87 (55%)	0,77 [0,56; 1,05]	-0,13 [-0,28; 0,02]
TROPOS ^b	36	133/587 (23%)	201/637 (32%)	0,72 [0,59; 0,87]	NNT = 12 [8; 26]
Metaanaliza	24-48	36/1391 (26%)	511/1450 (35%)	0,74 [0,66; 0,83]	NNT = 11 [8; 17]
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania					
Metaanaliza	24-60	537/2631 (20%)	565/1450 (39%)	0,78 [0,71; 0,86]	NNT = 18 [13; 29]

a) podano łącznie dane na temat nowych złamań oraz pogorszenia się istniejących epizodów, dlatego praca ta nie została włączona do metaanalizy; b) wyniki dla podgrupy pacjentek z co najmniej 1 wcześniejszym złamaniem kręgowym

7.1.1.2. Kliniczne złamania kręgosłupa

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że niezależnie od czasu trwania terapii stosowanie RS zamiast PLC przyczyniło się do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka klinicznych złamań kręgowych. Korzyści obserwowane po 12 mies. leczenia utrzymywały się przez cały okres obserwacji.

Tabela 17.
Kliniczne (objawowe) złamania kręgosłupa dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	12	21/686 (3%)	45/699 (6%)	0,48 [0,29; 0,79]	NNT = 30 [18; 88]
	36	81/719 (11%)	126/723 (17%)	0,65 [0,50; 0,84]	NNT = 17 [11; 40]
	48	104/719 (14%)	154/726 (21%)	0,68 [0,54; 0,86]	NNT = 15 [10; 36]

7.1.1.3. Wielokrotne złamania kręgosłupa

Wyniki analizy ilościowej wskazały na znamiennej statystycznie przewagę RS nad PLC w zakresie redukcji ryzyka wielokrotnych złamań kręgowych, zdefiniowanych jako więcej niż jedno nowe złamanie kręgosłupa (Tabela 18).

Tabela 18.
Wielokrotne złamania kręgowo dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	36	46/719 (6%)	71/723 (10%)	0,65 [0,46; 0,93]	NNT = 30 [17; 164]

7.1.1.4. Złamania pozakręgowo

Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji wskazała, że stosowanie RS zamiast PLC prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych w populacji łącznej. Nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Analiza w warstwach ze względu na wcześniejsze złamania kręgowo wskazała, że w populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań stosowanie RS przez 60 mies. wiązało się z istotnymi statystycznie korzyściami terapeutycznymi wyrażonymi redukcją częstości złamań kręgowych. W populacji pacjentek z wcześniejszymi złamaniami nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 19.
Złamania pozakręgowo dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	36	112/719 (16%)	122/723 (17%)	0,92 [0,73; 1,17]	-0,01 [-0,05; 0,03]
STRATOS	24	8/87 (9%)	7/91 (8%)	1,20 [0,45; 3,16]	0,02 [-0,07; 0,10]
Metaanaliza	24-36	120/806 (15%)	129/814 (16%)	0,94 [0,75; 1,18]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
TROPOS	12	94/2479 (4%)	105/2453 (4%)	0,89 [0,67; 1,16]	-0,00 [-0,02; 0,01]
	24	181/2479 (7%)	206/2453 (8%)	0,87 [0,72; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,004]
	36	278/2479 (11%)	316/2453 (13%)	0,87 [0,75; 1,01]	-0,02 [-0,03; 0,001]
	60	312/2479 (13%)	359/2456 (15%)	0,86 [0,75; 0,99]	NNT = 49 [26; 736]
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania					
Metaanaliza	24-60	432/3285	488/3270	0,88 [0,78; 0,99]	NNT = 57 [29; 1065]).

7.1.1.5. Poważne pozakręgowo złamania osteoporotyczne

Wyniki analizy ilościowej wskazują na istotną statystycznie przewagę RS nad PLC w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnych złamań pozakręgowych (złamania nadgarstka, miednicy/kości krzyżowej, żeber/mostka, obojczyka, kości ramiennej, szyjki kości udowej) niezależnie od okresu obserwacji. Korzyści terapeutyczne raportowane po 36 mies. utrzymywały się w czasie przez cały okres obserwacji tj. do 60 mies. (Tabela 20).

Tabela 20.
Poważne złamania osteoporotyczne dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
TROPOS	36	216/2479 (9%)	255/2453 (10%)	0,84 [0,71; 0,996]	NNT = 60 [31; 2397]
	60	246/2479 (10%)	291/2453 (12%)	0,84 [0,71; 0,98]	NNT = 52 [28; 498]

7.1.1.6. Złamania pozakręgowo ze względu na lokalizację

Wyniki analizy ilościowej wskazały, że stosowanie RS zamiast PLC prowadzi do istotnej statystycznie redukcji ryzyka złamań kości ramiennej raz złamań w okolicy mostka i żeber. W przypadku złamań o innych lokalizacjach różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 21). Niemniej analiza w podgrupie pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań w okolicy bioder oraz wieku ≥ 74 lat z BMD T- score w obrębie szyjki kości udowej ≤ -3 SD (tzw. populacja wymagająca szczególnej opieki medycznej), wskazała, że już po 36 mies. stosowania RS zamiast PLC znamiennej statystycznie redukcji uległo ryzyko złamań szyjki kości udowej.

Tabela 21.
Złamania pozakręgowo ze względu na miejsce występowania dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (wyniki badania TROPOS)

Miejsce złamania	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
Szyjka kości udowej	36	72/2479 (3%)	83/2453 (3%)	0,86 [0,63; 1,17]	-0,005 [-0,015; 0,005]
	60	88/2479 (4%)	98/2453 (4%)	0,89 [0,67; 1,18]	-0,004 [-0,015; 0,006]
Kość ramienna	36	17/2479 (<1%)	32/2453 (1%)	0,53 [0,29; 0,94]	NNT = 162 [86; 1550]
	60	26/2479 (1%)	43/2453 (2%)	0,60 [0,37; 0,97]	NNT = 143 [74; 2084]
Miednica/ kość krzyżowa	36	25/2479 (1%)	25/2479 (1%)	0,73 [0,44; 1,22]	-0,004 [-0,01; 0,002]
	60	27/2479 (1%)	27/2479 (1%)	0,64 [0,39; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,0003]
Nadgarstek	36	79/2479 (3%)	78/2453 (3%)	1,002 [0,74; 1,36]	NNT = 0,00 [-0,01; 0,01]
	60	86/2479 (3%)	87/2453 (4%)	0,98 [0,73; 1,31]	-0,001 [-0,01; 0,01]
Obojczyk	36	5/2479 (<1%)	10/2453 (<1%)	0,50 [0,17; 1,45]	-0,002 [-0,005; 0,001]
	60	6/2479 (<1%)	8/2453 (<1%)	0,74 [0,26; 2,14]	-0,001 [-0,004; 0,002]
Żebro/mostek	36	32/2479 (1%)	49/2453 (2%)	0,65 [0,42; 1,01]	-0,01 [-0,01; 0,00003]
	60	37/2479 (1%)	61/2453 (2%)	0,60 [0,40; 0,90]	NNT = 101 [57; 466]
Populacja mieszana o podwyższonym ryzyku złamań szyjki kości udowej ^a					
Szyjka kości udowej	36	42/982(4%)	64/995 (6%)	0,66 [0,46; 0,97]	NNT = 47 [25;574]

a) analiza *post-hoc*

7.1.2. Gęstość mineralna kości

7.1.2.1. BMD w odcinku lędźwiowym

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że zarówno w populacji jednorodnej w zakresie wcześniejszych złamań, jak również w populacji mieszanej pod tym względem, stosowanie RS zamiast PLC pozwalało uzyskać istotnie statystycznie lepsze efekty terapeutyczne wyrażone większym procentowym przyrostem BMD w odcinku lędźwiowym, niezależnie od ocenianego okresu obserwacji (Tabela 22).

Również wyniki analizy *post-hoc* w podgrupach chorych zdefiniowanych w oparciu o ich ogólną kondycję fizyczną (dobra, umiarkowana lub słaba) wskazały na znamienne statystycznie przewagę RS nad PLC we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach (wyniki zaprezentowane w aneksie, w Rozdz. 7).

Tabela 22.
Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	RS		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
Liu 2009	12	151	4,67 (5,17)	151	x	4,32 [bd]	< 0,001
TROPOS	60	2479	x	2453	x	20,2 [bd]	< 0,001
Populacja z wcześniejszymi złamaniami							
STRATOS	12	85	7,32	87	x	bd	bd
	48	85	x	87	x	14,6 [bd]	<0,001
SOTI	36	719	12,7	723	x	14,4 [bd]	<0,001

7.1.2.2. BMD w obrębie szyjki kości udowej

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że zarówno w populacji jednorodnej w zakresie wcześniejszych złamań, jak również w populacji mieszanej pod tym względem, stosowanie RS zamiast PLC pozwalało uzyskać istotnie statystycznie lepsze efekty terapeutyczne wyrażone większym procentowym przyrostem BMD w obrębie szyjki kości udowej, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji. (Tabela 23)

Tabela 23.
Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	RS		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
Liu 2009	12	151	2,85 (3,93)	151	x	3,20 [bd]	<0,001
TROPOS	36	2479	5,7	2453	x	8,2 [7,7; 8,7]	<0,001
	60	2479	x	2453	x	11,3 [bd]	<0,001
Populacja z wcześniejszymi złamaniami							
STRATOS	48	85	x	87	x	8,7 [bd]	<0,001
SOTI	36	719	7,20	723	x	8,3 [bd]	<0,001
Hwang 2008	12	64	2,60 (0,70) ^a	61	x	bd	0,002

a) wartość średnia (SE)

7.1.2.3. BMD w obrębie biodra

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że zarówno w populacji jednorodnej w zakresie wcześniejszych złamań, jak również w populacji mieszanej pod tym względem, stosowanie RS zamiast PLC pozwalało uzyskać istotnie statystycznie lepsze efekty terapeutyczne wyrażone większym procentowym przyrostem BMD w obrębie biodra, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji. (Tabela 24).

Tabela 24.
Zmiana BMD w obrębie biodra dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	RS		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
Liu 2009	12	151	3,22 (3,3)	151	x	3,08 [bd]	< 0,001
TROPOS	36	2479	7,1	2453	x	9,8 [9,3; 10,4]	< 0,001
	60	2479	x	2453	x	14,1 [bd]	< 0,001
Populacja z wcześniejszymi złamaniami							
SOTI	36	719	8,60	723	x	9,8 [bd]	<0,001
Hwang 2008	12	64	2,7 (0,5) ^a	61	x	bd	<0,001

7.1.3. Jakość życia

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzanej przez autorów badania SOTI wskazują, że jakość życia pacjentek leczonych RS zamiast PLC uległa istotnej statystycznie poprawie w trakcie 36 mies. okresu obserwacji.

Ocena domen związanych z ogólnym funkcjonowaniem, a także samopoczuciem w sferze fizycznej i emocjonalnej wg kwestionariusza QUALIOST wskazała, że we wszystkich tych obszarach RS wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad PLC (odpowiednio: $p = 0,032$; $p = 0,044$, $p = 0,047$). Stwierdzono także, że odsetek pacjentek odczuwających ból pleców jest istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentek przyjmujących ranelinian strontu w porównaniu z placebo ($p = 0,023$).

Porównanie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 wskazało, że ogólne postrzeganie zdrowia było istotnie statystycznie lepsze w grupie pacjentek otrzymujących RS w porównaniu z grupą PLC ($p = 0,004$, analiza LOCF), natomiast w odniesieniu do pozostałych domen nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

7.1.4. Wycofanie z badania

7.1.4.1. Wycofanie z badania ogółem

W ilościowej kumulacji wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RS a PLC odnośnie wycofania z dowolnej przyczyny, przy braku znamiennej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań. Wyniki analizy w podgrupach ze względu na obecność złamań były spójne z wynikami metaanalizy łącznej.

Tabela 25.
Wycofanie z badania ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja ze wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	24	200/828 (24%)	189/821 (23%)	1,05 [0,88; 1,25]	0,01 [-0,03; 0,05]
	48	256/828 (31%)	244/821 (30%)	1,04 [0,90; 1,20]	0,01 [-0,03; 0,06]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
Liu 2009	12	23/164 (14%)	20/165 (12%)	1,16 [0,66; 2,02]	0,02 [-0,05; 0,09]
TROPOS	36	867/2554 (34%)	904/2537 (36%)	0,95 [0,88; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,01]
TROPOS	60	1170/2554 (46%)	1207/2537 (48%)	0,96 [0,91; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Metaanaliza	12-60	1193/2718 (44%)	1227/2702 (45%)	0,97 [0,91; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamanie					
Metaanaliza	12-36	1449/3546 (41%)	1471/3523 (42%)	0,98 [0,93; 1,03]	-0,01 [-0,03; 0,01]

7.1.4.2. Wycofanie z powodu działań niepożądanych

Kumulacja ilościowa wyników wszystkich prac wykazała, że ranelinian strontu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu działań niepożądanych. W kumulacji ilościowej zaobserwowano heterogeniczność umiarkowanego stopnia ($I^2 = 35\%$), która nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej. Może ona być związana z różnicami w okresie obserwacji lub

niewielką liczebnością prób niektórych badań, jednakże z uwagi na małą liczbę prac jednoznaczne określenie przyczyn różnorodności nie jest możliwe.

Tabela 26.

Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Populacja ze wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	24	140/826 (17%)	95/814 (12%)	1,45 [1,14; 1,85]	NNH = 8 [11; 52]
STRATOS	36	11/87 (13%)	14/91 (15%)	0,82 [0,39; 1,71]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Hwang 2008	12	4/64 (6%)	6/61 (10%)	0,64 [0,19; 2,14]	-0,04 [-0,13; 0,06]
Metaanaliza	12-36	155/977 (16%)	115/966 (12%)	1,33 [1,07; 1,67]	NNH = 25 [14; 109]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
Liu 2009	12	12/164 (7%)	14/165 (8%)	0,86 [0,41; 1,81]	-0,01 [-0,07; 0,05]
TROPOS	60	611/2526 (24%)	541/2503 (22%)	1,12 [1,01; 1,24]	NNH = 38 [20; 395]
Metaanaliza	12-60	623/2690 (23%)	555/2668 (21%)	1,11 [1,01; 1,23]	NNH = 46 [21; 732]
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamanie					
Metaanaliza	12-36	778/3667 (21%)	670/3634 (18%)	1,15 [1,05; 1,26]	NNH = 35 [21; 103]

7.1.5. Bezpieczeństwo

7.1.5.1. Działania niepożądane ogółem

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że RS w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, ciężkiego działania niepożądanego, a także zdarzenia związanego z otrzymywaną terapią.

Tabela 27.

Działania niepożądane dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

PK	Badanie	OB [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Populacja z wcześniejszymi złamaniami							
AEs ogółem	Hwang 2008	12	54/64 (84%)	52/61 (85%)	0,99 [0,85; 1,15]	-0,01 [-0,13; 0,12]	
	SOTI	48	739/826 (89%)	720/814 (88%)	1,01 [0,98; 1,05]	0,01 [-0,02; 0,04]	
	Metaanaliza	12-48	793/890 (89%)	772/875 (88%)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [0,02; 0,04]	
	Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań						
	TROPOS	36	2220/2526 (88%)	2225/2503 (89%)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	
	60	2407/2526 (95%)	2375/2503 (89%)	1,00 [0,99; 1,02]	0,00 [-0,01; 0,02]		
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamanie							

	Metaanaliza	12-60	3200/3418 (94%)	3147/3385 (93%)	1,01 [0,99; 1,02]	0,01 [-0,01; 0,02]
	Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
TAEs	Hwang 2008	12	6/64 (9%)	6/61 (10%)	0,95 [0,33; 2,80]	-0,00 [-0,11; 0,10]
	Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
	Liu 2009	12	7/164 (4%)	8/165 (5%)	0,88 [0,33; 2,37]	-0,01 [-0,05; 0,04]
	Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania					
	Metaanaliza	12	13/228 (6%)	14/226 (%)	0,91 [0,44; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,04]
	Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SAEs	SOTI	12	0/64 (0%)	0/61 (0%)	N/A	N/A
	Hwang 2008	24	188/826 (23%)	188/814 (23%)	0,99 [0,83; 1,18]	0,00 [-0,03; 0,03]
	STRATOS	24	16/85 (19%)	17/87 (20%)	0,96 [0,52; 1,78]	-0,01 [-0,12; 0,11]
	Metaanaliza	12-24	202/911 (22%)	205/901 (23%)	0,98 [0,83; 1,17]	0,005 [-0,011; 0,20]
	Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
	TROPOS	36	624/2526 (25%)	611/2503 (24%)	1,01 [0,92; 1,11]	0,00 [-0,02; 0,03]
		60	781/2526 (31%)	751/2503 (30%)	1,03 [0,95; 1,12]	0,01 [-0,02; 0,03]
	Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania					
	Metaanaliza	24-36	985/3437 (29%)	956/3404 (28%)	1,02 [0,95; 1,10]	0,01 [-0,02; 0,03]

7.1.5.2. Zgony

Ilościowa kumulacja wyników wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zgonów.

Tabela 28.
Zgony dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	RS n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
TROPOS	36	142/2526 (6%)	159/2503 (6%)	0,88 [0,71; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Liu 2009	12	0/164 (0%)	0/165 (0%)	N/A	N/A
Populacja z wcześniejszymi złamaniami					
SOTI	24	29/826 (4%)	21/814 (3%)	1,36 [0,78; 2,37]	0,01 [-0,01; 0,03]
STRATOS	24	0/87 (0%)	3/91 (3%)	0,15 [0,01; 2,85]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Hwang 2008	12	0/64 (0%)	0/61 (0%)	N/A	N/A
Metaanaliza	12-36	29/927 (3%)	24/966 (2%)	1,19 [0,70; 2,02]	0,01 [-0,01; 0,03]
Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania					
Metaanaliza	12-36	171/3439 (5%)	183/3408 (5%)	0,93 [0,76; 1,13]	-0,004 [-0,01; 0,01]

7.1.5.3. Szczegółowe działania niepożądane

Poszczególne działania niepożądane raportowano we wszystkich pracach włączonych do analizy po okresie leczenia trwającym od 12 do 60 miesięcy (Aneks, załącznik do dokumentu głównego).

