

**Produkt leczniczy EVENITY[®]
(romosozumab) w leczeniu ciężkiej
osteoporozy u kobiet po
menopauzie, ze złamaniem -
analiza efektywności klinicznej**

Instytut Arcana
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2023

SPIS TREŚCI

Spis treści.....	1
Dane dotyczące opracowania analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Metodyka.....	15
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	15
1.2. Pytanie kliniczne.....	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna.....	17
1.4. Metody identyfikacji badań.....	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	23
1.6. Ocena jakości danych.....	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	24
1.7. Analiza ilościowa.....	25
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	25
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	25
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	25
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event).....	26
1.7.5. Porównanie pośrednie.....	26
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	40
4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu względem alendronianu W LECZENIU PIERWOTNEJ OSTEOPOROZY U KOBIET PO MENOPAUZIE	41
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	41
4.2. Skuteczność kliniczna.....	42
4.2.1. Nowe złamania kręgu.....	43
4.2.2. Złamania kliniczne.....	45
4.2.3. Złamania kliniczne kręgow.....	47
4.2.4. Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań.....	47
4.2.5. Złamania pozakregowe.....	48
4.2.6. Lokalizacja złamań pozakregowych.....	50
4.2.7. Złamania biodra.....	51
4.2.8. Złamania osteoporotyczne.....	52
4.2.9. Gęstość mineralna kości.....	54
4.3. Bezpieczeństwo.....	55
4.3.1. Zgony.....	56
4.3.2. Utrata z badania.....	57
4.3.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	57
4.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	58
4.3.5. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia.....	58
4.3.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	59

4.3.7. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane.....	59
4.3.8. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	61
4.3.9. Immunogenność.....	63
5. Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu względem denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet po menopauzie.....	64
5.1. Wprowadzenie.....	64
5.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego.....	64
5.3. Wyniki analizy pośredniej.....	67
5.3.1. Gęstość mineralna kości.....	67
5.3.2. Bezpieczeństwo.....	68
6. Dodatkowa ocena efektywności praktycznej romosozumabu w leczeniu osteoporozy.....	69
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	69
7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Eventity®.....	92
7.1. Cel.....	92
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....	92
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	92
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL.....	94
7.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego EVENTITY® na podstawie opublikowanych danych z baz monitorujących bezpieczeństwo leków po ich wprowadzeniu do obrotu.....	95
7.6. Analiza post-hoc (dane z badania FRAME oraz ARCH) - badanie Miller 2021 oraz Miyauchi 2022.....	99
7.7. Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych z powodu osteoporozy pomenopauzalnej.....	104
8. Ograniczenia.....	107
9. Dyskusja.....	109
9.1. Wyszukiwanie publikacji.....	109
9.2. Wybór komparatora.....	110
9.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	111
9.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	112
9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	112
10. Wnioski końcowe.....	114
11. Załączniki.....	116
11.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interwencji.....	116
11.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla komparatora.....	117
11.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA.....	120
11.3. Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu Pierwotnej osteoporozy u kobiet po menopauzie.....	122
Wyniki wyszukiwania publikacji.....	122
Skuteczność kliniczna.....	123
11.3.1. Gęstość mineralna kości biodra (metoda DXA).....	124
11.3.1. Gęstość mineralna kości (metoda DXA).....	124
11.3.2. Gęstość mineralna kości biodra (qTC).....	126
11.3.3. Zawartość minerałów w kości (qTC).....	128
11.3.4. Wytrzymałość biodra.....	130
11.3.5. Złamania ogółem.....	132

Bezpieczeństwo.....	132
11.3.6. Zgony.....	133
11.3.7. Utrata z badania.....	133
11.3.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.....	133
11.3.9. Zdarzenia niepożądane.....	134
11.3.10. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	135
11.4. Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie.....	135
Wyniki wyszukiwania publikacji.....	135
Skuteczność kliniczna.....	135
Bezpieczeństwo.....	138
11.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	140
11.5.1. Ocena jakości badań RCT według Cochrane Collaboration.....	153
11.5.2. Ocena jakości badań w skali AMSTAR-2.....	156
11.6. Formularze ekstrakcji danych.....	158
11.6.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	158
11.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	159
11.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	159
11.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	160
11.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	160
11.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	160
12. Piśmiennictwo.....	162
12.1. Metodyka.....	162
12.2. Przeglądy systematyczne.....	162
12.3. [Redacted].....	163
12.4. Badania uwzględnione pod kątem porównania pośredniego.....	163
12.5. Badania uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej EVENITY®.....	164
12.6. Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa EVENITY®.....	165
12.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków.....	165
12.8. Publikacje wykluczone.....	166
12.8.1. Romosozumab.....	166
12.8.2. Denosumab.....	170
13. Spis tabel.....	172
14. Spis wykresów.....	175

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALN	Alendronian, kwas alendronowy (ang. <i>Alendronate alendronic acid</i>)
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Bd	Brak danych
BFs	Bisfosfoniary
Bkku	Blizszego końca kości udowej
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. <i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BRZ	Bezwzględne ryzyko złamań
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DENO	Denosumab
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAS	Analiza pełnej populacji badanej (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FN	Szyjka kości udowej (ang. <i>femoral neck</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBAN	Kwas ibandronowy (ang. <i>Ibandronic Acid</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
LS	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa (ang. <i>lumbar spine</i>)
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
Mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
N	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
Nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program Lekowy
r.	Rok
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

ROMO	Romosozumab
SAE	Główne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TBS	Wskaźnik TBS (ang. <i>trabecular bone score</i>)
T score	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej
TH	Kość biodrowa (ang. <i>total hip</i>)
TRPD	Teryparatyd (ang. <i>Tenparatide</i>)
URPLWM i PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego EVENITY® (substancja czynna: romosozumab) stosowanego w dawce 210 mg co miesiąc podskórnie przez okres 12 miesięcy względem:

- alendronianu¹ (ALN) w dawce tygodniowej wynoszącej 70 mg, doustnie przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz dodatkowo
- denosumabu (DENO) w dawce 60 mg podawanej podskórnie co 6 miesięcy w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania

w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, które spełniają jedno z kryteriów kwalifikacji:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej².
- Udokumentowane świeże³ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 21.02.2023 r.

Wyniki wyszukiwania dla romosozumabu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaslepienie badanie kliniczne – ARCH spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem alendronianu w populacji kobiet kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego w wieku od 55 do 90 lat (średnia wieku 74,2 lata) ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, ze złamaniami (w tym świeżymi oraz wielokrotnymi złamaniami) o średnim T score LS wynoszącym -2,9 SD tj. populacji zbliżonej pod kątem T score oraz liczby i charakteru wcześniejszych złamań do populacji wnioskowanej.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu finansowanego w Polsce w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu lub nietolerancji BFs. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji kobiet w wieku od 50 roku życia z udokumentowanymi złamaniami, uprzednio leczonych BFs w tym alendronianem porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem

¹ Stanowiącego reprezentanta doustnych bisfosfonianów

² - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamanie takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamanie trzonów kręgowych.

³ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze złamaniami. W badaniu tym pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym skuteczność obu terapii była ocena gęstości mineralnej kości (BMD) mierzony w kości biodra.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [2], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla denosumabu, celem późniejszej próby przeprowadzenia porównania pośredniego, poszukując badań, które uwzględniłyby jako komparator pośredni – teryparatyd.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatora zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte badanie kliniczne – DATA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu względem teryparatydu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań. W badaniu tym pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym skuteczność obu terapii była ocena gęstości mineralnej kości (BMD) mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Nie oceniano ryzyka występowania złamań.