Stwierdzono także, że RS w porównaniu z PLC

1. Zmniejsza ryzyko:

- redukcji wzrostu o ≥ 1 cm, dla okresu obserwacji:
 - 36 mies. (RR = 0,80 [0,69; 0,93] NNT_{36 mies.} = 14 [9; 39];
 - 48 mies. (RR = 0,87 [0,76; 0,99]; NNT_{48 mies.} = 8 [5; 185]),
- wystąpienia bólu pleców (RR = 0,65 [0,38; 1,11]; NNT_{12-36 mies.} = 13 [7; 459])

2. Zwiększa ryzyko:

- biegunki (RR = 1,39 [1,15; 1,67]; NNH_{12-60 mies.} = 53 [34; 125]),
- nudności (RR = 1,62 [1,30; 2,00]; NNH_{36-60 mies.} = 34 [26; 50],
- zapalenia i egzema skóry (RR = 1,34 [1,04; 1,71]; NNH_{36 mies.} = 72 [38; 485])

W przypadku biegunki i nudności istotne statystycznie różnice w badaniach (SOTI i TROPOS) utrzymywały się jedynie przez pierwsze 3 mies. leczenia, po tym okresie ryzyko było porównywalne w obu grupach. Dla pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego)

7.1.6. Podsumowanie

Porównanie RS z PLC w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przeprowadzono w oparciu o 5 badań RCT (Hwang 2008, Liu 2009, SOTI, TROPOS, STRATOS), obejmujących łącznie 7 327 pacjentek, leczonych przez okres od 12 do 60 miesięcy.

Stwierdzono istotną statystycznie **przewagę RS nad PLC** w odniesieniu do:

- redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych, w tym:
 - nowych złamań kręgowych,
 - klinicznych złamań kręgowych,
 - wielokrotnych złamań kręgowych (w subpopulacji z wcześniejszymi złamaniami),
 - złamań pozakręgowych (w populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań),
 - poważnych złamań osteoporotycznych (w populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań),
 - złamań kości ramiennej (w populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań),
 - złamań kości szyjki udowej (w populacji ze zwiększonym ryzykiem złamań biodrowych),
- wzrostu gęstości mineralnej kości, w tym:

- o w odcinku lędźwiowym,
- o w obrębie szyjki kości udowej,
- o w obrębie biodra.

W trakcie terapii RS istotnej statystycznie poprawie uległa jakość życia pacjentek, co zaznaczało się zarówno w domenach odnoszących się do ogólnego samopoczucia, jak również obszarach opisujących sferę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego oraz odczuwania bólu (Rozdz. 7.1.3).

Porównywane interwencje nie różniły się w zakresie ryzyka działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także zdarzeń związanych z otrzymywanym leczeniem wskazując na akceptowalny profil bezpieczeństwa RS. W grupie RS częściej niż w grupie PLC dochodziło do wycofania z badania z powodu AEs, natomiast przerywanie udziału w badaniu z dowolnej przyczyny nie różniło się istotnie pomiędzy porównywanymi ramionami. (Tabela 29).

Tabela 29.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ranelinianu strontu z placebo

Punkt końcowy	Populacja	Parametry		N (liczba RCT)	OB [mies.]	G ^a
		RR [95%CI]	NNT/NNH [95%]			
Nowe złamania kręgowo	Łączna	0,78 [0,71; 0,86]	18 [13; 29]	5260 (3)	24–60	Ś
	Ze złamaniami	0,74 [0,66; 0,83]	11 [8; 17]	4081 (3)	24–48	Ś
Kliniczne złamania kręgowo	Ze złamaniami	0,48 [0,29; 0,79]	30 [18; 88]	1385 (1)	12	Ś
		0,65 [0,50; 0,84]	17 [11; 40]	1442 (1)	36	Ś
		0,68 [0,54; 0,86]	15 [10; 36]	1445 (1)	48	Ś
Wielokrotne złamania kręgowo	Ze złamaniami	0,65 [0,46; 0,93]	30 [17; 164]	1442 (1)	36	Ś
Złamania pozakręgowo	Łączna	0,88 [0,78; 0,99]	57 [29; 1065]	6555 (3)	24–60	Ś
	Ze złamaniami	0,94 [0,75; 1,18]	NS	1620 (2)	24–36	Ś
Złamania szyjki kości udowej	Mieszana ^a	0,66 [0,46; 0,97]	47 [25; 574]	1977 (1)	36	N
Wycofanie z badania ogółem	Łączna	0,98 [0,93; 1,03]	NS	7069 (3)	12–60	Ś
	Ze złamaniami	1,04 [0,90; 1,20]	NS	1649 (1)	48	Ś
Zgony	Łączna	0,93 [0,76; 1,13]	NS	6847 (3)	12–36	S
	Ze złamaniami	1,19 [0,70; 2,01]	NS	1943 (3)	12–24	N
Wycofanie z badania z powodu AE	Łączna	1,15 [1,05; 1,26]	35 [21; 103]	7301 (5)	12–60	Ś
	Ze złamaniami	1,33 [1,07; 1,67]	25 [14; 109]	1943 (3)	12–36	Ś
AE ogółem	Łączna	1,01 [0,99; 1,02]	NS	6972 (4)	12–60	Ś
	Ze złamaniami	1,01 [0,98; 1,04]	NS	1765 (2)	24–48	Ś
AEs związane z leczeniem	Łączna	0,91 [0,44; 1,89]	NS	454 (2)	12	N
SAEs	Łączna	1,02 [0,95; 1,10]	NS	6841 (3)	24–60	Ś
	Ze złamaniami	0,98 [0,83; 1,17]	NS	1812 (2)	24–36	Ś

Populacje łączne uwzględniają populacje jednorodnie pod względem wcześniejszych złamań oraz mieszane pod tym względem.

a) o podwyższonym ryzyku złamań kości szyjki udowej

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono; a) ocena jakości wyników wg GRADE: bN) bardzo niska siła interwencji; N) niska siła interwencji; Ś) średnia siła interwencji; W) wysoka siła interwencji;

7.2. Denosumab vs placebo

7.2.1. Złamania osteoporotyczne

7.2.1.1. Nowe złamania kręgowo

W badaniu FREEDOM stwierdzono, że DENO w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych w okresie obserwacji wynoszącym 36

miesiący. W 12-miesięcznej pracy Nakamura 2012 u żadnej z pacjentek nie obserwowano wystąpienia nowych złamań kręgowych (Tabela 30).

Dodatkowo dostępne były wyniki analizy *post-hoc* badania FREEDOM w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na wyjściowy wiek, historię wcześniejszych złamań oraz wyjściowy T-score. Na podstawie tych kryteriów pacjentki grupowano do wysokiego lub niskiego wyjściowego ryzyka złamań. Wyniki analizy *post-hoc* są generalnie spójne z wynikami dla populacji łącznej, wskazując na przewagę DENO nad grupą PLC. Wyjątek stanowią rezultaty w podgrupie pacjentek wysokiego ryzyka z wcześniejszymi złamaniami i/lub T-score $\leq -2,5$, które nie przekroczyły progu istotności statystycznej dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies.

Wyniki prospektywnej analizy w podgrupach pacjentek z badania FREEDOM były spójne z wynikami dla populacji łącznej. W żadnym przypadku nie raportowano znamiennego statystycznie p dla interakcji (wyniki zaprezentowane w aneksie, stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 30.
Nowe złamania kręgowo dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	86/3702 (2%)	264/3691 (7%)	0,32 [0,26; 0,41]	NNT = 21 [18; 26]
Nakamura 2012	12	0/54 (0%)	0/55 (0%)	N/A	N/A

7.2.1.2. Nowe, kliniczne złamania kręgowo

Wykazano, iż odsetek pacjentek, u których wystąpiły nowe, kliniczne (objawowe) złamania kręgowo był istotnie statystycznie niższy w grupie przyjmujących DENO w porównaniu z grupą PLC po 36-miesięcznym okresie obserwacji (Tabela 31).

Tabela 31.
Nowe, kliniczne złamania kręgowo dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT T [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	29/3902 (1%)	92/3906 (2%)	0,32 [0,21; 0,48]	NNT = 63 [47; 94]

7.2.1.3. Wielokrotne złamania kręgowo

Wykazano, iż ryzyko wystąpienia wielokrotnych złamań kręgowych po 36 miesiącach obserwacji było znamienne statystycznie niższe w grupie DENO w porównaniu z PLC (Tabela 32).

Tabela 32.
Wielokrotne złamania kręgowo dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	23/3702 (1%)	59/3691 (2%)	0,39 [0,24; 0,63]	NNT = 103 [69; 201]

7.2.1.4. Złamania pozakręgowo

DENO w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych w 36-miesięcznym okresie obserwacji (Tabela 33).

Wyniki prospektywnej analizy w podgrupach pacjentek z badania FREEDOM wskazały, że przewaga DENO nad PLC może zależeć od wyjściowego BMI (p dla interakcji = 0,0134), T-score (p dla interakcji = 0,0229) oraz wcześniejszych złamań kręgowych (p dla interakcji = 0,0337). Znamienne statystycznie różnice w wyodrębnionych z uwagi na powyższe parametry podgrupach osiągały wyłącznie chore z: BMI < 25 kg/m², T-score ≤ -2,5 oraz pacjentki bez wcześniejszych złamań kręgowych (wyniki zaprezentowane w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 33.
Złamania pozakręgowo dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	238/3902 (6%)	293/3906 (8%)	0,81 [0,69; 0,96]	NNT = 72 [40; 351]

7.2.1.5. Złamania pozakręgowo ze względu na lokalizację

Ryzyko wystąpienia złamań szyjki kości udowej było znamienne statystycznie niższe w grupie DENO w porównaniu z grupą PLC w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy, zarówno w populacji łącznej, jak również w podgrupie z podwyższonym ryzykiem złamań wyodrębnionej *post-hoc* (Tabela 34).

Wyniki analizy *post-hoc* dla pacjentek z niskim wyjściowym ryzykiem złamań definiowanym w oparciu o wiek i/lub wyjściowy T-score nie były istotne statystycznie (wyniki zaprezentowane w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego, Rozdz. 7)

Tabela 34.
Złamania szyjki kości udowej dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	26/3902 (1%)	43/3906 (1%)	0,61 [0,37; 0,98]	NNT = 231 [118; 5121]
Populacja mieszana o podwyższonym ryzyku złamań szyjki kości udowej ^a					
FREEDOM	36	9/602 (2%)	23/629 (4%)	0,41 [0,19; 0,88]	NNT = 47 [26; 248]

a) analiza *post-hoc*

7.2.2. Gęstość mineralna kości

7.2.2.1. BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie DENO zamiast PLC pozwalało uzyskać istotnie statystycznie większy przyrost BMD w odcinku lędźwiowym, niezależnie od ocenianego okresu obserwacji (Tabela 35).

Tabela 35.
Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	DENO		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
FREEDOM	36	bd	bd	bd	bd	9,2 [8,2; 10,1]	bd
Nakamura 2012	12	54	6,73	55	0,46	6,27 [bd]	<0,0001
Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań							
McClung 2006	12	47	bd	46	bd	bd	<0,0001

7.2.2.2. BMD w obrębie szyjki kości udowej

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie DENO zamiast PLC pozwalało uzyskać istotnie statystycznie większy przyrost BMD w obrębie szyjki kości udowej po 36 mies. terapii

Tabela 36.
Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	DENO		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
FREEDOM	36	bd	bd	bd	bd	5,2 [5,0; 5,4]	bd

7.2.2.3. BMD kości w obrębie biodra

Wyniki analizy wskazują, że DENO stosowany zamiast PLC prowadzi do istotnego statystycznie większego przyrostu BMD w obrębie biodra, niezależnie od ocenianego okresu obserwacji (Tabela 37).

Tabela 37.
Zmiana BMD w obrębie biodra dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	DENO		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
FREEDOM	36	bd	bd	bd	bd	6,0 [5,2; 6,7]	bd
Nakamura 2012	12	54	3,9	55	-0,61	3,70 [bd]	<0,0001
Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań							
McClung 2006	12	47	bd	46	bd	bd	<0,0001

7.2.3. Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza OPAQ-SV (*Osteoporosis Assessment Questionnaire-Short Version*). Analiza przeprowadzona przez autorów badania wskazała, że stosowanie DENO zamiast PLC nie poprawia jakości życia pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. W obu grupach wskazano na niewielkie pogorszenie sprawności fizycznej oraz stanu emocjonalnego, przy równoczesnej poprawie w odniesieniu do odczuwania bólu pleców. Tabela 38).

Tabela 38.
Średnia zmiana wyniku w skali OPAQ-SV do oceny jakości życia dla porównania denosumabu z placebo w badaniu FREEDOM (Silverman 2012)

Badanie	OB [mies.]	Obszar	DENO	PLC	Wartość p
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	Sprawność fizyczna	-1,2	-1,3	NS
		Stan emocjonalny	-1,6	-1,4	NS
		Ból pleców	4,3	4,1	NS

7.2.4. Wycofanie z badania

7.2.4.1. Wycofanie z badania ogółem

Przeprowadzona analiza ilościowa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do wycofania z badania ogółem w 12-miesięcznym okresie obserwacji (Tabela 39).

Tabela 39.
Wycofanie z badania ogółem dla denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
Seeman 2010	12	9/83 (11%)	8/83 (10%)	1,13 [0,46; 2,77]	0,01 [-0,08; 0,10]

7.2.4.2. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do wycofania z powodu działań niepożądanych po 12, jak również 36 miesiącach obserwacji (Tabela 40).

Tabela 40.
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB. [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	93/3886 (2%)	81/3876 (2%)	1,15 [0,85; 1,54]	0,00 [-0,004; 0,01]
Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań					
Seeman 2010	12	1/83 (1%)	1/83 (1%)	1,00 [0,06; 15,72]	0,00 [-0,03; 0,03]

7.3. Bezpieczeństwo

7.3.1.1. Działania niepożądane ogółem

Przeprowadzona kumulacja ilościowa badań dla 12 mies. okresu obserwacji nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy odnośnie ryzyka występowania działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych pomiędzy DENO a PLC, bez istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami. Wyniki po 36 miesiącach obserwacji również wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie ryzyka AE oraz SAE. Podobnie, znamienych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC nie wykazano w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 41).

Tabela 41.
Działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

PK	Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
AE ogółem	FREEDOM ^a	36	3605/3886 (93%)	3607/3876 (93%)	1,00 [0,98; 1,01]	0,01 [-0,08; 0,10]	
	Nakamura 2012	12	47/54 (87%)	49/54 (91%)	0,96 [0,84; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,05]	
	Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań						
	McClung 2006	12	39/47 (83%)	41/46 (89%)	0,93 [0,79; 1,10]	-0,06 [-0,20; 0,08]	
	Seeman 2010	12	76/83 (92%)	78/83 (94%)	0,97 [0,89; 1,06]	-0,02 [-0,10; 0,05]	
	Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania						
Metaanaliza	12	162/184 (88%)	168/183 (92%)	0,96 [0,90; 1,03]	-0,04 [-0,10; 0,02]		
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań							
SAE	FREEDOM ^a	36	1004/3886 (26%)	972/3876 (25%)	1,03 [0,95; 1,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	
	Nakamura 2012	12	4/54 (7%)	4/54 (7%)	1,00 [0,26; 3,79]	0,00 [-0,10; 10]	
	Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań						
	Seeman 2010	12	2/83 (2%)	5/83 (6%)	0,40 [0,08; 2,00]	-0,04 [-0,10; 0,02]	
	Populacja łączna bez względu na wcześniejsze złamania						
	Metaanaliza	12	6/137 (4%)	9/137 (6%)	0,67 [0,24; 1,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	
TRAE	Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań						
	Seeman 2010	12	26/83 (31%)	32/83 (39%)	0,81 [0,53; 1,23]	-0,07 [-0,22; 0,07]	

a) badanie nieuwzględnione w kumulacji ilościowej. TRAE- działania niepożądane związane z leczeniem; PL- przerwanie leczenia z powodu AE.

7.3.1.2. Zgony

Wyniki analizy ilościowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy grupą otrzymującą DENO a ramieniem stosującym PLC (Tabela 42).

Tabela 42.
Zgony dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

Badanie	OB [mies.]	DENO n/N (%)	PLC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Populacja mieszana pod względem wcześniejszych złamań					
FREEDOM	36	70/3886 (2%)	90/3876 (2%)	0,78 [0,57; 1,06]	-0,01 [-0,01; 0,001]
Brak danych odnośnie wcześniejszych złamań					
McClung 2006	12	0/47 (0%)	0/46 (0%)	N/A	N/A
Seeman 2010	12	0/83 (0%)	0/82 (0%)	N/A	N/A

7.3.1.3. Szczegółowe działania niepożądane

W analizie dla poszczególnych działań niepożądanych (niezależnie od stopnia ciężkości) wykazano, że DENO w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie:

1. Zwiększa ryzyko wystąpienia:

- egzemy (RR = 1,81 [1,34; 2,44]; NNH_{36 mies.} = 73 [49, 145]),
- wzdęć (RR = 1,58 [1,12; 2,22]; NNH_{36 mies.} = 125 [72; 478]).

2. Zmniejsza ryzyko wystąpienia:

- upadku (RR = 0,80 [0,66; 0,97]; NNT_{36 mies.} = 81 [48; 588]),
- biegunki (RR = 0,28 [0,09; 0,89]; NNT_{12 mies.} = 15 [8; 86]).