Dodatkowo w ramach analizy efektywności praktycznej romosozumabu przedstawiono wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność leczenia romosozumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w leczeniu osteoporozy jak również retrospektywne badania obserwacyjne porównujące skuteczność romosozumabu względem denosumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u kobiet po menopauzie - dane uzupełniające dla wyników analizy pośredniej.

Dodatkowo, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center. Przedstawiono również wyniki publikacji prezentujących podsumowanie danych z zgromadzonych dla romosozumabu w ramach bazy FDA (FAERS) - Vestergaard 2021 oraz Chen 2022, Mitsubishi 2022 oraz Kotake 2023, wyniki metaanalizy badań klinicznych, której celem była ocena ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania leków przeciwosteoporotycznych – Seeto 2023. Przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupie chorych z niewydolnością nerek – Miller 2020 oraz Miyauchi 2022.

Wyniki analizy głównej

Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu (EVENITY®) względem alendronianu, stosowanego w leczeniu kobiet z zdiagnozowaną osteoporozą pomenopauzalną

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT wysokiej wiarygodności (ARCH), ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla porównania: 1) ROMO vs ALN (podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia, faza *double blind*) oraz 2) ROMO →ALN vs ALN →ALN uwzględniającego 2 okresy obserwacji, tj. do 24 miesięcy i/lub mediany wynoszącej 33 miesiące [wyniki przedstawiono łącznie, uwzględniając dane z I etapu badania (*double blind*) oraz II etapu badania (faza *open label*)], wskazuje iż:

Nowe złamania kręgu

- Wśród pacjentek leczonych romosozumabem ryzyko względne wystąpienia nowych złamań kręgowych, podczas 12miesięcznego okresu leczenia jest niższe i stanowi (w zależności od zastosowanej przez autorów badania metody statystycznej (wielokrotna imputacja/LOCF)) odpowiednio 63% oraz 64% analogicznego ryzyka w grupie ALN [RR= 0,63 (=95% CI: 0,47; 0,85 - metoda wielokrotnej imputacja danych i 0,64 (95% CI: 0,46; 0,89) - metoda LOCF). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO. Parametr RRR wynosi 36% (95% CI: 11; 54), co oznacza, iż w 12 miesięcznym okresie obserwacji w ramieniu przyjmujących ROMO-> ALN odnotowano 36% redukcje ryzyka względnego nowych złamań kręgowych w porównaniu do ramienia komparatora.
- Ponadto, korzystny efekt leczenia ROMO został podtrzymany podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącego do 24 miesięcy. Analogicznie, jak w przypadku krótszego okresu obserwacji ryzyko względne wystąpienia niniejszego punktu końcowego w zależności od zastosowanej metody statystycznej (wielokrotna imputacja/LOCF) w grupie ROMO →ALN jest niższe i stanowi odpowiednio 52% i 50% analogicznego ryzyka w grupie alendronianu.

[RR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,66) - metoda wielokrotnej imputacja danych i RR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,66) - metoda LOCF]. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych sekwencyjnie z zastosowaniem ROMO. Parametr RRR wynosi 50% (95% CI: 34; 62), co oznacza, iż w 12 miesięcznym okresie obserwacji w ramieniu przyjmujących ROMO-> ALN odnotowano 50% redukcję ryzyka względnego nowych złamań kręgowych w porównaniu do ramienia komparatora.

Złamania kliniczne:

- Zastosowanie terapii romosozumabem zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie badania związane jest z niższą względem pacjentów leczonych alendronianem częstością występowania złamań klinicznych;
- Hazard względny wystąpienia złamań klinicznych do 12 miesięcy leczenia oraz podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi kolejno 0,72 (95% CI: 0,54; 0,96) i 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), co oznacza, iż terapia z zastosowaniem romosozumabu w obu przypadkach skutkuje istotną statystycznie redukcją ryzyka złamań klinicznych wynosząca odpowiednio 28% i 27% w krótszym oraz dłuższym okresie leczenia. Uzyskane wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji ocenianej.

Złamania kliniczne kręgow:

- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentek (ROMO vs ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia złamań klinicznych kręgow podczas 12 miesięcy leczenia, niemniej jednak uzyskany wynik jest korzystny dla osób leczonych ROMO [HR = 0,56 (95% CI: 0,26; 1,22)];
- Hazard względny wystąpienia klinicznych złamań kręgow do 24 miesięcy leczenia wynosi 0,41 (95% CI: 0,24; 0,71), co oznacza, że zastosowanie leczenia zawierającego ROMO prowadzi do 59% redukcji ryzyka klinicznych złamań kręgow względem pacjentek leczonych wyłącznie ALN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO->ALN.

Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań

- Ryzyko względne wystąpienia nowego złamania lub ≥ 1 stopniowego pogorszenia w zakresie istniejących złamań do 12 miesięcy leczenia wynosi 0,66 (95% CI: 0,49; 0,89), co oznacza iż ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie ROMO jest niższe i stanowi 66% analogicznego ryzyka w grupie ALN. Wynik jest istotny znamieny statystycznie na korzyść terapii ROMO;
- Analogicznie, w przypadku dłuższego okresu obserwacji wynoszącego do 24 mies. ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej ROMO->ALN jest niższe i stanowi 52% analogicznego ryzyka w grupie ROMO->ALN [RR=0,52 (95% CI: 0,40; 0,66)]. Wynik jest istotny statystycznie.

Złamania pozakregowe

- Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ROMO vs ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia złamań pozakręgowych do 12 miesięcy leczenia. Obliczony przez autorów badania hazard względny jest korzystny dla pacjentek leczonych ROMO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej [HR=0,74 (95%CI: 0,54; 1,01)];
- Podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące, zastosowanie leczenia ROMO->ALN pozwala na 19% redukcję ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych względem osób leczonych wyłącznie alendronianem [HR=0,81 (95% CI: 0,66; 0,99)]. Wynik jest istotny statystycznie;
- Terapia ROMO trwająca do 12 miesięcy skutkuje 33% redukcją ryzyka wystąpienia dużych złamań pozakręgowych względem grupy ALN [HR = 0,67 (95%CI: 0,48; 0,94)]. Wynik jest znamieny statystycznie;
- Analogicznie, podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące zastosowanie leczenia zawierającego ROMO (ROMO->ALN) pozwala na 27% zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych względem pacjentek stosujących wyłącznie alendronian (ALN->ALN). Obliczony przez autorów badania hazard względny wynosi 0,73 (95%CI: 0,59; 0,90) i jest znamieny statystycznie.
- Leczenie romosozumabem trwające do 12 miesięcy związane jest z niższymi względem terapii alendronianem odsetkami zdarzeń takich jak: złamanie biodra (14% vs 22%), przedramienia (47% vs 62%), nadgarstka (41% vs 58%), żebra, kości ramiennej (5% vs 11%), proksymalnej kości ramiennej (5% vs 10%), miednicy (2% vs 12%) oraz nogi (17% vs 12%) oraz wyższymi odsetkami złamań nogi ogółem (17% vs 12%);

- Podczas mediana obserwacji wynoszącej 33 miesiące efekt terapii z zastosowaniem ROMO (ROMO→ALN vs ALN→ALN) został podtrzymany;
- Bez względu na długość okresu obserwacji częstość złamań w obrębie kości stopy w obu analizowanych grupach terapeutycznych była porównywalna.

Złamanie biodra

- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentek (ROMO vs ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia złamań biodra podczas 12 miesięcy leczenia, niemniej jednak uzyskany wynik jest korzystny dla osób leczonych ROMO [HR = 0,64 (95% CI: 0,33; 1,26)];
- Hazard względny wystąpienia złamania biodra podczas mediana obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi 0,62 (95% CI: 0,42; 0,92), co oznacza, że zastosowanie leczenia zawierającego ROMO (ROMO→ALN) prowadzi do 38% redukcji ryzyka złamań biodra względem pacjentek leczonych wyłącznie ALN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROM→ALN.

Złamanie osteoporotyczne

- Hazard względny dotyczący wystąpienia złamań osteoporotycznych do 12 miesięcy leczenia wynosi 0,71 (95% CI: 0,57; 0,88) co oznacza iż, ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej ROMO zostało zredukowane o 29% względem osób stosujących wyłącznie ALN. Wynik jest istotny statystycznie;
- Podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 33 miesiące hazard względny wynosi 0,65 (95% CI: 0,56; 0,76), co oznacza iż, ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej ROM→ALN zostało zredukowane o 35% względem osób stosujących wyłącznie ALN. Wynik jest znamieny statystycznie;
- Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ROMO vs ALN) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia dużych złamań osteoporotycznych, niemniej jednak uzyskany wynik jest korzystny dla grupy stosującej ROMO [HR = 0,72 (95%CI: 0,52; 1,01)];
- Terapia ROM→ALN podczas mediana obserwacji wynoszącej 33 miesiące pozwala na 32% redukcję ryzyka dużych złamań osteoporotycznych względem grupy leczonej wyłącznie ALN [HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,84)]. Wynik jest znamieny statystycznie.

Gęstość mineralna kości

- Bez względu na zastosowaną przez autorów badania ARCH metodę statystyczną, jak również długość okresu obserwacji, zastosowanie leczenia zawierającego romosozumabu skutkuje uzyskaniem wyższej procentowej gęstości kości względem pacjentów leczonych wyłącznie alendronianem we wszystkich analizowanych lokalizacjach w których przeprowadzono pomiary, tj. odcinek lędźwiowy kręgosłupa, całe biodro oraz szyjka kości udowej;
- Obliczone przez autorów badania ARCH różnice w zakresie procentowej zmiany BMD wśród pacjentek leczonych z zastosowaniem ROMO są istotne statystycznie na korzyść osób leczonych ROMO lub ROMO→ALN względem pacjentek stosujących wyłącznie alendronianem ($p < 0,001$).

Zgony

- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonów ogółem [OR= 1,42 (95% CI: 0,81; 2,48) oraz z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych 1,40 (95% CI: 0,67; 2,94);
- Ilorazy szans wystąpienia zgonów ogółem do 24 miesięcy terapii, jak również zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas 33 miesięcznej mediana obserwacji również nie wykazuje istotności statystycznej.

Utrata z badania

- Obliczone ilorazy szans utraty pacjentek z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12 miesięcznej terapii (ROMO vs ALN) wynoszą kolejno 0,96 (95% CI: 0,78; 1,16) oraz 1,00 (95% CI: 0,57; 1,75). Uzyskane wyniki nie są istotne statystycznie;

- Pomiędzy grupami terapeutycznymi (ROM→ALN vs ROMO→ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie utraty pacjentek z badania ogółem [OR= 1,00 (95% CI:0,87; 1,16)] oraz utraty z przyczyn sercowo-naczyniowych [OR= 1,05 (95%CI: 0,69; 1,60)] podczas 33 miesięcznego okresu obserwacji.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania/leczenia

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz przerwania udziału w badaniu zarówno podczas 12 miesięcy terapii, jak również 33 mies. obserwacji w ocenianych grupach pacjentów jest porównywalna. Obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane podczas leczenia

- Zastosowanie terapii ROMO związane jest z niższą względem osób stosujących ALN częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu pleców oraz zapalenia nosogardzieli podczas 12 miesięcznego okresu leczenia. Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz bólu pleców wynoszą kolejno 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98) i 0,78 (95% CI :0,63 0,95) i są istotne statystycznie na korzyść terapii ROMO. Iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli nie jest znamienne statystycznie;
- Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu pleców podczas 33 miesięcznej obserwacji wynosi 0,79 (95% CI:0,67; 0,93) i jest istotny statystycznie na korzyść terapii z romosozumabem;
- Wśród osób leczonych ROM→ALN podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące odnotowano nieznacznie niższe względem pacjentek stosujących ALN→ALN odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (86,6% vs 88,6%), jak również zapalenie nosogardzieli (17,8% vs 18,5%). Obliczone ilorazy szans nie są znamienne statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- Obliczone ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych do 12., jak również 24 miesiąca leczenia wynoszą odpowiednio 0,92 (95% CI: 0,77; 1,10) i 0,94 (95% CI: 0,82; 1,07). Uzyskane wyniki nie są znamienne statystycznie.

Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

- W obu ocenianych grupach (ROMO vs ALN) odsetki pacjentów, u których wystąpiło niedokrwienie serca podczas 12 miesięcy leczenia są niskie i wynoszą <1%. Iloraz szans wystąpienia niedokrwienia serca wynosi 3,18 (95% CI: 1,16; 8,69) i jest istotny statystycznie na korzyść terapii ALN. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych takich jak sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane ogółem, udar mózgu, niedokrwienie serca, zgon, oraz rewaskularyzacja niewieńcowa obliczone ilorazy szans nie są znamienne statystycznie;
- Podczas dłuższego, tj. 33 miesięcznego okresu terapii częstość występowania udaru mózgu w obu grupach jest niska (2,2% wśród osób leczonych ROM→ALN i 1,3% w grupie ALN→ALN). Iloraz szans wystąpienia udaru mózgu wynosi 1,33 (95%CI: 1,03; 2,69) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych wyłącznie ALN. W przypadku pozostałych analizowanych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ogółem, niedokrwienie serca, niewydolność serca, zgon oraz rewaskularyzacja niewieńcowa) obliczone ilorazy szans nie są znamienne statystycznie. Biorąc pod uwagę, iż w randomizowanych kontrolowanych badaniach, u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń naczyniowo-sercowych (zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną, leczenie to jest przeciwwskazane u chorych u których stwierdzono przebyte zawału mięśnia sercowego lub udar mózgu, co zostało również uwzględnione w kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, gdzie wskazano, przebyte zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu stanowi kryterium wykluczające chorych z leczenia ROMO.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

- Wśród pacjentek leczonych z ROMO obliczone ilorazy szans wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji do 12 mies. leczenia oraz podczas 33 mies. obserwacji wynoszą 1,71 (95% CI: 1,21; 2,41). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść terapii ALN, warto jednak podkreślić, iż w przeciwieństwie do romosozumabu, alendronian stosowany w badaniu podawany jest doustnie.

- Iloraz szans wystąpienia hiperostozy do 12 miesięcy leczenia wynosi 0,16 (95% CI: 0,04; 0,73) i jest **znamienny statystycznie na korzyść** pacjentek leczonych ROMO. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (33 mies.) obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs ALN i ROM→ALN vs ALN→ALN) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zapalenia kości i stawów, nadwrażliwości, nowotworu, hipokalcemii, atypowego złamania biodra oraz martwicy kości szczęki.