Dodatkowo na podstawie wartości różnicy ryzyka (RD) można przyjąć, iż ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych było istotnie **wyższe** w grupie DENO w porównaniu z PLC (RD = 0,11 [0,01; 0,20; NNH_{12 mies.} = 9 [4; 86]). Jednakże przeprowadzona przez autorów badania analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Dla pozostałych działań niepożądanych różnice pomiędzy DENO a PLC nie były znamienne statystycznie. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie, który jest załącznikiem niniejszego dokumentu.

Dodatkowo dla porównania DENO vs PLC raportowano poszczególne SAEs. Analiza tych zdarzeń wykazała, że DENO w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie **zwiększa ryzyko** wystąpienia:

- zapalenia tkanki łącznej (RR = 11,97 [1,56; 92,00]; NNH_{36 mies.} = 353 [215; 986]),
- infekcji skórnych (RR = 4,99 [1,44; 17,21]; NNH_{36mies} = 324 [191; 1053]),
- infekcji ucha i błędnika (RR = 10,97 [0,61; 198,35]; NNH_{36mies} = 777 [369; 19196]).

Znamiennej statystycznie **redukcję** stwierdzono natomiast w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wstrząsu (RR = 0,09 [0,01; 0,70]; NNH_{36 mies.} = 387 [230; 1202]).

Dla pozostałych zdarzeń zakwalifikowanych jako SAE różnice dla porównania DENO vs PLC nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Aneksie, który jest załącznikiem niniejszego dokumentu.

7.4. Podsumowanie

Porównanie DENO z PLC w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przeprowadzono w oparciu o 4 badania randomizowane (FREEDOM, McClung 2006, Nakamura 2012, Seeman 2010), obejmujące łącznie 8 175 pacjentek, leczonych przez okres od 12 do 36 miesięcy.

Stwierdzono istotną statystycznie **przewagę DENO nad PLC** w odniesieniu do:

- redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych, w tym:
 - nowych złamań kręgowych,
 - klinicznych złamań kręgowych,

- o wielokrotnych złamań kręgowych,
- o złamań pozakręgowych,
- o złamań szyjki kości udowej.
- wzrostu gęstości mineralnej kości, w tym:
 - o w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
 - o w obrębie biodra
 - o w obrębie szyjki kości udowej.

Wykazano, że stosowania DENO zamiast PLC nie poprawia istotnie jakości życia pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (Rozdz. 7.2.3).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie DENO zamiast PLC w terapii osteoporozy pomenopauzalnej nie prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych mających bezpośredni związek z otrzymywaną terapią (Tabela 43).

Tabela 43.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania denosumabu z placebo

Punkt końcowy	Populacja	Parametry		N (liczba RCT)	OB [mies.]	G ^a
		RR [95%CI]	NNT/NNH [95%]			
Nowe złamania kręgowe	Mieszana	0,32 [0,26; 0,41]	21 [18; 26]	7393 (1)	36	Ś
Kliniczne złamania kręgowe	Mieszana	0,32 [0,21; 0,48]	63 [47; 94]	7393 (1)	36	Ś
Wielokrotne złamania kręgowe	Mieszana	0,39 [0,24; 0,63]	103 [69; 201]	7393 (1)	36	Ś
Złamania szyjki kości udowej	Mieszana	0,61 [0,37; 0,98]	231 [118; 512]	7808 (1)	36	Ś
Złamania pozakręgowe	Mieszana	0,81 [0,69; 0,96]	72 [40; 351]	7808 (1)	36	Ś
Wycofanie z badania ogółem	bd	1,13 [0,46; 2,77]	NS	166 (1)	12	N
Wycofanie z badania z powodu AE	bd	1,00 [0,06; 15,72]	NS	166 (1)	12	N
	Mieszana	1,15 [0,85; 1,54]	NS	7762 (1)	36	
AE ogółem	bd/mieszana	0,96 [0,90; 1,03]	NS	367 (3)	12	Ś
	Mieszana	1,00 [0,98; 1,01]	NS	7762 (1)	36	N
TRAE	bd	0,81 [0,53; 1,23]	NS	166 (1)	12	Ś
Zgony	bd	N/A	NS	278 (2)	12	Ś
	Mieszana	0,78 [0,57; 1,06]	NS	7762 (1)	36	Ś
SAEs	bd/mieszana	0,67 [0,24; 1,82]	NS	374 (1)	12	Ś
	Mieszana	1,03 [0,95; 1,11]	NS	7762 (1)	36	Ś

TRAE- AE związane z leczeniem; a) ocena jakości wyników wg GRADE: bN) bardzo niska siła interwencji; N) niska siła interwencji; Ś) średnia siła interwencji; W) wysoka siła interwencji.

7.5. Ranelinian strontu vs denosumab

7.5.1. Skuteczność kliniczna

7.5.1.1. Wpływ terapii na prewencję złamań osteoporotycznych

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że obie interwencje: zarówno RS jak również DENO porównane z PLC prowadzą do istotnej statystycznie redukcji:

- Nowych złamań kręgowych,
- Klinicznych złamań kręgowych,
- Wielokrotnych złamań kręgowych,
- Złamań pozakręgowych,
- Złamań szyjki kości udowej (Tabela 44).

Jednocześnie we wszystkich analizowanych punktach końcowych ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było wyższe w grupie kontrolnej RS w porównaniu z grupą kontrolną DENO wskazując, że populacja łączna pacjentek w badaniach dla RS była bardziej obciążona chorobą niż populacja z badań dla DENO (Tabela 44).

Porównanie pośrednie dla subpopulacji obciążonych wyjściowo zwiększonym ryzykiem złamań, które wyodrębniono *post-hoc* z badań TROPOS oraz FREEDOM, wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi lekami w zakresie prewencji złamań szyjki kości udowej po 36 mies. terapii (OR = 1,63 [0,67; 3,92]; wyniki zaprezentowane w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego, Rozdz. 7.2). Dla pozostałych punktów końcowych dane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego nie były dostępne.

7.5.1.2. Wpływ terapii na gęstość mineralną kości

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że obie porównywane interwencje stosowane zamiast PLC prowadzą do istotnego statystycznie przyrostu gęstości mineralnej kości:

- w odcinku lędźwiowym,
- w obrębie biodra
- w obrębie szyjki kości udowej (patrz Rozdz. 7.1.2).

7.5.2. Profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że żadna z ocenianych interwencji, zarówno RS, jak również DENO, porównane z PLC nie zwiększały ryzyka:

- dowolnego działania niepożądanego,
- ciężkiego działania niepożądanego,

- działania niepożądanego związanego z leczeniem.
- wycofania z badania z dowolnej przyczyny (Tabela 45).

W badaniu dla RS raportowano istotny statystycznie wzrost ryzyka biegunki, nudności oraz egzemy i zapalenia skóry, natomiast w grupie DENO obserwowano wzrost ryzyka wzdęć i egzemy. (Tabela 45). Dodatkowo z terapią DENO związane było ryzyko ciężkich: infekcji skórnych, infekcji ucha i błędnika oraz zapalenia tkanki łącznej w stopniu ciężkim (Rozdz. 7.3.1.3)

7.5.3. Podsumowanie

Wykazano, że zarówno ranelinian strontu, jak również denosumab są lekami o udowodnionej skuteczności zarówno w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, jakimi są redukcja ryzyka złamań kręgowych oraz pozakręgowych, jak również w odniesieniu do wzrostu gęstości mineralnej kości. Żaden z leków nie wpływał w sposób istotny statystycznie na ryzyko zgonu, działań niepożądanych ogółem, jak również ciężkich działań niepożądanych. RS prowadził do wzrostu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz egzemy i zapalenia skóry, DENO z kolei do egzemy skórnej oraz wzdęć. W obu przypadkach przeważająca większość raportowanych w badaniach działań niepożądanych występowała z porównywalną częstością w grupach z aktywną terapią (RS lub DENO) oraz grupie PLC wskazując, że ogólny profil bezpieczeństwa leków jest porównywalny i akceptowalny.

Tabela 44.
Zestawienie wyników dotyczących skuteczności dla porównania ranelinianu strontu i denosumabu z placebo

Punkt końcowy	RS vs PLC					DENO vs PLC				
	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]
Nowe złamania kręgowce	mieszana	12-60	3 (5263)	20% vs 26%	0,78 [0,71; 0,86]	mieszana	36	1 (7393)	2% vs 7%	0,32 [0,26; 0,41]
Kliniczne złamania kręgowce	ze złamaniami	36	1 (1442)	11% vs 17%	0,65 [0,50; 0,84]	mieszana	36	1 (7808)	1% vs 2%	0,32 [0,21; 0,48]
Wielokrotne złamania kręgowce	ze złamaniami	36	1 (1442)	6% vs 10%	0,65 [0,46; 0,93]	mieszana	36	1 (7393)	1% vs 2%	0,39 [0,24; 0,63]
Złamania pozakręgowce	mieszana	24-60	3 (6555)	13% vs 15%	0,88 [0,78; 0,99]	mieszana	36	1 (7808)	6% vs 8%	0,81 [0,69; 0,96]
Złamania szyjki kości udowej	mieszana	36	1 (4932)	3% vs 3%	0,86 [0,63; 1,17]	mieszana	36	1 (7808)	1% vs 1%	0,61 [0,37; 0,98]
	mieszana	36	1 (1977)	4% vs 6%	0,66 [0,46; 0,97] ^a	mieszana	36	1 (1231)	2% vs 4%	0,41 [0,19; 0,88] ^a

a) wyniki analizy post-hoc; podgrupa pacjentek o podwyższonym ryzyku złamań szyjki k. udowej.

Tabela 45.
Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania ranelinianu strontu i denosumabu z placebo

Punkt końcowy	RS vs PLC					DENO vs PLC				
	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]
Wycofanie z badania ogółem	mieszana	12-60	3 (7069)	41% vs 42%	0,98 [0,93; 1,03]	bd	12	1 (166)	11% vs 10%	1,13 [0,46; 2,77]
Wycofanie z badania z powodu AEs	mieszana	12-60	5 (7301)	21% vs 18%	1,15 [1,05; 1,26]	mieszana	36	1 (7762)	2% vs 2%	1,15 [0,85; 1,54]
AEs ogółem	mieszana	12-60	3 (6803)	91% vs 91%	1,01 [0,99; 1,02]	mieszana	36	1 (7762)	93% vs 93%	1,00 [0,98; 1,01]
AEs związane z leczeniem	mieszana	12	2 (454)	5% vs 6%	0,91 [0,44; 1,89]	bd	12	1 (166)	31% vs 39%	0,81 [0,53; 1,23]
SAEs	mieszana	24-60	3 (5029)	29% vs 29%	1,02 [0,95; 1,10]	mieszana	36	1 (7762)	26% vs 25%	1,03 [0,95; 1,11]
Zgony	mieszana	12-36	4 (6972)	5% vs 5%	0,93 [0,76; 1,13]	mieszana	36	1 (7762)	2% vs 2%	0,78 [0,57; 1,06]
Biegunka	mieszana	12-60	5 (7301)	7% vs 5%	1,39 [1,15; 1,67]	bd	12	2 (259)	2% vs 9%	0,28 [0,09; 0,89]
Nudności	mieszana	24-60	2 (5207)	8% vs 5%	1,62 [1,30; 2,00]	bd	12	1 (93)	9% vs 4%	1,96 [0,38; 10,17]
Niestrawność	mieszana	12-24	2 (507)	4% vs 4%	0,92 [0,38; 2,4]	bd	12	2 (259)	6% vs 8%	0,79 [0,32; 1,95]

Punkt końcowy	RS vs PLC						DENO vs PLC					
	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]	Populacja	OB. [mies.]	RCT (N)	R _b vs R _k	RR [95% CI]		
Ból brzucha	ze złamaniami	12	1 (125)	2% vs 5%	2,86 [0,12; 68,92]	bd	12	1 (166)	2% vs 4%	0,67 [0,11; 3,89]		
Zaparcia	ze złamaniami	12	1 (125)	0% vs 2%	0,32 [0,01; 7,66]	bd	12	1 (166)	18% vs 14%	1,25 [0,62; 2,51]		
Ból pleców	ze złamaniami	12-36	3 (1745)	16% vs 22%	0,65 [0,38; 1,11]^a	bd	12	1 (166)	12% vs 12%	1,00 [0,44; 2,28]		
Ból głowy	mieszana	12-60	3 (5536)	4% vs 3%	1,24 [0,93; 1,65]	bd	12	2 (259)	7% vs 12%	0,60 [0,27; 1,31]		
Ból stawów	mieszana	12-24	3 (632)	7% vs 10%	0,65 [0,39; 1,08]	bd	12	2 (259)	11% vs 15%	0,69 [0,20; 2,70]		
Egzema	mieszana	12-60	2 (5358)	<1% vs 1%	1,34 [0,89; 2,01]	mieszana	36	1 (7762)	3% vs 2%	1,81 [1,34; 2,44]		
Egzema i zapalenie skóry	mieszana	36	2 (5029)	6% vs 3%	1,34 [1,04; 1,71]	x	x	x	x	x		
Wzdęcia	ze złamaniami	12	125 (1)	1% vs 0%	2,86 [0,12; 68,92]	mieszana	36	7762 (1)	2% vs 1%	1,58 [1,12; 2,22]		

x - nie oceniano danego punktu końcowego w badaniach; a) RD = -0,08 [-0,16; -0,002]; NNT=13 [7; 459].

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA Z KWASEM ALENDRONOWYM

8.1. Ranelinian strontu vs kwas alendronowy

Wyniki przedstawione przez autorów badania w populacji łącznej nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do przyrostu BMD mierzonego po 12 oraz 24 mies. w odcinku lędźwiowym, a także w obrębie kości udowej oraz kości biodrowej. W obu grupach średnie zmiany procentowe liczone względem wartości wyjściowych wskazały na istotną statystycznie poprawę gęstości mineralnej kości (we wszystkich analizowanych odcinkach), mierzoną zarówno po 12 mies. ($p < 0,001$), jak i 24 mies. ($p < 0,0001$).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że RS strontu zamiast ALN nie prowadzi do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego oraz działania niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowano częściej u pacjentek leczonych kwasem alendronowym, przy czym zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki badania Rizzoli 2010 dla porównania RS z ALN

Punkt końcowy	OB. [mies.]	RS ^a (N = 46)	ALN ^a (N = 42)	Parametr [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	G
BMD w odcinku lędźwiowym	12	5,7 (4,4) ^c	5,1 (4,7) ^c	MD = 0,4 [-1,64; 2,47] ^d		N
	24	6,5 (6,3) ^c	5,6 (4,3) ^c	NS		N
BMD w obrębie kości udowej ^b	12	3,6 (4,1) ^c	2,8 (3,4) ^c	MD = 0,8 [-0,91; 2,47] ^d	ND	N
	24	4,7 (4,3) ^c	3,3 (4,0) ^c	NS		N
BMD w obrębie kości biodrowej ^b	12	3,3 (3,6) ^c	2,2 (2,8) ^c	MD = 1,0 [-0,47; 2,41] ^d		N
	24	bd	bd	bd	bd	bd
Zgony		bd	bd	bd	bd	bd
AEs ogółem		16 (34,8%)	14 (33,3%)	RR = 1,04 [0,58; 1,87]	0,01 [-0,18; 0,21]	N
AEs prowadzące do przerwania terapii	24	7 (15,2%)	4 (9,5%)	RR = 1,60 [0,50; 5,07]	0,06 [-0,8; 0,19]	N
AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		7 (15,2%)	10 (23,8%)	RR = 0,64 [0,27; 1,53]	-0,09 [-0,25; 0,08]	N

a) dane raportowane jako liczba (%) pacjentek ze zdarzeniem, chyba że podano inaczej; b) dane dla populacji RS = 44 oraz ALN = 44 (po 12 mies.) oraz RS = 42 i ALN = 41 (po 24 mies.); c) zmiana względem wartości wyjściowych wyrażona jako średnia zmiana procentowa (SD); d) dane z publikacji

8.2. Denosumab vs kwas alendronowy

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złamań klinicznych. W grupie DENO złamania wystąpiły u 8 (3%) pacjentek, natomiast w grupie ALN u 4 (2%). Do złamań dochodziło najczęściej w obrębie kości stopy, nadgarstka oraz kości promieniowej.

Stosowanie DENO zamiast ALN w populacji kobiet leczonych wcześniej bisfosfonianami prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie przyrostu BMD mierzonego:

- w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- w obrębie kości udowej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie DENO zamiast ALN nie zwiększa ryzyka wystąpienia: dowolnego działania niepożądanego, ciężkiego działania niepożądanego, infekcji oraz nowotworów (w tym również klasyfikowanych jako SAEs), a także działań prowadzących do przerwania terapii. Jeden pacjent leczony denosumabem zmarł w trakcie badania na skutek udaru, jednakże w opinii badaczy przyczyna zgonu nie była powiązana z otrzymywanym leczeniem.

Szczegółowe zestawienie wyników badania STAND przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki badania STAND dla porównania DENO z ALN w II linii leczenia osteoporozy pomenopauzalnej

Punkt końcowy	OB. [mies.]	DENO ^a (N = 253)	ALN ^a (N = 249)	Parametr [95%CI]	RD/NNH	G
Złamania kliniczne		8 (3%)	4 (2%)	RR = 1,97 [0,60; 6,45]	0,02 [-0,01; 0,04]	N
BMD w odcinku lędźwiowym		3,03 [2,63; 3,44] ^b	1,85 [1,44; 2,26] ^{bc}	MD = 1,18 [0,63; 1,73] ^d	nd	W
BMD w obrębie kości udowej		1,90 [1,61; 2,18] ^b	1,05 [0,76; 1,34] ^{bc}	MD = 0,85 [0,44; 1,25] ^d	nd	W
Zgony		1 (<1%)	0 (0%)	RR = 2,95 [0,12; 72,14]	0,00 [-0,01; 0,01]	N
AEs ogółem		197 (78%)	196 (79%)	RR = 0,99 [0,90; 1,08]	-0,01 [-0,08; 0,06]	Ś
SAEs ogółem	12 mies.	15 (6%)	16 (6%)	RR = 0,92 [0,47; 1,83]	-0,005 [-0,05; 0,04]	Ś
SAEs: infekcje		1 (<1%)	3 (1%)	RR = 0,33 [0,03; 3,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	N
SAEs: nowotwory		3 (1%)	3 (1%)	RR = 0,98 [0,20; 4,83]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	N
AEs prowadzące do przerwania terapii		3 (1%)	2 (1%)	RR = 1,48 [0,25; 8,76]	0,00 [-0,01; 0,02]	N
AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		58 (23%)	60 (24%)	RR = 0,95 [0,69; 1,30]	-0,01 [-0,09; 0,06]	N
AEs: infekcje		111 (44%)	93 (37%)	RR = 1,17 [0,95; 1,45]	0,07 [-0,02; 0,15]	N
AEs: nowotwory		9 (4%)	9 (4%)	RR = 0,98 [0,40; 2,44]	-0,001 [-0,03; 0,03]	N

a) dane raportowane jako liczba (%) pacjentek ze zdarzeniem, chyba że podani inaczej; b) zmiana wyrażona jako średnia wartość procentowa [95%CI]; c) pomiar dla 251 pacjentek; d) dane z publikacji

9. DŁUGOTERMINOWA EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

9.1. Ranelinian strontu

Efektywność długoterminową ranelinianu strontu w prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie oceniano w ramach jednoramiennej, niezaślepionej fazy przedłużonej dwóch badań RCT (TROPOS, SOTI). Dostępne dane pochodzą z 8 oraz 10-letniego okresu obserwacji. Łącznie w fazie przedłużonej udział wzięło 2 055 pacjentek, spośród których 8 oraz 10-letni udział w badaniu zakończyło odpowiednio 893 oraz 237 chorych. [88, 102]

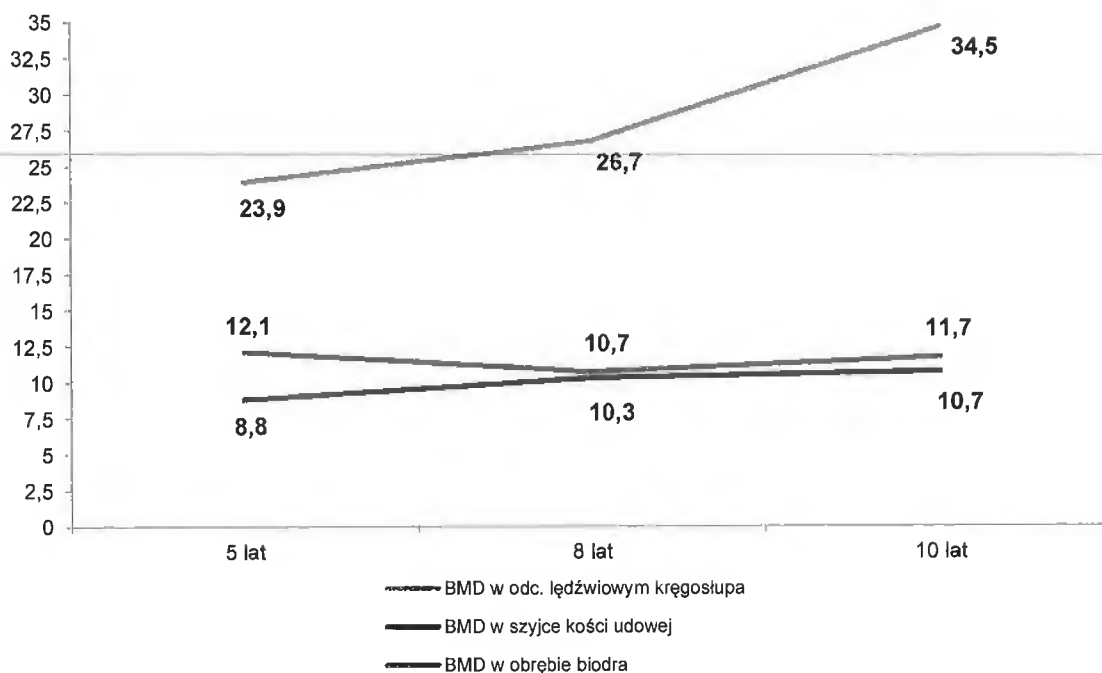
9.1.1. Skuteczność długoterminowa

Dane z fazy przedłużonej wskazują, że skuteczność RS wykazana na etapie badań RCT utrzymywała się przez kolejne lata obserwacji. Skumulowana częstość złamań osteoporotycznych ogółem, a także złamań kręgowych i pozakręgowych raportowana w trakcie pierwszych 5 - lat leczenia była zbliżona do wartości obserwowanych w trakcie kolejnych 5-lat przyjmowania terapii. Gęstość mineralna kości przyrastała systematycznie przez cały 10-letni okres obserwacji, największy efekt obserwowano dla BMD w odcinku lędźwiowym (Tabela 48; Rysunek 5).

Tabela 48.
Skumulowana średnia częstość złamań w populacji badań SOTI i TROPOS leczonych ranelinianem strontu przez okres do 10 lat

Punkt końcowy	Faza RCT (N = 6 377)		Faza <i>extension</i> (N = 2 055)	
	Po 3-latach	Po 5-latach	Po 3-latach	Po 5-latach
Wpływ terapii na skumulowaną częstość złamań osteoporotycznych				
Złamania kręgowe	11,5	18,5 (2,6)	13,7	20,6 (3,0)
Złamania pozakręgowe	9,6	12,9 (2,2)	12,0	13,7 (2,3)
Złamanie osteoporotyczne ogółem	19,2	27,5 (2,9)	21,3	30,3 (3,1)
Wpływ terapii na przyrost gęstości mineralnej kości				
BMD w odc. lędźwiowym kręgosłupa	x	23,9 (13,9)	4,5 (8,4)	7,9 (12,6)
BMD w szyjce kości udowej	x	8,8 (8,0)	2,3 (7,9)	1,8 (9,1)
BMD w obrębie biodra	x	12,1 (11,2)	0,96 (6,12)	0,04 (8,9)

Rysunek 5.
Przyrost gęstości mineralnej kości w trakcie 10-letniej terapii ranelinianem strontu



9.1.2. Bezpieczeństwo długoterminowe

Dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego, wskazują, że po 10-latach stosowania RS nie obserwowano wzrostu częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych, a większości przypadków porównanie obserwacji z pierwszych 5-lat leczenia (faza RCT) z kolejnymi 5-latami w ramach kontynuacji terapii wskazuje, że częstość raportowania nowych zdarzeń malała w czasie (Tabela 49). W trakcie 10-letniego okresu obserwacji nie zareportowano żadnego przypadku DRESS.

Tabela 49.
Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi

Punkt końcowy	Faza RCT (N = 6 377)		Faza extension (N = 2 055)	
	Po 3-latach	Po 5-latach	Po 3-latach	Po 5-latach
Ból głowy	3,0 %	3,3%	0,7 %	1,3%
Zaburzenia świadomości	2,2 %	bd	1,2 %	0,8% ^a
Utrata pamięci	2,1 %	bd	3,4 %	1,1 %
Drgawki	0,3 %	bd	0,1 %	0,0 %
Nudności	6,6 %	7,1%	0,9 %	0,8 %
Biegunka	6,5 %	7,0%	2,7 %	4,6 %
Zapalenie skóry	2,1 %	2,3%	0,2 %	0,0 %
Egzema	1,5 %	1,8%	0,3 %	1,3 %
Zakrzepica żylna	0,9 % ^a	bd	1,0 % ^a	0,4% ^a

a) w przeliczeniu na rok

9.2. Denosumab

Efektywność długoterminową denosumabu oceniano w ramach jednoramiennej, niezaślepionej fazy przedłużonej randomizowanego badania FREEDOM. Dostępne dane pochodzą z 5 oraz 6-letniego okresu obserwacji. Łącznie w fazie przedłużonej udział wzięło 4550 chorych.[103]

9.2.1. Skuteczność długoterminowa

Dane z fazy przedłużonej wskazują, że skuteczność DENO wykazana na etapie badań RCT utrzymywała się przez kolejne lata obserwacji. Roczna częstość złamań kręgowych i pozakręgowych raportowana w trakcie pierwszych 3 - lat leczenia była zbliżona lub większa w odniesieniu do wartości obserwowanych w trakcie kolejnych 3-let przyjmowania terapii. Gęstość mineralna kości przyrastała przez cały 6-letni okres obserwacji (Tabela 50; Rysunek 6).

Tabela 50.

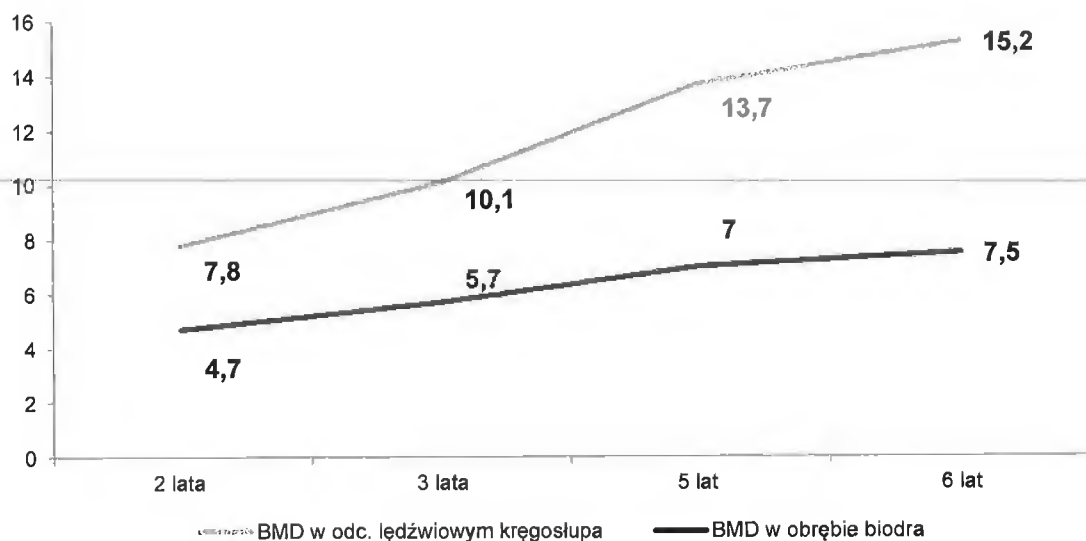
Roczna częstość złamań oraz zmiana BMD w populacji badania FREEDOM leczonych denosumabem przez okres do 6 lat

Punkt końcowy	Faza RCT (N = 3879)		Faza <i>extension</i> (N = 2343)	
	Po 2-latach	Po 3-latach	Po 2-latach	Po 3-latach
Wpływ terapii na roczną częstość złamań osteoporotycznych				
Nowe złamania kręgowe	0,8	0,9	0,7 ^a	1,2 ^a
Złamania pozakręgowe	2,35	2,3	0,6	1,9 ^a
Wpływ terapii na przyrost gęstości mineralnej kości				
BMD w odc. lędźwiowym kręgosłupa	7,8	10,1	13,7	x
BMD w szyjce kości udowej	4,0	x	6,1	x
BMD w obrębie biodra	4,7	5,7	7,0	x

*- dane dla pacjentek, które w fazie RCT stosowały DENO

a) dane przybliżone, obliczenia własne dla częstości/rok

Rysunek 6.
Przyrost gęstości mineralnej kości w trakcie 6-letniej terapii denosumabem



9.2.2. Bezpieczeństwo długoterminowe

Dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego, wskazują, że po 5-latach stosowania denosumabu nie obserwowano wzrostu częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 51). W 5-letnim okresie obserwacji roczna częstość występowania nowotworów oraz SAE była podobna jak w fazie randomizowanej badania FREEDOM (Tabela 52). Ponadto w okresie 6-letniej terapii denosumabem odnotowano 4 przypadki martwicy kości szczęki (2 przypadki wystąpiły w czasie 2-letniego przyjmowania denosumabu), zaobserwowano również wcześniej nieraportowane incydenty hipokalcemii (Tabela 51).

Tabela 51.
Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi

Punkt końcowy	Faza RCT (N = 3879)		Faza <i>extension</i> (N = 2343)	
	Po 2-latach	Po 3-latach	Po 2-latach	Po 3-latach
AE	x	92,76 %	83,4 %	x
Infekcje	x	52,9 %	37,5 %	x
Nowotwory	x	4,8 %	3,7 %	x
Egzema	x	3,0 %	2,0 %	x
Hipokalcemia	x	0,0 %	0,04 %	x
Zapalenie trzustki	x	0,2 %	0,04 %	x
SAE	x	25,8 %	18,9 %	x
SAE: infekcje	x	4,1 %	2,3 %	x
Zgony	x	1,8 %	1,1 %	x

Tabela 52.
Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w stopniu ciężkim

Punkt końcowy	Faza RCT (N = 3879)			Faza <i>extension</i> (N = 2343)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok1	Rok 2
Infekcje	1,1 %	1,5 %	1,4 %	1,3 %	1,1 %
Zapalenie płuc	0,3 %	0,2 %	0,4 %	0,3 %	0,3 %
Nowotwory	1,8 %	1,4 %	2,2 %	1,8 %	2,0 %
Nowotwory skóry	0,6 %	0,3 %	0,5 %	0,6 %	0,7 %
Nowotwory układu pokarmowego	0,3 %	0,3 %	0,4 %	0,3 %	0,4 %
Nowotwór piersi	0,3 %	0,3 %	0,4 %	0,3 %	0,2 %
Nowotwory układu oddechowego	0,08 %	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,1 %

a) dla każdego roku podano odsetki pacjentek z nowymi zdarzeniami

9.3. Podsumowanie

Wyniki analizy dla faz przedłużonych wskazują, że korzyści terapeutyczne raportowane w trakcie terapii RS w fazie RCT utrzymywały się w dłuższych okresach obserwacji. Profil bezpieczeństwa RS był porównywalny, a w niektórych przypadkach nawet korzystniejszy w trakcie długoterminowej terapii. Podobne zależności obserwowano dla DENO, przy czym dane dla tego leku pochodzą wyłącznie z 6 -letniego okresu obserwacji, podczas gdy dla RS dostępne są wyniki 10-letniej obserwacji.

10. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

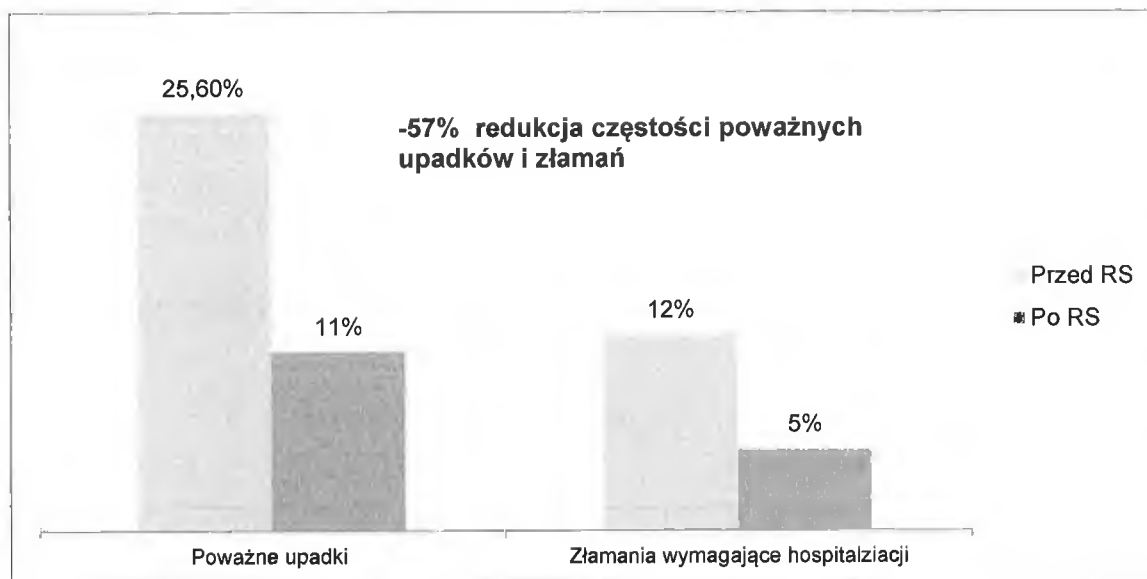
Efektywność rzeczywistą ranelinianu strontu stosowanego w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (z ang. *real-life data*) w prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie oceniano w dwóch badaniach (OLYMP oraz PERSPECTIVES-Study). [104, 105]

Obie próby zaprojektowano w charakterze prospektywnych, nieinterwencyjnych badań klinicznych przeprowadzonych na dużych liczebnie próbach. Do badań kwalifikowano pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną niezależnie od wcześniejszego stosowania innych leków w terapii tego schorzenia (populacja ogólna). Łącznie w badaniach udział wzięło 3383 chorych (OLYMP) oraz 1147 chorych (PERSPECTIVES-Study). Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 3 miesiące.

10.1. Wpływ terapii na prewencję złamań

Wyniki badania PERSPECTIVES-Study wskazują, że po 3 miesiącach terapii RS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej blisko 60% redukcji względem wartości wyjściowych uległa częstość doświadczania poważnych upadków oraz złamań wymagających wizyty szpitalnej lub ambulatoryjnej. (Rysunek 7).

Rysunek 7.
Wpływ terapii RS na częstość (% pacjentek) poważnych upadków oraz złamań wymagających hospitalizacji



10.2. Wpływ terapii na jakość życia i odczuwanie bólu

Wpływ terapii na odczuwanie dolegliwości bólowych oraz jakość życia oceniano w obu badaniach za pomocą skali VAS². Uzyskane wyniki wskazują, że już po 3 mies. terapii RS redukcji uległo odczuwanie bólu pleców oraz bólu w innych miejscach zarówno w spoczynku, jak również w pozycji siedzącej (Tabela 53; Tabela 54). Również jakość życia ulegała poprawie we wszystkich ocenianych domenach (Tabela 55).