Immunogenność

- Podczas pierwszych 18 miesięcy leczenia, obecność przeciwciał przeciwko ROMO obserwowano u 310 spośród 2028 pacjentek (15,3%) w przypadku przeciwciał wiążących oraz u 12 osób, tj. 0,6% pacjentek w przypadku przeciwciał neutralizujących. W przypadku obecności przeciwciał przeciwko romosozumabowi nie obserwowano żadnego wpływu na skuteczność leczenia.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu (EVENITY®) względem teryparatydu stosowanego w leczeniu kobiet z zdiagnozowaną osteoporozą pomenopauzalną – porównanie bezpośrednie (H2H)

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT wysokiej wiarygodności (STRUCTURE) ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wśród pacjentek po menopauzie, u których potwierdzono osteoporozę (wskaźnik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$) oraz obecność złamań w przeszłości, jak również u których stosowano uprzednio terapię bisfosfonianami oraz alendronianem wskazuje, iż:

Gęstość mineralna kości (DXA)

- Obliczona przez autorów badania STRUCTURE różnica średnich zmian w średniej procentowej BMD podczas 12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 3,2 (95% CI: 2,7; 3,8) i jest **istotna statystycznie na korzyść** pacjentek stosujących romosozumabu ($p < 0,0001$);
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs TRPD) odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej procentowej zmianie BMD zarówno podczas 6 oraz 12 miesięcy leczenia w obszarze całego biodra [(6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,10 (95% CI: 2,53; 3,67); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,40 (95% CI: 2,76; 4,04)], szyjki kości udowej [6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,20 (95% CI: 2,42; 3,98); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,40 (95% CI: 2,55; 4,25)] oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa [6 mies.: 3,70 (95% CI: 2,89; 4,51); 12 mies.: 4,40 (95% CI: 3,37; 5,43)]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentek leczonych romosozumabem.

Gęstość mineralna kości biodra (qCT)

- Pomiędzy grupami terapeutycznymi (ROMO vs TRPD) obserwowano istotne statystycznie różnice w średniej procentowej zmianie BMD kości biodra (qCT) zarówno podczas 6 oraz 12 miesięcy leczenia w zakresie całego biodra [6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,10 (95% CI: 2,57; 3,63); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,60 (95% CI: 2,93; 4,27)] oraz warstwy korowej kości [6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,40 (95% CI: 2,83; 3,97); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 4,70 (95% CI: 3,99; 5,41)]. Uzyskane wyniki są **korzystne dla** pacjentek leczonych romosozumabem;
- Obliczone różnice w średniej procentowej zmianie BMD kości biodra (qCT) w zakresie kości beleczkowej są **korzystne dla** pacjentek stosujących ROMO, **nie wykazują jednak** istotności statystycznej.

Zawartość mineralów w kości

- Różnice w średniej procentowej zmianie zawartości mineralów w kości biodra łącznie [6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,10 (95% CI: 2,57; 3,63); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,60 (95% CI: 2,93; 4,27)] oraz warstwie korowej kości [6 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 3,20 (95% CI: 2,67; 3,73); 12 mies.: MD_{ROMO vs TRPD} = 4,20 (95% CI: 3,63; 4,77)] są **istotne statystycznie, na korzyść** pacjentek leczonych romosozumabem.

Wytrzymałość biodra

- Zarówno po 6, jak również 12 miesiącach leczenia wśród pacjentek leczonych ROMO odnotowano poprawę w zakresie wytrzymałości biodra względem obserwowanego pogorszenia w grupie TRPD. Obliczone pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek różnice średnich zmian w zakresie wytrzymałości biodra są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentek leczonych ROMO ($p < 0,001$).

Złamania ogółem

- Podczas 12 miesięcznego okresu obserwacji w obu porównywanych grupach terapeutycznych raportowano zbliżoną częstość występowania złamań (3% w grupie ROMO i 4% w grupie TRPD);
- W żadnej z ocenianych grup pacjentów nie wystąpiła martwica kości szczęki lub atypowe złamanie kości udowej.

Zgony

- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs TRPD) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonów ogółem [OR= 0,98 (95% CI: 0,06; 15,79)]

Utrata z badania

- Częstość występowania utraty pacjentek z badania ogółem była zbliżona (9,20% w grupie ROMO vs 8,41% w grupie TRPD). Obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,734).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

- Pomiędzy grupami pacjentek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii [OR= 0,48 (95% CI: 0,18; 1,29)].

Zdarzenia niepożądane

- Iloraz szans wystąpienia hiperkalcemii jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem (p<0,001).
- Pomiędzy grupami pacjentek obserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentek leczonych TRPD (p=0,027).
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, bólu stawów oraz hipokalcemii nie wykazują znamienności statystycznej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,70 (95%CI: 0,36; 1,36) i jest korzystny dla pacjentek leczonych ROMO, nie wykazuje on jednak istotności statystycznej.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu (EVENITY®) względem denosumabu stosowanego w leczeniu kobiet z zdiagnozowaną osteoporozą pomenopauzalną – porównanie pośrednie

Przeprowadzona w oparciu o wyniki porównania pośredniego opracowanego w oparciu o wyniki badania RCT (STRUCTURE oraz DATA) ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia romosozumabem względem denosumabu wśród pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną wskazuje, iż:

Gęstość mineralna kości (DXA)

- Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian w średniej procentowej BMD w całej kości biodrowej podczas 12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 1,60 (95% CI: 0,15; 3,05) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentek stosujących romosozumab (p<0,03);
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs DENO) odnotowano istotne statystycznie różnice w średniej procentowej zmianie BMD po 12 miesiącu leczenia w obszarze całego biodra [MD_{ROMO vs DENO} = 1,60 (95% CI: 0,15; 3,05), p=0,03] oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa [MD_{ROMO vs DENO} = 5,10 (95% CI: 2,88; 7,32), p<0,001]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentek leczonych romosozumabem;
- Ponadto, wyniki analizy pośredniej wskazują na numeryczną przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonego w kości udowej [MD_{ROMO vs DENO} = 2,10 (95% CI: -0,02; 4,22), p=0,052]. Niemniej jednak uzyskany wynik jest granicznie istotny na korzyść romosozumabu;

Utrata z badania

- Iloraz szans wystąpienia utraty z badania po 12 miesiącach terapii wynosi 5,97 (95%CI: 0,60; 59,64) i nie wykazuje on istotności statystycznej;

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12 miesiącach terapii wynosi 1,55 (95%CI: 0,12; 19,68) i nie wykazuje on istotności statystycznej;

Zdarzenia niepożądane

- Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem po 12 miesiącach terapii wynosi 2,21 (95%CI: 0,58; 8,44) i nie wykazuje on istotności statystycznej;
- W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych tj. reakcje w miejscu iniekcji, hiperkalcemia obliczone ilorazów szans wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ich występowania.

Niemniej jednak warto zaznaczyć, iż populacja włączona do badania *STRUCTURE* jest bardziej obciążona pod względem ciężkości choroby (ryzyko złamań) jak również wcześniejszego leczenia, stąd można założyć, iż wielkość efektów uzyskiwanych w populacji włączonej do badania dla interwencji może być nieznacznie gorsza niż w populacji włączonej do badania *DATA*.

Ocena efektywności praktycznej romosozumabu w oparciu o dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki oceny efektywności praktycznej romosozumabu płynące ze zidentyfikowanych prospektywnych badań obserwacyjnych wskazują, iż leczenie romosozumabem w warunkach praktyki klinicznej w populacji chorych rasy żółtej z osteoporozą prowadzi do uzyskania istotnego przyrostu BMD (niezależnie od miejsca pomiaru) względem wartości wyjściowej zarówno po 6 oraz 12 miesiącu terapii. Ponadto, przeprowadzona przez autów prac analiza dotycząca wpływu wcześniejszego leczenia na wielkość efektów uzyskiwanych przez chorych leczonych romosozumabem wskazuje, iż zastosowanie romosozumabu przez 12 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych w zdecydowanej większości przypadków daje znacząco lepsze efekty w postaci największego wzrostu BMD w porównaniu z analogicznymi wartościami uzyskiwanymi przez chorych wcześniej leczonych.