Tabela 53.
Redukcja bólu po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu

Punkt końcowy	OLYMP			PERSPECTIVE		
	Przed terapią	Po terapii	Zmiana [%]	Przed terapią	Po terapii	Zmiana %
Ból pleców w spoczynku	4,6	3,1	-30,4	4,13	3,37	-18
Ból pleców w ruchu	5,7	3,8	-35,0	5,35	4,35	-19
Inne bóle w spoczynku	3,9	2,7	-30,8	3,28	2,76	-16
Inne bóle w ruchu	4,7	3,2	-31,9	4,24	3,57	-16

a) wartość minusowa wskazuje na poprawę

Tabela 54.
Zmiana jakości życia u pacjentek po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu

Punkt końcowy	OLYMP		
	Przed terapią	Po terapii	Zmiana [%] ^a
Sprawność fizyczna	5,2	4,0	-23,0
Stan emocjonalny	4,3	2,9	-32,5
Mobilność	5,3	3,9	-26,4

a) wartość minusowa wskazuje na poprawę

²wartości punktowe od 0 do 10, gdzie niższy wynik wskazuje na poprawę

Tabela 55.
Zmiana jakości życia w skali VAS u pacjentek po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu

Punkt końcowy	PERSPECTIVE		
	Przed terapią	Po terapii	Zmiana [%]
Dolegliwości bólowe	5,58	4,46	-20,0
Ból podczas snu	4,45	3,6	-19,1
Strach przed upadkiem	4,90	4,18	-14,7
Trudności podczas zakupów	4,36	3,96	-9,2
Trudności w wykonywaniu prac domowych	4,5	4,06	-9,8
Trudności w podnoszeniu ciężkich przedmiotów	6,52	5,9	-9,5
Trudności z wychodzeniem z domu	3,81	3,32	-12,9
Kłopoty z poruszaniem się	3,63	3,1	-14,6
Inne ograniczenia	3,11	2,63	-15,4

a) wartość minusowa wskazuje na poprawę

Dodatkowo w badaniu OLYMP przeprowadzono analizę w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie oraz wiek. Uzyskane wyniki wskazują, że zarówno pacjentki stosujące uprzednio BIS, jak również pacjentki starsze, osiągały efekty terapeutyczne porównywalne do populacji ogólnej (Tabela 56).

Tabela 56.
Analiza w podgrupach w odniesieniu do wpływu terapii RS na odczuwanie bólu oraz jakość życia w warunkach rzeczywistej praktyki

Populacja	Odczuwanie bólu		Jakość życia	
	Przed [% pacjentek]	% redukcja	Przed [% pacjentek]	% poprawa
Pacjentki nieleczone	43,2	-35,5 %	23,2	30,2%
Pacjentki leczone BIS	40,5	-28,3%	23,2	24,5%
Pacjentki > 75 r.ż.	50,3	-28,6%	30,7	24,4%
Populacja łączna	41,9	-32,3 %	23,3	27,5%

10.3. Satysfakcja z leczenia

Satysfakcja z leczenia w opinii pacjentów oceniana była w badaniu OLYMP oraz PERSPECTIVES- Study na bardzo dobrą lub dobrą przez odpowiednio 91,4% oraz 92,1% pacjentek leczone RS przez okres 3 miesięcy.

10.4. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa leku obserwowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na jego akceptowalny charakter. W obu badaniach najczęstsze działania niepożądane związane były z powikłaniami ze strontu przewodu pokarmowego, przy czym w żadnym odsetki pacjentek ze zdarzeniami nie przekroczyły 2,5% populacji łącznej. Dane dotyczące rodzaju powikłań w obrębie przewodu pokarmowego raportowano wyłącznie badaniu PERSPECTIVES-Study; wskazując, że w grupie powikłań w obrębie układu pokarmowego najczęściej raportowane działania niepożądane to biegunka (1,2% pacjentek) oraz nudności (2,3% pacjentek). Powikłania skórne raportowano w obu badaniach u mniej niż 1% leczonych. Działania niepożądane wymagające przerwania terapii raportowano u niewielkiego odsetka pacjentek zarówno w badaniu OLYMP, jak również w badaniu PERSPECTIVES-Study (odpowiednio: 2% oraz 4,7%).

11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu odnalezienia informacji pozwalających na szczegółową analizę bezpieczeństwa ocenianych interwencji dokonano przeszukania stron internetowych organizacji: EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*) MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL).

11.1. Dane publikowane na stronach EMA, FDA, MHRA oraz URPL

11.1.1. Ranelinian strontu

Dane dotyczące bezpieczeństwa ranelinianu strontu (produkt leczniczy Protelos®) dostępne były na stronach EMA, MHRA oraz URPL. Łącznie zidentyfikowano 7 dokumentów stanowiących informację o potencjalnych powikłaniach w trakcie terapii tym lekiem.

Na stronie EMA zidentyfikowano raport z weryfikacji zasadności dopuszczenia leku do obrotu (*Public Assessment Report*), w którym ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie danych z badań RCT porównujących ranelinian z placebo. Wyniki raportu EMA są zbieżne z wynikami analizy klinicznej opisanymi w Rozdz. 7.1.5. Dodatkowo zidentyfikowano informację opublikowaną w listopadzie 2007 roku w opracowaniach dotyczących bezpieczeństwa leku Protelos/Osseor zamieszczanych na stronie Europejskiej Agencji Leków, w której Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zawiadamia o konieczności umieszczenia informacji o ryzyku występowania ciężkich reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem ranelinianu strontu, takich jak zespół DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), czy zespołu Stevensa-Johnsona, które należą do stanów zagrażających życiu. [67, 106]. Zgodnie z ostrzeżeniami zamieszczonymi w ChPL pacjentom zaleca się zaprzestanie przyjmowania leku Protelos, w momencie pojawiania się niepokojących zmian skórnych. W przypadku przerwania terapii, ze względu na wystąpienie któregoś z działań niepożądanych, przyjmowanie leku nie powinno być wznowiane. W większości przypadków objawy przemijały po przerwaniu terapii Protelosem i po wdrożeniu leczenia kortykosteroidami. Ustępowanie objawów może być powolne i raportowano niekiedy nawroty zespołu po odstawieniu leczenia kortykosteroidami. [1] Informację ostrych reakcjach alergicznych podczas przyjmowania ranelinianu strontu zidentyfikowano także na stronach MHRA, która monitoruje bezpieczeństwo terapii ranelinianem od maja 2007 roku. [107]

W oparciu o najnowsze dane dotyczące ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych opublikowane w pracach Jonville-Bera 2011 oraz Jacob 2012, w których wskazano na podwyższone ryzyko tych zdarzeń w trakcie terapii ranelinianem, EMA zarekomendowała w 2012 roku wpisanie żylną choroby

zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ; trwającej lub stwierdzonej w wywiadzie) oraz stanu unieruchomienia jako przeciwwskazań do stosowania ranelinianu strontu. [68]

Na stronach URPL zidentyfikowano 2 komunikaty wydane przez podmiot odpowiedzialny za dystrybucję leku (Servier®), w których podobnie jak na stronach EMA informuje się o przypadkach występowania zespołów nadwrażliwości u kobiet po menopauzie leczonych lekiem Protelos, a także o nowych przeciwwskazaniach do stosowania leku u kobiet obciążonych ryzykiem ŻChZZ oraz pacjentek unieruchomionych. [108, 109]

11.1.2. Denosumab

Dane dotyczące bezpieczeństwa denosumabu (produkt leczniczy Prolia®) dostępne były na stronach agencji EMA, FDA oraz MHRA. Łącznie zidentyfikowano 4 dokumenty, które zawierały informacje o możliwych powikłaniach w trakcie terapii denosumabem.

Na stronie FDA zidentyfikowano dokument, nakładający na podmiot odpowiedzialny za dystrybucję leku (Amgen Inc.) obowiązek implementacji odpowiednich strategii zapewniających właściwe zarządzanie ryzykiem, w tym podjęcie działań mających na celu zagwarantowanie osobom wykonujących zawody medyczne oraz pacjentom swobodnego dostępu do informacji o znanych i ciężkich powikłaniach terapii (dokument REMS, *Risk Management and Mitigation Strategy*). W dokumencie agencja zwraca szczególną uwagę na związane ze stosowaniem leku Prolia ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, powikłań skórnych, supresji obrotu kostnego, którego konsekwencją jest osteonekroza kości szczęki (ONJ), występowanie atypowych złamań kości udowej oraz komplikacje w gojeniu się złamań. Podstawą do sformułowania przez FDA komunikatu o zachowaniu specjalnych środków ostrożności w trakcie terapii Prolią były dane kliniczne oraz inne informacje dostarczone przed podmiot odpowiedzialny. Zgodnie z dokumentem REMS dane dotyczące bezpieczeństwa będą aktualizowane po 3 oraz 7 latach od dopuszczenia leku do obrotu (czerwiec 2010 r.).

Na stronie EMA zidentyfikowano raport z weryfikacji zasadności dopuszczenia leku do obrotu (*Public Assessment Report*). Poza danymi pochodzącymi z badań RCT, w raporcie zamieszczono również dodatkowe informacje z zakresu bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z nimi EMA informuje, że w lutym 2010 roku raportowano pojedynczy przypadek martwicy kości szczęki u 83-letniej pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną leczoną denosumabem w ramach fazy przedłużonej badania RCT. Z uwagi na przebieg i charakter powikłania oraz zbieżność raportowanego przypadku ONJ z czasem rozpoczęcia terapii denosumabem EMA uznała, że należy go uznać za najprawdopodobniej związany z leczeniem Prolią. W konsekwencji w swoim stanowisku agencja uznała, że pierwszy przypadek ONJ w trakcie terapii denosumabem potwierdza ryzyko martwicy szczęki przy stosowaniu leku Prolia, nakładając na podmiot odpowiedzialny konieczność umieszczenia właściwych informacji w ChPL. [110]

Dodatkowo na stronie MHRA odnaleziono ostrzeżenia dotyczące przypadków wystąpienia ciężkiej hipokalcemii u pacjentów stosujących denosumab, zarówno w dawce 120 mg, jak i w dawce 60 mg. Trzy z tych przypadków u pacjentów stosujących lek w dawce 120 mg były śmiertelne. Największe ryzyko wystąpienia hipokalcemii dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz chorych poddawanych dializom. [111] Denosumab od 10 lipca 2010 roku znajduje się na listach leków będących pod nadzorem MHRA. [112]

11.2. Specjalne środki ostrożności z ChPL

Dane dotyczące bezpieczeństwa obu produktów leczniczych skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (specjalne środki ostrożności z ChPL) zaprezentowano poniżej (Tabela 57; Tabela 58).

Tabela 57.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ranelinianu strontu

Specjalne ostrzeżenia
<u>Zaburzenie czynności nerek</u>
<ul style="list-style-type: none"> Z powodu braku danych dotyczących wpływu na kości u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek leczonych RS, RS nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Biorąc pod uwagę dobrą praktykę medyczną, należy wykonywać okresowe badania oceniające czynność nerek u pacjentów z przewlekłym zaburzeniem ich czynności. Kontynuację leczenia RS u pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zaburzenie czynności nerek należy rozważać indywidualnie.
<u>Wpływ na układ krwionośny</u>
<ul style="list-style-type: none"> W kontrolowanych placebo badaniach III fazy, leczenie RS było związane ze zwiększeniem występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu roku, włączając zatorowość płucną. Przyczyna tych zmian nie jest znana. RS jest przeciwwskazany u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie i należy go stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem VTE. W przypadku leczenia pacjentów powyżej 80 lat z ryzykiem VTE, należy ponownie ocenić konieczność kontynuowania terapii RS. Stosowanie RS należy przerwać jak najszybciej w przypadku choroby lub stanu prowadzącego do unieruchomienia pacjenta oraz należy podjąć odpowiednie czynności zapobiegawcze. Terapii nie należy ponownie rozpoczynać, aż do czasu ustąpienia tego stanu oraz całkowitego uruchomienia pacjenta. Jeśli wystąpi choroba zakrzepowo-zatorowa, należy przerwać stosowanie RS.
<u>Reakcje skórne</u>
<ul style="list-style-type: none"> Po zastosowaniu RS donoszono o wystąpieniu zagrażających życiu reakcji skórnych (zespołu Stevensa-Johnsona), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i wysypki polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz dokładnym monitorowaniu reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia SJS lub TEN pojawia się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, a ryzyko zespołu DRESS występuje zwykle po około 3-6 tyg. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SJS lub TEN, albo DRESS należy natychmiast przerwać leczenie RS. Najlepsze rezultaty leczenia SJS, TEN lub DRESS otrzymuje się dzięki wcześniejszej diagnozie oraz niezwłocznemu odstawieniu jakiegokolwiek podejrzanego leku. W większości przypadków po odstawieniu RS i rozpoczęciu terapii kortykosteroidami w razie potrzeby, rokowanie odnośnie zespołu DRESS jest pomyślne. Jeśli po zastosowaniu RS u pacjenta wystąpił SJS, TEN lub DRESS, nie wolno ponownie kiedykolwiek rozpoczynać leczenia RS u tego pacjenta. Większą częstość reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki, SJS lub TEN, chociaż wciąż rzadko, zgłaszano u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.
<u>Interakcje w badaniach laboratoryjnych</u>
<ul style="list-style-type: none"> Stront zakłóca kolorymetryczne metody pomiaru stężenia wapnia we krwi i w moczu. Dlatego też w praktyce medycznej powinno się u tych pacjentów stosować spektrometrię emisji atomowej z indukcyjnie sprzężoną plazmą lub spektrometrię absorpcji atomowej w celu zapewnienia precyzyjnej oceny stężenia wapnia we krwi i w moczu
<u>Substancje pomocnicze</u>
<ul style="list-style-type: none"> Protelos jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób chorych na fenyloketonurię.

Tabela 58.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania denosumabu

Specjalne ostrzeżenia
<u>Suplementacja wapnia i witaminy D</u>
<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.
<u>Zaburzenie czynności nerek</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii
<u>Zakażenia skórne</u>
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów otrzymujących DENO mogą wystąpić zakażenia skórne (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji. Należy doradzić pacjentom, by jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej.
<u>Martwica kości szczęki</u>
<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów leczonych DENO lub bisfosfonianami, inną grupą leków przeciwresorpcyjnych, odnotowano występowanie martwicy kości szczęki. Większość przypadków dotyczyła pacjentów z rakiem; jednak w niektórych przypadkach martwica kości szczęki wystąpiła u pacjentów z osteoporozą. Odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy z powodu osteoporozy. Podczas leczenia DENO należy dbać o dobrą higienę jamy ustnej. U pacjentów, u których w trakcie leczenia DENO wystąpiła ONJ, zabiegi chirurgii szczękowej mogą zaostrzyć ten stan. Jeśli podczas terapii DENO wystąpi ONJ, należy ocenić stan kliniczny pacjenta i zastosować indywidualne podejście do leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.
<u>Substancje pomocnicze</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni stosować produktu leczniczego Prolia • Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 60 mg tzn., że zasadniczo jest „wolny od zawartości sodu”.

12. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 10 opracowań wtórnych (10 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy, dedykowanych ocenianym interwencjom stosowanym w terapii kobiet z osteoporozą postmenopauzalną:

- RS vs PLC,
- DENO vs PLC,
- DENO vs ALN,
- RS vs DENO (porównanie pośrednie).

Do analizy nie włączano przeglądów niesystematycznych, analiz kosztów i ekonomicznych ani analiz wpływu na budżet.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, analizowanych punktów końcowych, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych zaprezentowano zbiorczo w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Interwencja/ komparator	Metodyka	Liczba włączonych badań (liczba pacjentów)	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
O'Donnell 2006 [113]	RS/PLC	<p>Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT \geq 1 rok</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (2005)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	4 RCT (7253)	Złamania kręgosłupowe i pozakręgosłupowe i kliniczne, BMD, QoL, AE	<p>Zaobserwowano, że ranelinian strontu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kręgosłupowych, klinicznych, pozakręgosłupowych (w tym poważnych) oraz złamań szyjki kości udowej w populacji o podwyższonym ryzyku złamań^a. Stwierdzono także, że ranelinian znacząco statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia biegunki.</p> <p>Nie wykazano istotnych pod względem statystycznym różnic pomiędzy RS a PLC odnośnie występowania zgonów, przerwania leczenia (w tym z powodu AE), SAE oraz zapalenia błony śluzowej żołądka.</p>
Stevenson 2007 [114]	RS/PLC	<p>Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, CDSR, HEED, NEAT, NHS DARE, NHS EED, NHS HTA, PREMEDIINE, Pubmed, Science Citation Index, TRIP (2005)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	3 RCT (7093)	Zgony, złamania kręgosłupowe i pozakręgosłupowe, AE, QoL	<p>Wykazano, że ranelinian strontu względem placebo w sposób istotny statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka złamań kręgosłupowych i pozakręgosłupowych. Zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nudności, biegunki (w tym prowadzącej do przerwania leczenia) oraz luznego stolca i alergicznego zapalenia skóry. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami względem zgonów, nudności prowadzących do przerwania leczenia, zapalenia skóry, wysypki, ciężkiego obrzęku płuc (w tym prowadzącego do zgonu).</p>

Autor	Interwencja/ komparator	Metodyka	Liczba włączonych badań (liczba pacjentów)	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Anastasiakis 2009 ^b [115]	DENO/PLC DENO/ALN	<p>Populacja docelowa: Kobiety z niską masą kostną lub osteoporozą</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (2009)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa/Ilościowa (3 RCT)</p>	8 RCT ^b (10077)	Zgony, złamania kliniczne, AE	Stwierdzono, że denosumab w porównaniu z placebo znacząco statystycznie wpływa na występowanie ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich infekcji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RS a PLC w odniesieniu do zgonów, złamań klinicznych, wycofania z badania z powodu AE oraz ryzyka wystąpienia nowotworów.
Von Keyserlingk 2011 ^b [116]	DENO/PLC	<p>Populacja docelowa: Kobiety z niską masą kostną lub osteoporozą</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (2010)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	3 RCT ^b (8612)	Złamania, SAE, wycofanie z badania z powodu AE	Stwierdzono, że denosumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania SAE, ciężkich infekcji oraz nowotworów.
Bolland 2010 [22]	RS / DEN / ZOL / RIS / PL C	<p>Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT > 12 miesięcy</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, CENTRAL (2008)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p>	10 RCT (39549)	Śmiertelność	Stwierdzono istotny statystycznie wpływ analizowanych interwencji względem zmniejszenia ryzyka zgonów.

Autor	Interwencja/ komparator	Metodyka	Liczba włączonych badań (liczba pacjentów)	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Bridgeman 2011 [117]	DENO/PLC DENO/ALN	<p>Populacja docelowa: Kobiety z niską masą kostną lub osteoporozą</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, przeglądy, opis przypadku</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, MEDLINE In Process, Non-Indexed Citations databases, Clinical trials (2011)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	3 RCT 2 fazy 4 RCT 3 fazy (bd)	Złamania kręgosłupa, markery obrotu kostnego, BMD, bezpieczeństwo.	Stwierdzono, że denosumab w porównaniu z placebo oraz kwasem alendronowym istotnie zwiększa BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie biodra, jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań kręgosłupowych.
Hopkins 2011 [118]	DENO/PLC RS/PLC ^c	<p>Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, Cochrane Database for Systematic Reviews, Evidence Based Reviews-American College of Physicians Journal, NHS DARE, CINAHL (2010)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	3 RCT ^c (bd)	Złamania kręgosłupa, pozakręgosłupowe, złamania biodra i kości nadgarstka.	Stwierdzono, że denosumab z wysokim prawdopodobieństwem jest lekiem o wysokiej efektywności w zapobieganiu złamaniom kręgosłupowym i pozakręgosłupowym.

Autor	Interwencja/ komparator	Metodyka	Liczba włączonych badań (liczba pacjentów)	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Cooper 2012 [119]	DENO/PLC, RS/PLC ^a	Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT > 3 lat	3 RCT ^b (10782)	Złamania kręgowce i pozakręgowce, BMD, bezpieczeństwo.	Wykazano, że ranelinian strontu względem placebo w sposób istotny statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych. W populacji 10-letniej skumulowana częstość złamań kręgowych i pozakręgowych jest podobna do skumulowanej częstości złamań w horyzoncie 5-letnim. Częstość złamań jest istotnie wyższa w dobranej pod względem wartości FRAX grupy placebo niż w populacji 10-letniej. Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa dla ranelinianu strontu jest dobry zarówno w 5- jak i 10-letnim okresie obserwacji. Stwierdzono, że denosumab zwiększa istotnie BMD w populacji 5-letniej. Jednocześnie wykazano, że roczna częstość złamań w populacji 5-letniej jest podobna lub niższa do częstości obserwowanej w grupie placebo w 3-letnim badaniu. Nie wykazano zmiany profilu bezpieczeństwa denosumabu w horyzoncie 5- i 6-letnim.
Freemantle 2012 [120]	DENO/PLC, SR/PLC ^c	Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT z okresem obserwacji ≥ 12 miesięcy	bd	Złamania kręgowce, złamania pozakręgowce, złamania kliniczne, złamania biodra i nadgarstka.	Zarówno ranelinian strontu, jak i denosumab w porównaniu z placebo istotnie zmniejszają ryzyko powstawania złamań. W porównaniu pośrednim stwierdzono, że denosumab w porównaniu z ranelinianem strontu wykazuje istotną statystycznie wyższą skuteczność w zapobieganiu powstawaniu nowych złamań kręgowych.
CADTH 2012 [121]	DENO/PLC ^d	Populacja docelowa: Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną Metodyka badań włączonych do przeglądu: DB RCT	1 RCT ^d (7393)	Złamania kręgowce i pozakręgowce, złamania w obrębie biodra, QoL, BMD, hospitalizacje, śmiertelność, AE, SAE, wycofanie z badania, wycofanie z badania z powodu AE.	Stwierdzono, że denosumab w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych oraz w istotny statystycznie sposób zwiększa BMD.

a) wiek ≥74 lat i wskaźnik T ≤-3 dla szyjki kości udowej; b) nie uwzględniono wyników badania oceniającego DENO u kobiet z nowotworem gruczołu piersiowego i niską masą kostną; c) do niniejszej analizy włączono jedynie wyniki dotyczące denosumabu i ranelinianu strontu; d) do niniejszej analizy włączono jedynie wyniki dotyczące denosumabu.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy klinicznej dla RS vs DENO

Porównanie efektywności klinicznej RS z DENO w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną wymagało wnioskowania pośredniego na podstawie badań o wspólnej grupie referencyjnej, które z uwagi na wykrytą heterogeniczność badań włączonych do przeglądu przeprowadzono bez dostosowania (*naive indirect comparison*). Wyniki analizy klinicznej dla badań porównujących oceniane interwencje względem PLC wskazują, że oba leki należą do interwencji o udowodnionej skuteczności, których stosowanie pozwala istotnie statystycznie zredukować ryzyko złamań osteoporotycznych, w tym złamań kręgowych (klinicznych, nowych oraz wielokrotnych), pozakręgowych oraz szyjki kości udowej. W odniesieniu do wszystkich wymienionych klinicznie istotnych punktów końcowych RS cechował się większą niż DENO siłą interwencji wyrażoną parametrami NNT (Tabela 60). Oba leki wykazywały istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie prewencji złamań szyjki kości udowej w podgrupach o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamań. Porównanie pośrednie metodą Büchera przeprowadzone w oparciu o dane *post-hoc* dla tych subpopulacji wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi lekami, przy czym interpretując uzyskany wynik na uwadze należy mieć ograniczenia związane z brakiem kompleksowej oceny homogeniczności oraz charakter danych (analiza *post-hoc*). Oba leki przyczyniały się do znaczącego statystycznie przyrostu gęstości mineralnej kości. Spośród ocenianych interwencji jedynie RS pozwalał osiągnąć istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z PLC zarówno w odniesieniu do ogólnego samopoczucia, jak również w sferze emocjonalnej i funkcjonowania fizycznego. Analiza ryzyka działań niepożądanych wskazała, że oba leki cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, nie zwiększając ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. W obu przypadkach raportowano wpływ na funkcje ze strony przewodu pokarmowego oraz powikłania skórne.

Porównanie RS z DENO przez grupę PLC możliwe było jedynie dla populacji wcześniej nieleczonej BIS. Dane dotyczące skuteczności obu leków w populacji pacjentek leczonych wcześniej bisfosfonianami są ograniczone do pojedynczych badań, ukierunkowanych wyłącznie na wykazanie skuteczności odnośnie zastępczych punktów końcowych, dlatego też wnioskowanie o względnej efektywności porównywanych leków na ich podstawie nie było możliwe. Wyniki badania dla RS porównywanego z ALN w populacji mieszanej pod względem uprzedniej terapii BIS wykazały, że oba leki w równym stopniu przyczyniały się do poprawy wskaźnika BMD.

Efektywność długoterminowa i rzeczywista

Dane z faz przedłużonych wskazują, że korzyści terapeutyczne ze stosowania RS obserwowane w badaniach RCT utrzymują się w czasie. W trakcie 10-letniego okresu obserwacji ryzyko złamań utrzymywało się na zbliżonym poziomie, przy wzroście gęstości mineralnej kości i jednocześnie

akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ocena efektywności leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziła, że RS pozwala osiągnąć redukcję częstości złamań, zredukować stopień odczuwania bólu oraz poprawia jakość życia.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, że terapii RS mogą towarzyszyć incydenty zakrzepowo-zatorowe (VTE) oraz reakcje nadwrażliwości, z kolei DENO związany jest z podwyższonym ryzykiem ciężkich infekcji, powikłań skórnych oraz supresji obrotu kostnego, w tym ONJ. W obu przypadkach zdarzenia te mają charakter rzadki.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na dobry stosunek korzyści do ryzyka w trakcie terapii RS (Rysunek 8).

Tabela 60.
Podsumowanie wyników odnoszących się do klinicznie istotnych punktów końcowych ze wskazaniem na siłę interwencji dla każdego leku

Punkt końcowy	Populacja	RS vs PLC		DENO vs PLC	
		RR [95%CI]	NNT [95%]	RR [95%CI]	NNT [95%]
Nowe złamania kręgowe	Mieszana	IS	18 [13; 29]	IS	21 [18; 26]
	Ze złamaniami	IS	11 [8; 17]	x	x
Kliniczne złamania kręgowe	Mieszana	x	x	IS	63 [47; 94]
	Ze złamaniami	IS	17 [11; 40]	x	x
Wielokrotne złamania kręgowe	Mieszana	x	x	IS	103 [69; 201]
	Ze złamaniami	IS	30 [17; 164]	x	x
Złamania pozakręgowe	Mieszana	IS	57 [29; 1065]	IS	72 [40; 351]
	Ze złamaniami	NS	NS	x	x
Złamania szyjki kości udowej	Mieszana ^a	IS	47 [25; 574]	IS	47 [26; 248]

a) O podwyższonym ryzyku złamań kości szyjki udowej.

Rysunek 8.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej. Stosunek korzyści do ryzyka w trakcie terapii RS



14. DYSKUSJA

Zgodnie z wcześniejszymi sugestiami Rady Konsultacyjnej AOTM wskazującymi, że finansowanie RS w prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie ze środków publicznych mogłoby zostać rozważone w populacji po niepowodzeniu bisfosfonianów, wybór komparatora został zawężony do technologii rekomendowanych przez wytyczne w tym wskazaniu. Spośród nich tylko denosumab jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w populacji pacjentek po 65 roku życia ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [70]

W wyniku systematycznego przeglądu baz informacji medycznej stwierdzono, że dane dotyczące skuteczności leków przeciwosteoporotycznych zalecanych po wcześniejszej terapii bisfosfonianami są nieliczne i ograniczone do badań krótkoterminowych, ukierunkowanych na ocenę BMD. W heterogenicznej populacji obejmującej pacjentki nieleczone, jak również po wcześniejszym leczeniu przeciwosteoporotycznym, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranelinianem strontu a kwasem alendronowym odnośnie BMD. [122] Z kolei denosumab stosowany po niepowodzeniu bisfosfonianów w 12-miesięcznym okresie obserwacji przyczyniał się do istotnie statystycznie większego przyrostu BMD niż kwas alendronowy, przy braku różnic pomiędzy interwencjami odnośnie ryzyka złamań. Niemniej jednak w populacji badania STAND połowa pacjentek miała już wcześniej złamania, co może wskazywać, że leczenie kwasem alendronowym nie było skuteczne, a zatem pacjentki w ramieniu kontrolnym kontynuowały nieskuteczną terapię. [101]

Wnioskowanie o skuteczności terapii na podstawie BMD ma charakter pośredni, a co za tym idzie związane jest z większym ryzykiem błędu niż wnioskowanie bezpośrednio na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak złamania.

Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano, że zarówno ranelinian strontu, jak również denosumab są lekami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do redukcji ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych w I linii leczenia osteoporozy. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ranelinian strontu z denosumabem, a porównanie pośrednie z dostosowaniem przez grupę referencyjną nie było możliwe z uwagi na różnice w charakterystyce wyjściowej populacji. Ryzyko zgonu oraz ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych było wyższe w badaniach dla ranelinianu strontu niż w badaniach dla denosumabu, co sugeruje, że pacjentki uczestniczące w badaniach dla ranelinianu strontu były bardziej obciążone. W tej sytuacji wnioskowanie na temat względnej skuteczności obydwu leków możliwe jest jedynie w sposób pośredni, w oparciu o zestawienie wyników pochodzących z badań porównujących każdy z leków względem placebo (porównanie pośrednie bez dostosowania; *naive indirect comparison*). W odnalezionych badaniach wszystkie pacjentki - zarówno w ramieniu badanym, jak i kontrolnym - otrzymywały suplementację

wapnia i witaminy D, zatem zarówno ranelinian strontu, jak i denosumab porównane zostały do najlepszej terapii podtrzymującej (*Best Supportive Care*, BSC).

Wyniki dotyczące ranelinianu strontu raportowano w okresie od 12 do 60 miesięcy, przy czym istotną statystycznie przewagę odnośnie złamań kręgowych obserwowano począwszy od 36. miesiąca, a w badaniu SOTI nawet już od 12. miesiąca. Siłę interwencji ranelinianu strontu mierzona wartością NNT dla nowych złamań kręgowych należy ocenić jako stosunkowo wysoką w populacji ze złamaniami (NNT od 9 do 12 po 3 latach). W populacji mieszanej ranelinian strontu charakteryzował się umiarkowaną siłą interwencji (NNT=16 po 3 latach i NNT=25 po 5 latach), natomiast denosumab podawany przez 3 lata prowadził do uzyskania nieco gorszych wyników (NNT=21). Dla klinicznie istotnych złamań kręgowych siła interwencji ranelinianu strontu znacznie przewyższała siłę interwencji denosumabu. W przypadku złamań pozakręgowych uzyskiwane wartości NNT były porównywalne dla obu ocenianych interwencji.

W analizie klinicznej uwzględniono dane *post-hoc* z badania TROPOS, odnoszące się do ryzyka złamań kości szyjki udowej w podgrupie pacjentek o podwyższonym ryzyku tego typu złamań (≥ 74 lata oraz z BMD T-score w obrębie szyjki kości udowej ≤ -3 SD). Uzyskane dane wskazują, że ranelinian strontu w porównaniu z placebo w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań w obrębie szyjki kości udowej po 36 miesiącach obserwacji w tej grupie chorych. W badaniach dotyczących denosumabu również odnotowano znamienne statystycznie przewagę nad placebo względem tego rodzaju złamań w populacji z wyjściowo większym ryzykiem złamań. Dla tej podgrupy w analizie wykonano porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Pomimo wskazanych w analizie ograniczeń takiego podejścia, wynikających zarówno z charakteru zbierania danych (analiza *post-hoc*), jak również braku możliwości przeprowadzenia kompleksowej oceny homogeniczności (brak danych dotyczących charakterystyk wyjściowych subpopulacji z badania FREEDOM), wyniki tego porównania stanowią jedyne źródło informacji pozwalających na oszacowanie potencjalnych względnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Jednocześnie analiza bezwzględnego ryzyka złamań w grupie kontrolnej wskazała, że różnice pomiędzy badaniami wchodzącymi do porównania pośredniego nie są w tym przypadku znaczne (6% w badaniu dla RS oraz 4% w badaniu dla DENO), tak jak raportowano to dla populacji łącznych badań RCT. Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami, jednakże barierą do szerokiego wnioskowania o porównywalnym profilu skuteczności obu leków, jest w tym przypadku dostępność danych dla wyłącznie jednego punktu końcowego (złamanie kości szyjki udowej). Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że złamanie bliższego końca szyjki kości udowej prowadzą do najpoważniejszych konsekwencji, zarówno zdrowotnych, jak i społecznych. [8] Istotnym w przypadku wspomnianych danych *post-hoc* zdaje się fakt, że Europejska Agencja ds. Leków uznała przedstawione przez producenta leku dane za wiarygodne i w pełni wystarczające do zarejestrowania ranelinianu strontu w prewencji złamań kości szyjki udowej.

Należy również nadmienić, że dla ranelinianu strontu dostępne są długoterminowe, sięgające 8 - i 10 - letniego okresu obserwacji dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii, w

odróżnieniu od denosumabu, którego wyniki dotyczą 6-letniego horyzontu czasowego. Wyniki faz *extension* wskazują, iż skumulowana częstość nowych złamań w 10-letniej populacji od 5 do 10 roku była podobna do skumulowanej częstości od 1 do 5 roku. Po 10 latach leczenia ranelinianem strontu częstość złamań i BMD utrzymywały się na stałym poziomie mimo starzenia się i występowania złamań w populacji. Obserwowano także istotnie niższą częstość złamań w porównaniu z dobraną pod względem wartości FRAX populacją placebo. Wyniki badania wskazują na podtrzymanie skuteczności przeciwzłamaniowej ranelinianu strontu po 10 latach leczenia przy dobrej tolerancji leku. [102, 119, 123] Ostatnie doniesienia wskazują, że ranelinian strontu może być z powodzeniem stosowany u pacjentów ze zwyrodnieniem stawu kolanowego. Wyniki 3-letniego badania RCT przeprowadzonego na populacji 1638 pacjentów z tym zdarzeniem wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie progresji zwyrodnienia, zmniejszenie bólu oraz poprawę sprawności fizycznej w grupie ranelinianu strontu względem placebo. [124]

Korzystny wpływ ranelinianu strontu na redukcję ryzyka złamań odległych był badany wyłącznie u pacjentów niestosujących wcześniej bisfosfonianów, dlatego za istotne uznano pytanie o skuteczność leku w populacji leczonej uprzednio bisfosfonianami. W badaniu Middleton 2011 oceniano wpływ ranelinianu na zmianę wartości BMD u kobiet leczonych długotrwale bisfosfonianami w porównaniu z pacjentkami dotychczas niestosującymi tych leków. W grupie nieleczonej bisfosfonianami poprawę BMD (w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz szyjki kości udowej) względem wartości wyjściowych odnotowano po 6 miesiącach stosowania ranelinianu strontu, a korzystny trend wzrostowy utrzymywał się przez cały 24-miesięczny okres obserwacji. W grupie leczonej uprzednio bisfosfonianami istotny statystycznie wzrost BMD względem wartości początkowych odnotowano po 12 miesiącach terapii. [125, 126] Opóźnienie przyrostu BMD, obserwowane w trakcie leczenia ranelinianem strontu u pacjentek stosujących uprzednio bisfosfoniany ma prawdopodobnie związek z mechanizmem działania tych leków. Bisfosfoniany należą do leków indukujących supresję obrotu kostnego, co powoduje zahamowanie procesów kościotworzenia. Udowodniono, że zahamowanie procesów kościotworzenia utrzymuje się nawet kilka lat po zaprzestaniu leczenia, podczas gdy mechanizm działania ranelinianu strontu związany jest z przebudową kości, a dokładniej ze stymulacją tworzenia zarówno struktury beleczkowatej, jak i korowej. Dzięki temu zwiększa się masa kości, ale nie dochodzi do nadmiernej ich mineralizacji. [118]