Wyniki retrospektywnych analiz, których celem było porównanie efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną które wskazują, iż oba leki cechują się wysoką skutecznością w zakresie wzrostu wskaźnika BMD we wszystkich punktach pomiaru. Wyniki pracy *Kobayakawa 2022* gdzie zastosowano metodę *propensity score* celem wyrównania różnic w charakterystykach chorych mogących wpływać na wielkość uzyskiwanego efektu terapeutycznego wskazują, iż zastosowanie romosozumabu względem denosumabu w okresie 12 miesięcy wiązało się z uzyskaniem istotnie większego przyrostu wskaźnika BMD bez względu na punkt pomiaru. Ponadto autorzy podali, że porównywane interwencje cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, a ryzyko wystąpienia złamań w okresie 12 miesięcy terapii ocenianych w ramach bezpieczeństwa (złamania zgłaszane przez chorych) jest zbliżone.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej oceny efektywności klinicznej romosozumabu względem alendronianu wskazują, iż leczenie EVENITY® stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka nowych złamań ryzyka, nowych złamań klinicznych, złamań osteoporotycznych oraz nowych złamań lub ≥ 1 stopniowego pogorszenia w zakresie istniejących złamań w populacji chorych wysokiego ryzyka występowania złamań. Wyniki analizy pośredniej, z uwagi na brak oceny ryzyka złamań opierają się na ocenie gęstości mineralnej kości i wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzzonego w obrębie całego biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia. Profil bezpieczeństwa romosozumabu jest akceptowalny, jednakże w oparciu o dotychczas zgromadzone dane naukowe nie zaleca się stosowania romosozumabu u chorych, u których stwierdzono w historii choroby przypadki zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, stąd chore z przebyłym zawałem mięśnia sercowego oraz udarem mózgu zostały wykluczone z leczenia romosozumabem.

Podsumowując, finansowanie produktu leczniczego EVENITY® zapewni dostęp do skutecznego leczenia dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem występowania złamania, którego aktualnie brak. Leki osteoanaboliczne w tym romosozumab są skuteczniejsze w zwiększaniu BMD oraz zmniejszaniu liczby złamań niż leki hamujące resorpcję kości. Leczenie lekami antyresorpcyjnymi (m.in. bisfosfoniany) z uwagi na ich wolniejsze działanie (umocnienie struktury kości obserwowane po 12 miesiącach) nie zabezpieczy najciężej chorych pacjentów przed wystąpieniem kolejnego złamania, stąd leczenie doskonałe wypełni istniejącą lukę terapeutyczną dla tej grupy chorych.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *Study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [12].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

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

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego EVENITY® (substancja czynna: romosozumab) stosowanego w dawce 210 mg raz w miesiącu przez 12 miesięcy względem:

- alendronianu (ALN), stanowiącego reprezentanta doustnych bisfosfonianów w dawce tygodniowej wynoszącej 70 mg, doustnie w przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz dodatkowo
- denosumabu (DENO) w dawce 60 mg podawanej podskórnie co 6 miesięcy w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania

w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, które spełniają jedno z kryteriów kwalifikacji:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej⁴.

⁴ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

- Udokumentowane świeże 5 (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu – analiza główna

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	<p>Do programu kwalifikowane są pacjentki ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, w wieku powyżej 60 lat, które spełniają jedno z <u>poniższych kryteriów*</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej⁶. • Udokumentowane świeże 7 (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia* (np. wtórna, na skutek leczenia GKS)
Interwencja	Romosozumab (EVENITY®) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego przez 12 miesięcy	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<p>Doustny BFs: Alendronian w dawce 70 mg co tydzień, podanie doustne**^ - okres leczenia co najmniej 12 miesięcy</p> <p>Dodatkowo: Denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podanie podskórne^ - okres leczenia najmniej 12 miesięcy</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność^^</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złamana kręgu; • Złamania pozakręgowe; • Złamania biodra; • Złamania bkku; 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

⁵ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

⁶ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamanie takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej, złamanie dalszego końca kości promiennej, złamanie bliższego końca kości ramiennej) i złamanie trzonów kręgowych.

⁷ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> Gęstość mineralna kości (z uwzględnieniem miejsc pomiaru takich jak biodro, szyjka kości udowej, odcinek lędźwiowy kręgosłupa). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwanie leczenia ogółem/ z powodu AE; AE prowadzące do przerwania terapii; AE ogółem; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Poważne zdarzenia niepożądane; Poszczególne zdarzenia niepożądane. Wystąpienie inhibitora. 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne *** 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

* przyjęto a priori iż w przypadku braku badań dla tak ściśle zdefiniowanej populacji, kryteria wyszukiwania będą szersze i obejmować będą populację kobiet po menopauzie z pierwotną osteoporozą, najbardziej zbliżoną pod względem zarówno ryzyka złamań jak i wcześniejszej terapii; ** jako reprezentant doustnych bisfosfonianów; ***nie przedstawiono danych zaprezentowanych w ramach analiz post-hoc oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, obecność chorób współwystępujących etc), jak również ze względu na region geograficzny, z wyjątkiem sytuacji, gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa chorych dla której przedstawiono wyniki odzwierciedlały populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla EVENTITY®;

^ równoległe z suplementacją witaminy D i wapnia w dawkach zalecanych przez skłuslinie obowiązujące wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu osteoporozy;^^ co najmniej jeden ze wskazanych punktów końcowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą po menopauzie, leczonych uprzednio bisfosfonianami (BFs). Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne (STRUCTURE) porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze złamaniami, uprzednio leczonych BFs.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [2], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla denosumabu, celem identyfikacji badań, które pozwoliłyby na przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – teryparatyd.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna - komparator

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Do programu kwalifikowane są pacjentki ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, w wieku powyżej 60 lat, które spełniają jedno z poniższych kryteriów*:	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej⁸. • Udokumentowane świeże 9 (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej. 	
Interwencja	Denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podanie podskórne – okres leczenia co najmniej 12 miesięcy	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Teryparatyd w dawce 20 mikrogramów dziennie, podanie podskórne - okres leczenia co najmniej 12 miesięcy	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Złamana kręgu; • Złamania pozakręgowe; • Złamania biodra; • Złamania boku; • Gęstość mineralna kości (z uwzględnieniem miejsc pomiaru takich jak biodro, boku, odcinek lędźwiowy kręgosłupa) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Przerwanie leczenia ogółem/ z powodu AE; • AE prowadzące do przerwania terapii; • AE ogółem; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Poważne zdarzenia niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane. • Wystąpienie inhibitora 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

⁸ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamanie takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej, złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamanie trzonów kręgowych).

* Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu, w języku polskim lub angielskim 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

* przyjęto a priori iż w przypadku braku badań dla tak ściśle zdefiniowanej populacji, kryteria wyszukiwania będą szersze i obejmować będą populację kobiet po menopauzie z pierwotną osteoporozą, najbardziej zblizioną pod względem zarówno ryzyka złamań jak i wcześniejszej terapii; ** co najmniej jeden ze wskazanych punktów końcowych.

Do analiz dodatkowych zostaną włączone badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej;

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane w pełnej wersji testowej przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romosozumabu względem wybranych komparatorów w populacji chorych z osteoporozą, opublikowane po 2020 r (2021 r- obecnie),
- Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa romosozumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: prospektywne badania obserwacyjne oceniające efektywność leczenia romosozumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w leczeniu osteoporozy jak również retrospektywne badania obserwacyjne porównujące skuteczność romosozumabu względem denosumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u kobiet po menopauzie - dane uzupełniające dla wyników analizy pośredniej;
- Poszerzona ocena bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC;
 - prace prezentujące dane dotyczące bezpieczeństwa EVENITY® na podstawie danych z rejestru FAERS, publikacje prezentujące wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów hemodializowanych, lub pacjentów z niewydolnością nerek.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy EVENITY®.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych 21.02.2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

W celu odnalezienia informacji na temat badań analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (█), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE.
- serwisy internetowe:
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*);

- WHO Uppsala Monitoring Center.
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych 21.02.2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków () którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej ().

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov] oraz clinicaltrialsregister.eu [www.clinicaltrialsregister.eu].

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „romosozumab OR EVENTY”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 41 rekordów, spośród których kryteria włączenia do przeglądu głównego spełniało jedno badanie kliniczne –ARCH którego wyniki uwzględniono w ramach analizy głównej.

Tabela 3. Badanie dla romosozumabu zidentyfikowane na stronach rejestrów publikujących badania trwające

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
<i>Study to Determine the Efficacy and Safety of Romosozumab in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis (ARCH)</i>	4093 kobiet po menopauzie, ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, w wieku co najmniej 55 lat, z T score	ROMO: 210 mg/miesiąc, podskórnie ALN: 70 mg/tydzień, doustnie Czas trwania leczenia: do ~3 lat	Zakończone i opublikowane (wyniki dostępne na stronie)

1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214>

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

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

W przypadku, gdy dla określonych punktów końcowych dane przedstawiono jedynie w sposób graficzny (brak wartości liczbowych), dane pozyskano w drodze digitalizacji zeskanowanych wykresów danych funkcjonalnych przy pomocy WebPlotDigitizer ([WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 Ankit Rohatgi \(automeris.io\)](http://WebPlotDigitizer - Copyright 2010-2022 Ankit Rohatgi (automeris.io))).

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci

losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMIT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [6].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność ze wewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 7]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń wynosiła zero, w tym przypadku wartość tego parametru nie została oszacowana.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4]. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95%CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat (NNT)*, alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH – number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnic średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości

wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

1.7.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [8, 9].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [8, 9] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu RR_{AC}/OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych RR_{AB}/OR_{AB} przez RR_{CB}/OR_{CB} . Przedział ufności dla RR_{AC}/OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z RR_{AB}/OR_{AB} oraz RR_{CB}/OR_{CB} mają rozkłady normalne [10]. Obliczenia statystyczne wykonywano w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu Microsoft Office.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy danych:

- *Medline (via OVID);*
- *Embase (via OVID);*
- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*

pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2023 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno, zasadne wydaje się uwzględnienie jedynie aktualnych przeglądów systematycznych, które z dużym prawdopodobieństwem zbierają wszystkie najbardziej aktualne dane kliniczne dla interwencji. Stąd zdecydowano się przedstawić wyniki wszystkich przeglądów systematycznych opublikowanych po 2020 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano siedem przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2021-2023: *Ayers 2023 [1], Huang 203 [2], Albert 2021 [3], Shen 2022 [5], Wilkens 2022 [4], Singh 2022 [6] oraz Tian 2021 [8]* w ramach których przedstawiono podsumowanie dotychczas dostępnych danych literaturowych dotyczących efektywności klinicznej romosozumabu względem innych terapii stosowanych w zakresie redukcji złamań w leczeniu osteoporozy. W trakcie weryfikacji wykluczono z opisu przegląd systematyczny *Singh 2022* ze względu na fakt, iż agregacji danych dokonano bez podziału na poszczególne rodzaje komparatorów prezentując wyniki zbiorczo jako ROMO vs grupa kontrolna. Kolejno z opisu wykluczono przegląd systematyczny *Tian 2021*, gdzie autorzy omyłkowo dopuścili się duplikacji danych przedstawiając wyniki tego samego badania, w sposób sugerujący, iż są to 3 różne badania, które w rzeczywistości stanowiły jedynie dodatkowe publikacje dla tego samego badania.

Należy podkreślić, iż wszystkie zidentyfikowane przeglądy systematyczne przedstawiają wyniki dla szerokiej populacji chorych z pierwotną osteoporozą (obu płci, bez względu na wyjściowe ryzyko występowania złamań). Ponadto co istotne z perspektywy niniejszej analizy w badaniach włączonych do niniejszych przeglądów uczestniczyły zarówno chorzy wcześniej nieleczeni jak również leczeni (w różnych proporcjach), co wprowadza dodatkową heterogeniczność kliniczną mogącą mieć wpływ na ostateczne wyniki. Co więcej większość z przedstawionych danych dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej poszczególnych leków opiera się na wynikach metaanalizy sieciowej (NMA), stąd w przypadku stosowania odmiennych kryteriów włączenia badań do NMA (liczba interwencji, liczba badań) możliwe jest uzyskanie odmiennych wyników.

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 4. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ayers 2023 [1] Źródło finansowania: American College of Physicians</p> <p>Podtyp wg AOTMI: IA</p> <p>Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia przeciwosteoporozy w populacji chorych z osteoporozą. Przegląd został zlecony przez American College of Physicians (ACP) w celu aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej ACP dotyczących leczenia osteoporozy</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Bazy informacji medycznej: Ovid MEDLINE ALL, Ovid Evidence Based Medicine Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz ClinicalTrials.gov (od 2014 do lutego 2022).</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 2014 roku do lutego 2022 roku. Wykorzystano wcześniej opublikowany przegląd, aby zidentyfikować badania opublikowane przed rokiem 2014.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: Dorosli z zdiagnozowaną osteoporozą (w ramach NMA uwzględniono jedynie badania obejmujące populację kobiet z osteoporozą pomenopauzalną)</p> <p>Interwencja: romosozumab + alendronian (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Komparatory: bisfosfoniany, denosumab, placebo (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Punkty końcowe: badania, w których oceniano ryzyko złamań w ciągu 12 miesięcy lub dłuższym okresie (I-rzędowe punkty: złamania biodra, kręgosłowa oraz poza kręgosłowe), bezpieczeństwo: AE, SAE, utrata pacjenta w trakcie badania z powodu AE, nietypowe złamania kości udowej (ang. <i>atypical femoral fractures</i> - AFFs), migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> - AF), włączono również badania oceniające jakość życia oraz zakres funkcjonowania</p> <p>Rodzaj badań: RCT w 12-miesięcznym lub dłuższym okresie obserwacji oraz duże badania obserwacyjne (n≥1000). Badania RCT, w których jako główne punkty końcowe oceniano ryzyko występowania złamań</p> <p>Język: angielski</p> <p>Kryteria wyłączenia: brak</p>	<p>Włączone badania: W wynikach uwzględniono tylko badania związane z daną populacją (kobiety po menopauzie) interwencją oraz komparatorem. Łącznie włączono 52 badania RCT, w tym 2 badania Cosman 2016 [FRAME], Saag, 2017 [ARCH] dotyczące romosozumabu, 3 badania dotyczące denosumabu - Nakamura, 2014, Anastasiakis 2019, FREEDOM oraz 10 badań dotyczących bisfosfoniatów (Black, 1996, Black, 2007, Chesnut, 2004, Cummings, 1998, Harris, 1999, Lu, 2021, Nakamura, 2013, Reginster, 2000, Reid, 2018, Ringe, 2004).</p> <p>Wyniki: W porównania metodą <i>pairwise metaanalysis</i> wskazują, iż leczenie sekwencyjne romosozumab/ alendronian związane jest z istotnie niższym ryzykiem występowania złamań biodra, klinicznych złamań kręgosłowa, jakichkolwiek złamań radiologicznych złamań kręgosłowa oraz złamań pozakręgowych w porównaniu do bisfosfoniatów.</p> <p>W porównaniu pośrednim NMA, w grupie pacjentów leczonych ROMO + AUN odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania złamań biodra, klinicznych złamań kręgosłowa, radiologicznych złamań</p>

kręgow oraz złamań poza kręgowych w porównaniu do placebo oraz bisfosfonianów.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania ROMO + ALN względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka poszczególnych rodzajów złamań ocenianych w badaniach. Nie zaobserwowano również istotnych różnic w zakresie częstości występowania nietypowych złamań kości udowej (AFF) oraz osteonekrozy szczęki (ONJ) między ROMO + ALN versus ALN.

Wniosek: Romosozumab stanowi skuteczną i bezpieczną w zapobieganiu występowania złamań kręgow u chorych z osteoporozą (w tym kobiet z osteoporozą pomenopauzalną).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: brak

Wyniki analizy skuteczności- RR [95 % CI], w okresie obserwacji 12 do <36 miesięcy

Punkt końcowy	Porównanie na podstawie <i>pairwise meta-analysis</i>		Porównanie pośrednie (na podstawie NMA, u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną)		
	ROMO + ALN vs. PLC	ROMO + ALN vs. BPs* PLC	ROMO + ALN vs. PLC	ROMO + ALN vs. BPs* vs. DENO	ROMO + ALN vs. ALN
Złamania biodra	-	0,62 [0,42; 0,91]	0,40 [0,23; 0,70]	0,62 [0,42; 0,91]	-
Kliniczne złamanie kręgu	-	0,41 [0,24; 0,71]	0,19 [0,08; 0,46]	0,41 [0,22; 0,75]	0,23 [0,02; 2,59]
Jakiekolwiek złamanie	-	0,74 [0,63; 0,89]	0,51 [0,29; 0,89]	0,74 [0,46; 1,20]	0,51 [0,20; 1,27]

Radiologiczne złamania kręgu	-	0,51 [0,39; 0,66]	0,22 [0,16; 0,31]	0,51 [0,39; 0,66]	0,83 [0,40; 1,75]	-
Złamania poza kręgowę	-	0,82 [0,68; 0,99]	0,58 [0,44; 0,76]	0,82 [0,68; 0,99]	0,59 [0,30; 1,13]	-
Poważne AE	-	0,96 [0,87; 1,05]	0,97 [0,71; 1,33]	0,96 [0,74; 1,24]	0,99 [0,60; 1,64]	-
Utrata z badania z powodu AE	-	0,90 [0,72; 1,13]	0,90 [0,61; 1,35]	0,90 [0,72; 1,13]	Brak danych**	-
Nietypowe złamania kości udowej (ang. <i>atypical femoral fractures - AFFs</i>)	-	-	-	-	0,49 [0,09; 2,69]	-
Osteoporoza szczęki	-	-	-	-	0,99 [0,06; 15,77]	-

* Do bisfosfonatów należą alendronian, ibandronian, risendronian i zoledronian; ** Błąd z powodu niedziałającego linku (*Error, not a valid link*).

<p>Huang 2023 [2]</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IA</p> <p>Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska</p>	<p>Włączone badania: W wynikach aktualizacji wyszukiwania uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją oraz komparatorem. Łącznie włączono 9 badań, w tym 6 badań (<i>Cosman 2016, Saag 2017, Boek 2018, Ishibashi 2015, McClung 2016, NCT02016716 2014</i>) ocenianych romosozumab w dawce 210 mg z alendronianem lub placebo.</p> <p>Wyniki: Leczenie romosozumabem w dawce 210 mg w porównaniu do alendronianu oraz placebo związane było z uzyskaniem istotnie wyższych przyrostów BMD zarówno w kości biodrowej, odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz szyjce kości udowej po 12 miesiącach obserwacji.</p>
<p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IA</p> <p>Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: kobiety z osteoporozą pomenopauzalną</p> <p>Interwencja: romosozumab 70 mg, 140 mg oraz 210 mg - (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Komparatorzy:* placebo, alendronian (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ł-razdowe: występowanie nowych złamań kręgowych, poza kręgowych, złamań klinicznych, - II-razdowe: zmiana gęstości mineralnej kości w kości biodrowej, odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, częstość występowania AE <p>Rodzaj badań: RCT</p> <p>Język: angielski</p>

Kryteria wykluczenia: przeglądy, abstrakty konferencyjne, badania trwające, badania

W grupie pacjentów leczonych ROMO w dawce 210 mg odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do alendronianu. W grupie pacjentów leczonych ROMO w dawce 210mg odnotowano również istotnie niższe ryzyko występowania hiperostry (RR=0,16 [95%CI: 0,04; 0,73]) w porównaniu do alendronianu. Leczenie romosozumabem w dawce 210 mg w porównaniu do placebo związane było z istotnie wyższym ryzykiem występowania reakcji w miejscu iniekcji (OR = 1,81 [95% CI: 1,44; 2,28]). W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. występowania SAE, zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów, AE prowadzących do przerwania badania, zdarzeń prowadzących do wycofania udziału w badaniu, hipokalcemii, nadwrażliwości, występowania nowotworu oraz choroby zwyrodnieniowej stawów uzyskane różnice pomiędzy romosozumabem w dawce 210 mg a odpowiadającym placebo o raz alendronianem były nieistotne statystycznie.

Wniosek: Romosozumab stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: W przypadku oceny ryzyka złamań, autorzy prze prowadzili metaanalizę badań uwzględniających różne komparatory (PLC/ALN). Stąd w niniejszym rozdziale nie

uwzględniono 3 punktów końcowych: częstości występowania nowych złamań kręgowych, poza kręgowych oraz występowania złamań klinicznych, ze względu na fakt, iż agregacji danych dokonano bez podziału na poszczególne rodzaje komparatorów prezentując wyniki zbiorczo jako ROMO vs. grupa kontrolna.

Wynik metaanalizy w zakresie ocenianych punktów końcowych

Punkt końcowy	ROMO 210 mg vs. PLC	ROMO 210 mg vs. ALN
Zmiana gęstości mineralnej kości w kości biodrowej – MD (95% CI) – 12 miesięcy	3,83 [3,04; 4,63]	2,89 [1,73; 4,06]
Zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa - MD (95% CI) – 12 miesięcy	11,40 [8,06; 14,74]	8,12 [6,68; 9,55]
Zmiana gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej - MD (95% CI)- 12 miesięcy	3,56 [2,65; 4,47]	3,11 [2,65; 3,57]
Występowanie AE podczas leczenia – RR [95% CI]	0,98 [0,96; 1,01]	0,96 [0,93; 0,99]
Występowanie SAE – RR [95% CI]	1,07 [0,92; 1,23]	0,93 [0,80; 1,09]
Potwierdzone ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe – RR [95% CI]	1,07 [0,70; 1,64]	1,30 [0,86; 1,97]
Zgony – RR [95% CI]	1,21 [0,71; 2,07]	1,41 [0,81; 2,45]
Zdarzenia prowadzące do przerwania badania – RR [95% CI]	1,09 [0,83; 1,44]	1,08 [0,77; 1,51]

	Zdarzenia prowadzące do wycofania udziału w badaniu -- RR [95% CI]	0,88 [0,59; 1,31]	1,10 [0,65; 1,84]
	Hipokalcemia – RR [95% CI]	3,00 [0,12; 73,51]	0,99 [0,06; 15,77]
	Nadwrażliwość – RR [95% CI]	0,98 [0,83; 1,16]	1,02 [0,80; 1,30]
	Reakcje w miejscu infekcji– RR [95% CI]	1,81 [1,44; 2,28]	-
	Hiperostozą – RR [95% CI]	0,67 [0,38; 1,19]	0,16 [0,04; 0,73]
	Nowotwór -- RR [95% CI]	0,85 [0,61; 1,20]	1,09 [0,66; 1,82]
	Choroba z wyodrębnioną stawów – RR [95% CI]	2,62 [0,35; 19,34]	0,93 [0,75; 1,17]

<p>Albert 2021 [3]</p> <p>Źródło <u>finansowania:</u> brak</p> <p>Podtyp wg <u>AOTMIT:</u> IA</p> <p>Ocena w skali AMSTAR-2: krytyczne niska</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: pacjentki po menopauzie z osteoporozą Interwencja: romosozumab (bez względu na linię leczenia) Komparatory:* alendronian, denosumab (bez względu na linię leczenia) Punkty końcowe: ryzyko złamań kręgu, złamania pozakręgowo, złamania biodra, koszt leków w zapobiegnięciu 1 złamaniu ^ Rodzaj badań: RCT Język: brak zawężeń</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak</p>	<p>Włączone badania: W wynikach aktualizacji wyszukiwania uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją oraz komparatorem. Łącznie włączono 34 randomizowane badania, w tym jedno badanie <i>Cosman 2016 [FRAME]</i> dotyczące romosozumabu, 6 badań dotyczących alendronianu (<i>Black 1996, Black 2006, Cummings 1998, Greenspan 1998, Greenspan 2002, Liberman 1995</i>) oraz dwa badania dotyczące denosumabu (<i>Cummings 2009, Nakura 2014</i>).</p> <p>Wyniki: W grupie pacjentów leczonych ROMO odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania złamań kręgow (RR=0,27) [95%</p>
---	--	---

CI: 0,156; 0,471], p<0,001) w porównaniu do placebo.

W zakresie ryzyka pozostałych złamań (w tym złamań biodra oraz złamań poza kręgowych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych leczonych romosozumabem a placebo. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania romosozumabu względem alendronianu oraz romosozumabu względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka poszczególnych rodzajów złamań ocenianych w badaniach.

Wnioski: Romosozumab stanowi skuteczną terapię w zapobieganiu występowania złamań kręgow u kobiet z menopauzą.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: Autorzy publikacji nie uwzględnili wyników badania ARCH.

Wyniki analizy skuteczności – RR [95% CI]

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie, wartość p	
	ROMO vs. PLC	Wartość p	ROMO vs. ALN	ROMO vs. DENO
Złamania kręgu	0,271 [0,156; 0,471]	<0,001	0,08	0,699
Złamania poza kręgowe	0,747 [0,530; 1,053]	0,096	-	-

	Złamania biodra	0,539 [0,215; 1,349]	0,187	0,931	0,871
Shen 2022 [5] <u>Źródło</u> finansowanie: brak	<p>Cell: Dostarczenie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznych u pacjentów z osteoporozą</p> <p>Synteza wyników: systematyczny przegląd danych z metaanalizą (NMA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do stycznia 2021</p> <p>Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, the Cochrane Library, clinicaltrials.gov</p> <p>Słowa kluczowe: "osteoporosis," "therapeutic" and "random"</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Populacja: pacjenci z osteoporozą</p> <p>Interwencja: romosozumab (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Komparatory: ale ndronian, denosumab (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność: wszystkie złamanie, złamanie kręgu złamanie pozakręgowce; złamanie biodra lub miejsc obwodowych; BMD całego ciała, BMD kręgosłupa, kości biodra, szyjki kości udowej oraz krętarza</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.</p> <p>Rodzaj badań: RCT</p> <p>Język: brak zastrzeżeń</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania obserwacyjne, artykuły przeglądowe, badania epidemiologiczne</p>	<p>Włączone badania: Łącznie zidentyfikowano 79 badań RCT, w tym dwa dotyczące romosozumabu (Cosman 2016, Saag 2017), 13 dotyczących ale ndronianu (Liberman 1995, Black 1996, Cummings 1998, Pols 1999, Orwoll 2000, Greenspan 2002, Luckey 2004, McClung 2006, Recker 2007, Iwamoto 2008, Cosman 2009, Yan 2009, Iwamoto 2011) oraz 9 dotyczących denosozumabu (McClung 2006, Cummings 2006, Orwoll 2012, Recknor 2013, Nakamura 2014, Koh 2016, Miller 2016, Saag 2019, Anastasilakis 2019).</p> <p>Wyniki: Wartość SUCRA (ang. surface under the cumulative ranking curve, pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą) wyniosła dla romosozumabu 91,2%, co oznacza, iż interwencja ta jest niezwykle skuteczna w zmniejszaniu ryzyka złamań osteoporotycznych. Wartość SUCRA dla romosozumabu w przypadku złamań kręgu wyniosła 97,2%, podczas gdy dla złamań poza kręgowych - 88%.</p> <p>Wniosek: Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, iż romosozumab stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w zapobieganiu kolejnym złamaniom w porównaniu do innych opcji</p>		

terapeutycznych stosowanych w leczeniu osteoporozy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: brak spójności (consistency) w zakresie wyników z NMA i wyników uzyskanych w ramach metaanalizy badań

Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – OR [95% CI]

Punkt końcowy	ROMO vs. ALN	ROMO vs. DENO
Wszystkie złamania	0,75 [0,62; 0,91]	0,62 [0,33; 1,16]
Złamania kręgow	0,49 [0,38; 0,64]	0,79 [0,53; 1,18]
Złamania poza kręgow	0,83 [0,69; 0,99]	0,83 [0,64; 1,07]

<p>Willems 2022 (4) Źródło finansowania: UCB Pharma and Amgen Inc Postać badania: IA Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p>Cel: (1) przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury celem identyfikacji badań RCT oceniających skuteczność leków stosowanych w terapii pacjentów z osteoporozą, (2) przeprowadzenie porównania pośredniego z metaanalizą (NMA) efektywności klinicznej leków osteoporozy w leczeniu osteoporozy</p> <p>Synteza wyników: systematyczny przegląd danych z metaanalizą (NMA)</p> <p>Bazy informacji medycznej: elektroniczne bazy danych Medline via Ovid, Embase, Cochrane Central, streszczenia konferencyjne, rejestry, szara literatura</p>	<p>Populacja: pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną</p> <p>Interwencja: romosozumab (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Komparator*: alendronian, denosumab (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Terapie, uwzględnione w ramach analizy: ROMO, TRPT, ABL, ALN, RIS, IB, ZOL, DEN i RLX, dawkowanie zgodnie z CHPL. Oceńniano badania porównujące co najmniej dwie interwencje.</p> <p>Punkty końcowe: występowanie złamań po 12, 24 oraz 36 miesiącu (złamania kręgu, poza kręgow</p>	<p>Włączone badania: W wynikach uwzględniono tylko badania związane z daną interwencją oraz komparatorem. Łącznie zidentyfikowano 100 badań RCT, z czego 27 badań zostało wykorzystane do NMA dla złamań, a 47 badań do oceny gęstości mineralnej kości.</p> <p>Wyniki: Stosowanie romosozumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości wszystkich złamań, po 12, 24 i 36 miesiącu w porównaniu do placebo. Zależność tę odnotowano również w porównaniu do alendronianu w częstości złamań kręgu po 12,</p>
---	--	---	---

<p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak zawężeń</p>	<p>oraz złamanie biodra), odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra</p>	<p>24 oraz 36 miesiącach, a także w złamaniach poza kręgowych po 36 miesiącu leczenia.</p>
<p>Rodzaj badań: Język: brak zawężeń</p>	<p>RCT</p>	<p>