Na szczególną uwagę zasługuje również mechanizm działania ranelinianu strontu, który jest jedynym lekiem o mieszanym mechanizmie działania, gdyż jednocześnie przyspiesza procesy kościotwórcze poprzez wzmacnianie różnicowania prekursorów osteoblastów i produkcję kolagenu, jak i spowalnia resorpcję kości poprzez hamowanie podziałów i funkcjonowania osteoklastów. W ten sposób przywraca równowagę obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. W badaniach histomorfometrycznych obserwowano przyrost ilości i grubości beleczek kostnych, zwiększenie gęstości kości korowej i zwiększenie procentowej objętości tkanki kostnej, co prowadziło do poprawy jej wytrzymałości (większe obciążenie niszczące i mniejsze naprężenie kości korowej). W dwóch badaniach, w których ranelinian porównywano z kwasem alendronowym, wyniki uzyskiwane w grupie

ranelinianu były istotnie statystycznie korzystniejsze. W grupie pacjentek przyjmujących ranelinian strontu obserwowano poprawę parametrów mikrostruktury kostnej: wzrost grubości warstwy korowej w odróżnieniu od kwasu alendronowego oraz wzrost stężenia markera kościotworzenia i spadek stężenia markera resorpcji kości (w grupie kwasu alendronowego stężenie obu markerów obrotu kostnego uległo zmniejszeniu), co potwierdza podwójny mechanizm działania ranelinianu strontu. [29–32]

Randomizowane badania kliniczne dla ranelinianu strontu przeprowadzono na łącznej próbie liczącej ponad 7000 pacjentek, w stosunkowo długim okresie obserwacji sięgającym 5 lat. Wydaje się, że był to okres wystarczający do wykazania zarówno odległych korzyści, jak również bezpieczeństwa terapii. Dane dla komparatorów z badań randomizowanych dotyczą populacji zbliżonych pod względem liczebności próby, ale w nieco krótszym okresie obserwacji (3 lata). Dane dla badań oceniających ranelinian w warunkach rutynowej praktyki potwierdziły, że należy on do opcji skutecznych, zapewniających redukcję częstości złamań, zmniejszenie stopnia odczuwania bólu oraz poprawę jakości życia. Pośrednich danych na temat zależności pomiędzy efektywnością eksperymentalną a rzeczywistą dostarczają również wyniki badania Middleton 2011, w którym odnotowano, że stosowanie ranelinianu strontu przez 12 miesięcy u pacjentek nieleczonych uprzednio bisfosfonianami pozwalało uzyskać poprawę BMD, zbliżoną do tej jaką dało stosowanie ranelinianu strontu w populacji badania SOTI. [70, 117, 118]

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ranelinianu strontu oraz denosumabu w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną są zgodne z wynikami prezentowanymi w większości odnalezionych opracowań wtórnych, w których uwzględniono wyniki najbardziej aktualnych badań. Podobnie jak w niniejszej analizie przewagę względem placebo w odniesieniu do złamań oraz zwiększenia BMD wykazano zarówno dla ranelinianu strontu [119], jak i dla denosumabu [116, 119, 121]. W niniejszej analizie nie wykazano natomiast znamiennego statystycznie wpływu ocenianych preparatów na zmniejszenie śmiertelności. Bolland i wsp. ocenili ryzyko zgonu u pacjentek stosujących preparaty o udowodnionej skuteczności w leczeniu osteoporozy, do których zaliczono ranelinian strontu, kwas rizedronowy, kwas zoledronowy i denosumab. Kumulacja ilościowa wyników 8 badań RCT wskazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu względem placebo (RR = 0,89 [0,81; 0,99]; p = 0,036). [22] Przeprowadzona przez Anastasilakis i wsp. kumulacja ilościowej wyników 3 badań porównujących denosumab z placebo wykazała brak znamiennej statystycznie przewagi denosumabu nad placebo w odniesieniu do złamań klinicznych, przy istotnie statystycznie większym ryzyku ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich infekcji. Wyników tej analizy nie można jednakże uznać za wiarygodne w świetle aktualnych dowodów naukowych, gdyż nie uwzględniono w niej największego badania dla denosumabu (FREEDOM), którego wyniki ukazały się po publikacji opracowania Anastasilakis 2009, włączono natomiast 2 prace obejmujące pacjentki z osteoporozą i niską masą kostną oraz jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentek z rakiem piersi leczonych inhibitorami aromatazy, w którym denosumab podawano w prewencji zmniejszenia masy kostnej. [127]

W opracowaniu Freemantle 2012 [120] przeprowadzono porównanie pośrednie leków stosowanych w osteoporozie. Uzyskane wyniki wskazywały na przewagę denosumabu nad ranelinianem strontu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złamań kręgowych (RR = 0,45 [0,29; 0,68]), jednakże należy zwrócić uwagę, że wiarygodność porównania pośredniego przeprowadzonego na tak heterogenicznej populacji jest mocno ograniczona. Dla denosumabu uwzględniono tylko jedno badanie (FREEDOM), którego populacja była mniej obciążona niż populacja w badaniach dotyczących ranelinianu strontu. Dodatkowo porównanie pośrednie przeprowadzono wyłącznie dla parametrów względnych (RRR, *Relative Risk Reduction*), co dodatkowo wpływa na przeszacowanie wyników uzyskanych w populacji o mniejszym wyjściowym ryzyku złamań. Badania włączone do porównania pośredniego różniły się ponadto okresem obserwacji. Dla ranelinianu strontu uwzględniono wyniki 3-letniego badania SOTI oraz 5-letniego badania TROPOS, podczas gdy dla pracy FREEDOM dostępne są wyłącznie wyniki dla 3-letniego okresu obserwacji [87].

Profil bezpieczeństwa ranelinianu strontu oceniano zarówno na podstawie wyników randomizowanych prób klinicznych, jak również długoletnich obserwacji prowadzonych w okresie porejestracyjnym. Denosumab jest lekiem, którego obecność na rynku w ocenianym wskazaniu jest najkrótsza (rejestracja w 2010 r.) i z tego względu dane dotyczące bezpieczeństwa tego leku są najbardziej ograniczone. Doniesienia z fazy przedłużonej badania randomizowanego, pochodzące z 5-letniego okresu obserwacji (dane cząstkowe), wskazują że profil bezpieczeństwa tego leku utrzymuje się na poziomie zbliżonym do obserwowanego na etapie badań randomizowanych. Zaobserwowano jednak cztery przypadki martwicy kości szczęki oraz jeden ciężki przypadek infekcji skórnej. [103]

W badaniach RCT wykazano, że ranelinian strontu zwiększa ryzyko biegunki oraz nudności, a także dolegliwości skórnych (zapalenie skóry, egzema). Należy jednak zaznaczyć, iż działania ze strony układu pokarmowego występowały głównie w pierwszych dniach od rozpoczęcia leczenia i miały charakter przejściowy. Dane długookresowe, sięgające 10-letniego horyzontu czasowego, wskazują że profil bezpieczeństwa ranelinianu strontu jest porównywalny do tego obserwowanego w reżimie badań randomizowanych i można go uznać za akceptowalny. [102, 123] Na podstawie danych zgromadzonych przez EMA w ramach ciągłego monitorowania bezpieczeństwa ustalono, że ranelinian strontu może prowadzić również do rzadkich, ale groźnych reakcji alergicznych, takich jak syndrom DRESS czy zespół Stevensa-Johnsona. [128] W analizie przeprowadzonej przez Breart i wsp. w 2010 roku nie potwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zakrzepicy żył głębokich u pacjentów leczonych ranelinianem strontu w porównaniu z grupą kobiet z rozpoznaną osteoporozą, które nie otrzymywały aktywnego leczenia. [129] Późniejsze dane pochodzące z badań post-marketingowych wskazują jednak na wzrost ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet leczonych ranelinianem strontu. Spośród 199 zdarzeń o charakterze ciężkim obserwowanych w ramach badania Jonville-Bera 2011, blisko połowa dotyczyła wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. [130] Z tego też powodu EMA nie rekomenduje stosowania ranelinianu strontu przez pacjentki trwale lub czasowo unieruchomione, a także przez pacjentki z żylną chorobą zakrzepową w wywiadzie. [68]

W ramach badań randomizowanych wykazano, że denosumab w porównaniu z placebo zwiększał ryzyko wystąpienia egzemy oraz infekcji, [94] przy czym późniejsza analiza przeprowadzona przez EMA nie potwierdziła zwiększonego ryzyka infekcji u osób otrzymujących denosumab. [110] U pacjentów stosujących denosumab (zarówno w osteoporozie, jak i w przerzutach nowotworowych do kości) obserwowano natomiast przypadki wystąpienia ciężkiej hipokalcemii, włączając w to 3 zgony spowodowane hipokalcemią. [111] Największe ryzyko wystąpienia hipokalcemii dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz chorych poddawanych dializom, dlatego zaleca się u nich kontrolę poziomu wapnia we krwi. [69] Na stronie FDA znaleziono ostrzeżenie dotyczące stosowania denosumabu i związanych z nim takich działań niepożądanych jak poważne infekcje, reakcje dermatologiczne czy nadmierne hamowanie obrotu kostnego, które może skutkować wystąpieniem martwicy kości szczęki oraz utrudnionym zrastaniem złamań kości. [131]

Podsumowując, ranelinian strontu, podobnie jak denosumab, jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka złamań zarówno u pacjentek z obecnością jak i brakiem wcześniejszych złamań. Dowody na skuteczność ocenianych leków w populacji po niepowodzeniu bisfosfonianów są ograniczone i w dużej mierze opierają się na założeniu, że efekty terapii będą zbliżone do efektów uzyskanych w populacji nieleczonej uprzednio bisfosfonianami.

15. OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy, biorąc pod uwagę jej cel, jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośredniego porównujących efekty zdrowotne uzyskane podczas terapii ranelinianem strontu z denosumabem w populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, tj. we wtórnej prewencji złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów. Należy jednak podkreślić, że dowody na skuteczność terapii opcjonalnej w II linii również są ograniczone i odnoszą się jedynie do wpływu na surogaty, czyli zastępcze punkty końcowe.

Do pozostałych ograniczeń związanych z jakością i dostępnością dowodów naukowych należy zaliczyć:

1. Brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ze sobą RS z DENO również w populacji wcześniej nieleczonej bisfosfonianami, z czym wiązała się konieczność wnioskowania pośredniego o względnej efektywności leków przez wspólną grupę referencyjną PLC.
2. Ocena homogeniczności badań wykazała, że pomimo dostępności prac raportujących zbieżne punkty końcowe, w większości przypadków identyfikowano różnice w okresach obserwacji pozwalających na statystyczną estymację różnic pomiędzy interwencjami. Dalsza analiza jednorodności uwzględnionych w analizie badań wskazała również na rozbieżność w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji manifestujących się różnym wyjściowym obciążeniem chorobą (różny wiek, % pacjentów ze złamaniami, wyjściowy BMD). Z tego względu wnioskowanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera na populacjach łącznych badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej uznano za niezasadne.
3. W toku systematycznego przeszukania zidentyfikowano również dane pochodzące z analiz *post-hoc*, wśród których wyodrębniono subpopulacje o wyjściowo zwiększonym ryzyku złamań. Dane takie dostępne były zarówno w pracy dla RS - TROPOS, jak również dla DENO – FREEDOM. W obu przypadkach kryteria definiujące podgrupy były stosunkowo zbieżne różniąc się w nieznaczny stopniu w zakresie wyjściowego BMD (odpowiednio $\leq -3,0$ oraz $\leq -2,5$). Zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego w obrębie tej podgrupy pacjentów, aczkolwiek zidentyfikowano kilka ograniczeń takiego podejścia. Zaobserwowano, że ryzyko bezwzględne w grupie kontrolnej badania dla RS jest nieco wyższe niż w grupie dla DENO (6% vs 4%), przy czym nie były to różnice znaczne. Największym ograniczeniem był natomiast brak danych dla charakterystyk wyjściowych subpopulacji z badania FREEDOMS w wyniku czego przeprowadzenie pełnej oceny homogeniczności porównywanych populacji nie było możliwe (średni wiek, % pacjentów ze złamaniami).

4. Dane z porównania pośredniego dostępne były wyłącznie dla jednego punktu końcowego (złamania szyjki kości udowej) ograniczając możliwość wnioskowania o generalnym braku różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.
5. W części badań (SOTI, STARTOS, STAND, McClung 2006, Seeman 2010), kryteria kwalifikacji do badań zakładały możliwość udziału pacjentek z wyjściowym T-score wyższym niż -2,5. W dwóch badaniach (SOTI oraz STRATOS) u 100% uczestniczek stwierdzono wcześniejsze złamania przed rekrutacją, co potwierdza, że wszystkie chore miały osteoporozę pomenopauzalną. W przypadku pozostałych prac określenie dokładnego odsetka chorych z osteoporozą pomenopauzalną nie było możliwe w oparciu o dane prezentowane w publikacji.
6. Prawdopodobne ryzyko błędu raportowania odnośnie drugorzędowych punktów końcowych w badaniach dla ranelinianu strontu (SOTI, TROPOS). W pierwszym z nich głównym punktem końcowym były złamania kręgosłowe, natomiast w drugim badaniu – złamania pozakręgosłowe. W każdym z tych badań raportowano również dane na temat pozostałych rodzajów złamań, jednakże sami autorzy prac zaznaczają, iż zasady ich raportowania nie były jasno sprecyzowane, co może wiązać się z błędem niedoszacowania.
7. Część danych dotyczących porównania ranelinianu strontu (np. wyniki dotyczące zgonów) została zaczerpnięta z przeglądu systematycznego O'Donnell 2006.
8. Głównym celem prób klinicznych Liu 2009, Hwang 2008 oraz STRATOS, Seeman 2010, McClung 2006 oraz Nakamura 2012 była ocena zmian gęstości mineralnej kości. W tego typu badaniach dane dotyczące wystąpienia złamań oceniane są głównie w ramach analizy bezpieczeństwa, a sposób ich raportowania może wiązać się z ryzykiem błędu raportowania. W badaniu STAND złamania raportowano jako wystąpienie działań niepożądanych, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędu niedoszacowania.
9. W badaniu FREEDOM pomiaru BMD dokonano tylko u części pacjentek (przy czym nie podano kryteriów doboru podgrupy), dlatego też wyniki dla niniejszego punktu końcowego są wynikami o niższej wiarygodności.
10. Trzy badania (dwa dla porównania ranelinianu strontu z placebo oraz jedno porównujące denosumab z placebo) przeprowadzono w populacji azjatyckiej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.
11. Różnorodność w zakresie sposobu definiowania złamań pomiędzy badaniami, co jednak nie miało istotnego wpływu na wnioskowanie, gdyż nie przeprowadzono porównania pośredniego dla w sposób ilościowy za wyjątkiem złamań szyjki kości udowej, co do których nie stwierdzono różnic w definicji.
12. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i wartości p lub błędu standardowego, na podstawie których obliczono wartość odchylenia standardowego. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p / błędu standardowego i średniej związane jest z ryzykiem błędu oszacowania, tym niemniej dotyczy to punktów końcowych ciągłych (np. BMD), które mają

charakter surogatów, i co za tym idzie w niewielkim stopniu wpływają na wnioski końcowe z analizy.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Protelos.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
2. AOTM. Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_46_12_2008_ranelinian_strontu_Protelos.pdf.
3. Tlustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczna kości Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
4. Lorenc R, Gluszko P, Karczmarewicz E. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. *Medycyna Praktyczna*. 2011; (1):1–40.
5. Przedlacki J., Rell-Bakalarska M. *Osteoporoza wtórna osób dorosłych*. Warszawa 2007.
6. Synenkyy O., Synenka M., Chopyak V., et al. Osteoporoza w praktyce lekarza reumatologa. *Reumatologia*. 2009; 47(6):360–363.
7. Kanis. Assessment of osteoporosis at the primary health care level WHO Technical Report, University of Sheffield, UK: 66.
8. Czerwiński E, Boczoń K, Kumorek A. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; XXV(3):206–12.
9. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359(9319):1761–1767.
10. Czerwinski E, Borowy P. Wytyczne dotyczące profilaktyki osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania upadkom. Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne.
11. Jaworski, M., Lorenc, R. Risk of hip fractures in Poland. *Med Sci Monit*. 2007; 13(4):CR206–10.
12. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1996; 11(7):1010–1018.
13. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Czekajto A, et al. Epidemiological data on osteoporosis in women from the RAC-OST-POL study. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2012; 15(3):308–314.
14. Filip RS, Zagórski J. Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2001; 8(2):221–226.
15. Bielecki DA, Wołczyński S, Jarocki S. [Incidence of osteoporosis discovered during prophylactic tests in women from the Northeastern region of Poland]. *Ginekologia polska*. 2001; 72(7):554–560.
16. Kukielka R, Czerwiński E, Wójcik B. [Evaluation of the prevalence of osteoporosis in a population of women living in Krakow based on densitometric measurements of the forearm]. *Przegląd lekarski*. 1997; 54(4):263–265.
17. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*. 2011; 6(1-2):59–155.
18. Kanis J, Reginsten J-Y. Europejskie wskazowki do rozpoznawania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie - jakie jest przesłanie dla praktyki klinicznej? *Medycyna Praktyczna*. 2008; (11):
19. Kiryłow E., Kamiński G. Miejsce biochemicznych markerów obrotu kostnego w zaleceniach diagnostyczno-leczniczych osteoporozy. *Pol Merk lek*. 2008; XXV(148):386–389.
20. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):399–428.
21. Klibanski, Adams-Campbell, Bassford, et al. Osteoporoza - zapobieganie, diagnostyka i leczenie Stanowisko Konferencji Uzgodnieniowej National Institutes of Health, USA. *Medycyna Praktyczna*. 2001; (12):
22. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(3):1174–1181.

23. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*. 2007; 82(12):1493–1501.
24. Stanislawowski M, Kmiec Z. Udział RANK, RANKL i OGP w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postępy Hig Med Dosw*. 2009; (63):234–241.
25. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytyny – nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. 9.08.2012. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3479/original/2012-08-09_DHPC_wersja_ostateczna.pdf?1344949842 (13.12.2012).
26. National Osteoporosis Guidelines Group. Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment Executive Summary. http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
27. Charakterystyka Produktu leczniczego FORSTEO (teryparatyd). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (13.12.2012).
28. Brennan T, Rybchyn M, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(7):1291–1300.
29. Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: Histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S104.
30. Rizzoli R, Laroche M, Krieg M-A, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatology International*. 2010; 30(10):1341–1348.
31. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche J-M, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis: Results of a 2-year study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;
32. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6(12):4513–4521.
33. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html> (20.3.2012).
35. National Institute for Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf>.
36. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2010; 17(1):25–54; quiz 55–56.
37. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. <http://www.nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf>.
38. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. <https://www.aace.com/files/osteo-guidelines-2010.pdf>.
39. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*. 2010; 182(17):1864–1873.
40. Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005; 16(3):239–254.
41. SIGN. Proposed review of SIGN guideline consultation form. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html> (20.3.2012).
42. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturnitas*. 2009; 62(2):105–108.
43. Department of Health and Ageing - Strontium ranelate, sachets, 2 g, Protos®, July 2007. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-strontium-ranelate-july07> (6.9.2011).
44. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium Strontium ranelate 2g granules for oral suspension (Protelos®). August 2005. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Strontium_ranelate_2g_granules_for_oral_suspens

- ion_Protelos__174__for_brittle_bone_disease/Strontium_ranelate_2g_granules_for_oral_suspension__Protelos__ (6.9.2011).
45. Protokół z posiedzenia 12/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 10 września 2008 roku, Warszawa, siedziba ATOM, punkt 6.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_46_12_2008_ranelinian_strontu_Protelos.pdf.
 46. HAS - Transparency Committee. Rekomendacja finansowa HAS - Protelos. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1062556 (6.9.2011).
 47. Department of Health and Ageing - ALENDRONATE SODIUM.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Alendronate-Sodium-july10> (6.9.2011).
 48. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium Risedronate sodium (Actonel®). May 2003.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Risedronate_sodium_Actonel__174_/Risedronate_sodium_Actonel__ (6.9.2011).
 49. Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko nr 52/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. w sprawie finansowania ryzedronianu sodu (Risendros®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_52_15_2009_ryzedronian_Risendross_35.pdf.
 50. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium ibandronic acid, 3mg in 3ml solution for injection (Bonviva). September 2006.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/ibandronic_acid_3mg_in_3ml_solution_for_injection_Bonviva_/ibandronic_acid_3mg_in_3ml_solution_for_injection_Bonviva_ (6.9.2011).
 51. Department of Health and Ageing - Ibandronic acid, tablet, 50 mg, Bondronat®, November 2008.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ibandronic-acid-nov08> (6.9.2011).
 52. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium zoledronic acid (Aclasta). March 2008.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/447_08_zoledronic_acid_5mg_solution_Aclasta_/zoledronic_acid_Aclasta_ (6.9.2011).
 53. CADTH. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation, Aclasta. April 2008. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aclasta_FINAL_Nov-16-11_e.pdf.
 54. Department of Health and Ageing - Zoledronic acid, solution for I.V infusion, 5 mg in 100 mL, Aclasta®, July 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-zoledronic-acid-july08> (6.9.2011).
 55. Department of Health and Ageing - Alendronate.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar05-neg2> (6.9.2011).
 56. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium Teriparatide (Forsteo®). December 2003.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Teriparatide_Forsteo__174_/Teriparatide_Forsteo__ (6.9.2011).
 57. Rada Konsultacyjna AOTM. Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania teryparatydu (Forsteo®) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_24_07_2008_teryparatyd_Forsteo.pdf.
 58. CADTH. CEDAC Final Recommendation Teriparatide. January 2010.
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf.
 59. Department of Health and Ageing - Teriparatide, solution for injection, in a 3 mL cartridge contained in a pre-filled disposable delivery device (pen), 250 micrograms in 1 mL, Forteo®, November 2008.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-teriparatide-nov08> (6.9.2011).
 60. NICE. Osteoporotic fractures - denosumab: understanding NICE guidance (TA204).
<http://guidance.nice.org.uk/TA204/PublicInfo/pdf/English> (6.9.2011).
 61. SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium denosumab (Prolia). December 2010.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/651_10_denosumab_Prolia/denosumab_Prolia (6.9.2011).
 62. Rada Konsultacyjna AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Prolia (denosumab).
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-34-2011-Prolia/Stanowisko_RK_AOTM_34_2011_Prolia.pdf.
 63. CADTH. CEDAC Final Recommendation for Denosumab (Prolia). March 2011.
http://www.cadth.ca/media/cdr/relatedinfo/Prolia_Plain_Language_May-17-11_e.pdf.
 64. Department of Health and Ageing - DENOSUMAB, injection, 60 mg in 1 mL, single use pre-filled syringe, Prolia®. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Denosumab-july10> (6.9.2011).
 65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik3_choroby_22122010.pdf.

66. Rada konsultacyjna AOTM. Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_46_12_2008_ranelinian_strontu_Protelos.pdf.
67. EMA. QUESTIONS AND ANSWERS ON THE SAFETY OF PROTELOS/OSSEOR (strontium ranelate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500015595.pdf.
68. European Medicine Agency. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings. EMA/CHMP/185175/2012. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC500124206.pdf.
69. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Prolia. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_pl.pdf.
70. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. Załącznik nr 1. <http://www.nfz.krakow.pl/UserFiles/wykaz%20lekow%20od%201%20listopada%202012.pdf>.
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. Wytyczne oceny technologii medycznych. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf.
72. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997; 50(6):683–691.
73. Brozek J., Oxman A., Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
74. PRISMA. <http://www.prisma-statement.org/history.htm> (7.11.2012).
75. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*. 1999; 354(9193):1896–1900.
76. Hwang JS, Chen JF, Yang TS, et al. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2008; 83(5):308–314.
77. Liu J-M, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, et al. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2009; 45(3):460–465.
78. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5):459–468.
79. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(10):1663–1673.
80. Marquis P, Roux C, De la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):503–510.
81. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003; 14 Suppl 3:S66–76.
82. Cortet B. Osteoporosis: from early fracture prevention to better bone health with strontium ranelate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48 Suppl 4:iv14–19.
83. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008; 47 Suppl 4:iv20–22.
84. Roux C, Reginster J-Y, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006; 21(4):536–542.
85. Ferrari S. Continuous broad protection against osteoporotic fractures with strontium ranelate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48 Suppl 4:iv20–24.
86. Rolland Y, Van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, et al. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone*. 2011; 48(2):332–338.
87. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90(5):2816–2822.
88. Reginster J-Y, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(6):1687–1695.

89. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003; 14 Suppl 3:S56–65.
90. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(5):2060–2066.
91. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(8):821–831.
92. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007; 22(12):1832–1841.
93. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008; 43(2):222–229.
94. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(8):756–765.
95. Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos.Int*. 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):1361–1369.
96. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos.Int*. 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):327–337.
97. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(6):1727–1736.
98. McClung MR, Boonen S, Topping O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(1):211–218.
99. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos.Int*. 2012; 23(1433-2965 (Electronic)):1131–1140.
100. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(8):1886–1894.
101. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(1):72–81.
102. Reginster J-Y, Kaufman J-M, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(3):1115–1122.
103. Papapoulos SE. Long-term efficacy and safety of denosumab in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S411–S412.
104. Felsenberg D, Stege U, Degner C, et al. Results of the non-interventional PERSPECTIVES Study - Strontium ranelate reduces pain and improves patients' ability to cope with daily life requirements in postmenopausal osteoporosis under real life conditions. *Osteologie*. 2012; 21(1):15–21.
105. Ringe JD. Strontium ranelate in the therapy of postmenopausal osteoporosis at first- and pre-treated patients: Results of the OLYMP practice study. *Osteologie*. 2010; 19(2):157–164.
106. EMA. PRESS RELEASE EMEA recommends changes in the product information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions. http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/1D17AC7F-4523-434D-A9E6-17F740402F88/31345/Protelos_PressRelease_41745807en.pdf.
107. MHRA. NOVEMBER 2009 NEW DRUGS UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con062934.pdf>.
108. Servier Polska Sp. z o. o. Bezpośrednia komunikacja do lekarzy w przypadkach występowania zespołów nadwrażliwości u kobiet po menopauzie leczonych lekiem Protelos® (ranelinian strontu). http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/servier_protelos.pdf.
109. Servier Polska Sp. z o. o. Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia – nowe przeciwwskazania do stosowania ranelinianu strontu (produkt Protelos i Ossesor). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3140/original/Protelos_Osseor_komunikat_Servier_Polska.pdf?1333374844.

110. EMA. CHMP Assessment report for Prolia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf.
111. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra.gov.uk. Denosumab: fatal cases of severe symptomatic hypocalcaemia, and risk of hypocalcaemia at any time during treatment – monitoring recommended. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199560> (27.11.2012).
112. New drug under intensive surveillance. MHRA. July 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con088051.pdf> (27.11.2012).
113. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2006; 3:CD005326.
114. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2007; 11(4):1–134.
115. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Métabolisme*. 2009; 41(10):721–729.
116. von KC, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Semin.Arthritis Rheum*. 2011; (0049-0172 (Linking)):
117. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin Ther*. 2011; 33(1879-114X (Electronic)):1547–1559.
118. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12(1471-2474 (Electronic)):209.
119. Cooper C, Reginster J-Y, Cortet B, et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Current Medical Research and Opinion*. 2012; 28(3):475–491.
120. Freemantle N, Cooper C, ez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos.Int*. 2012; (1433-2965 (Electronic)):
121. CADTH. Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms. 2012;
122. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2009; 44:S226.
123. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. 2009; 45(6):1059–1064.
124. Reginster J. Strontium Ranelate in Knee Osteoarthritis Trial (SEKOIA): A Structural and Symptomatic Efficacy. *Strontium Ranelate in Knee Osteoarthritis Trial (SEKOIA): A Structural and Symptomatic Efficacy. ACR/ARHP Annual Meeting*; 12 listopad 2012.
125. Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;
126. Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(3):455–462.
127. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm.Metab Res*. 2009; 41(10):721–729.
128. EMA. Scientific discussion for the approval of Protelos. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000560/WC500045522.pdf.
129. Breart G, Cooper C, Meyer O, et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2010; 21(7):1181–1187.
130. Jonville-Bera A-P, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France. *La Presse Médicale*. 2011; 40(10):e453–e462.

131. Amgen Inc. BL 125320 PROLIA (denosumab) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS).
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM214383.pdf>.

17. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 61.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.3.2 AN: Rozdz. 1	AK: str. 50–51 AN: str. 6–11
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 16–25
opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 4	str. 44–46
przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 5 AN: Rozdz. 1	AK: str. 44–49 AN: str. 6–11
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.2 i 5.3	str. 47–52
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 12	str. 109–113
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 6.1 i 6.2 AN: Rozdz. 3	AK: str. 58–65 AN: str. 22–42
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK: Rozdz. 6.1 i 6.2 AN: Rozdz. 3	AK: str. 58–65 AN: str. 22–42
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.2 i 5.3	str. 47–52
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6.1 i 6.2 AN: Rozdz. 1.3 i 3	AK str. 58–65 AN str. 12–13 i 22–42
opis kwereńd przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AN: Rozdz. 1.1	str. 6–9
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6.1	str. 57 (Rys. 4)
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK: Rozdz. 6.1 i 6.2 AN: Rozdz. 3	AK str. 58–65 str. 22–42
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 7 i 8	str. 72–95
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 11.2	AK: str. 107–108
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – dokument główny analizy klinicznej (niniejszy dokument); AN – aneks do niniejszej analizy klinicznej, stanowiący załącznik do niniejszego dokumentu.

18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie najistotniejszych wniosków analizy klinicznej.....	11
Tabela 2.	Dane dotyczące rozpowszechnienia osteoporozy w Polsce	19
Tabela 3.	Zestawienie wskaźników T w poszczególnych przedziałach wiekowych z towarzyszeniem niezależnych czynników ryzyka złamań, dla których wskazane jest zastosowanie kwasu rizedronowego i kwasu etydronowego	30
Tabela 4.	Zestawienie wskaźników T w poszczególnych przedziałach wiekowych z towarzyszeniem niezależnych czynników ryzyka złamań, dla których wskazane jest zastosowanie ranelinianu strontu lub raloksyfenu	31
Tabela 5.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	38
Tabela 6.	Stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym wybranymi lekami	39
Tabela 7.	Orientacyjne koszty rocznej terapii lekami zalecanymi przez wytyczne po niepowodzeniu doustnych bisfosfonianów.....	41
Tabela 8.	Charakterystyka leków stosowanych w leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym w Polsce [4, 20]	41
Tabela 9.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	50
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania ranelinianu strontu vs placebo	60
Tabela 11.	Charakterystyka badania dla porównania ranelinianu strontu z kwasem alendronowym	61
Tabela 12.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania denosumabu vs placebo	63
Tabela 13.	Charakterystyka badania dla porównania denosumabu z kwasem alendronowym.....	65
Tabela 14.	Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego RS vs DENO przez grupę PLC.....	69
Tabela 15.	Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego RS vs DENO przez grupę ALN.....	71
Tabela 16.	Nowe złamania kręgowo ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	74
Tabela 17.	Kliniczne (objawowe) złamania kręgowo dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	74
Tabela 18.	Wielokrotne złamania kręgowo dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	75
Tabela 19.	Złamania pozakręgowo dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	75
Tabela 20.	Poważne złamania osteoporotyczne dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	76
Tabela 21.	Złamania pozakręgowo ze względu na miejsce występowania dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (wyniki badania TROPOS)	76
Tabela 22.	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	77
Tabela 23.	Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	78
Tabela 24.	Zmiana BMD w obrębie biodra dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	78
Tabela 25.	Wycofanie z badania ogółem dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	79
Tabela 26.	Wycofanie z badania z powodu AE dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	80
Tabela 27.	Działania niepożądane dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.....	80
Tabela 28.	Zgony dla porównania ranelinianu strontu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	81
Tabela 29.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ranelinianu strontu z placebo.....	84

Tabela 30.	Nowe złamania kręgosłupa dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	85
Tabela 31.	Nowe, kliniczne złamania kręgosłupa dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	85
Tabela 32.	Wielokrotne złamania kręgosłupa dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	86
Tabela 33.	Złamania pozakręgosłupowe dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	86
Tabela 34.	Złamania szyjki kości udowej dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	86
Tabela 35.	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	87
Tabela 36.	Zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	87
Tabela 37.	Zmiana BMD w obrębie biodra dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	88
Tabela 38.	Średnia zmiana wyniku w skali OPAQ-SV do oceny jakości życia dla porównania denosumabu z placebo w badaniu FREEDOM (Silverman 2012)	88
Tabela 39.	Wycofanie z badania ogółem dla denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	88
Tabela 40.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	89
Tabela 41.	Działania niepożądane dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	90
Tabela 42.	Zgony dla porównania denosumabu z placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	90
Tabela 43.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania denosumabu z placebo	92
Tabela 44.	Zestawienie wyników dotyczących skuteczności dla porównania ranelinianu strontu i denosumabu z placebo	95
Tabela 45.	Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania ranelinianu strontu i denosumabu z placebo	95
Tabela 46.	Wyniki badania Rizzoli 2010 dla porównania RS z ALN	97
Tabela 47.	Wyniki badania STAND dla porównania DENO z ALN w II linii leczenia osteoporozy pomenopauzalnej	98
Tabela 48.	Skumulowana średnia częstość złamań w populacji badań SOTI i TROPOS leczonych ranelinianem strontu przez okres do 10 lat	99
Tabela 49.	Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi	100
Tabela 50.	Roczna częstość złamań oraz zmiana BMD w populacji badania FREEDOM leczonych denosumabem przez okres do 6 lat	101
Tabela 51.	Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi	102
Tabela 52.	Odsetki pacjentek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w stopniu ciężkim	103
Tabela 53.	Redukcja bólu po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu	105
Tabela 54.	Zmiana jakości życia u pacjentek po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu	105
Tabela 55.	Zmiana jakości życia w skali VAS u pacjentek po trzech miesiącach terapii ranelinianem strontu	106
Tabela 56.	Analiza w podgrupach w odniesieniu do wpływu terapii RS na odczuwanie bólu oraz jakość życia w warunkach rzeczywistej praktyki	106
Tabela 57.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ranelinianu strontu	110
Tabela 58.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania denosumabu	111
Tabela 59.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	113
Tabela 60.	Podsumowanie wyników odnoszących się do klinicznie istotnych punktów końcowych ze wskazaniem na siłę interwencji dla każdego leku	118
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej	136

19. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Częstość złamań bliższego końca k. udowej na 100 tys. kobiet > 50 r.ż. w wybranych krajach - Czerwiński 2012 [8]	18
Rysunek 2. Ryzyko* złamań bliższego końca k. udowej u kobiet w zależności od wieku – Jaworski 2007 [11].....	18
Rysunek 3. Mechanizm działania ranelinianu strontu	25
Rysunek 4. Schemat selekcji badań do analizy klinicznej zgodnie z PRISMA.....	57
Rysunek 5. Przyrost gęstości mineralnej kości w trakcie 10-letniej terapii ranelinianem strontu.....	100
Rysunek 6. Przyrost gęstości mineralnej kości w trakcie 6-letniej terapii denosumabem	102
Rysunek 7. Wpływ terapii RS na częstość (% pacjentek) poważnych upadków oraz złamań wymagających hospitalizacji	104
Rysunek 8. Podsumowanie wyników analizy klinicznej. Stosunek korzyści do ryzyka w trakcie terapii RS.....	119

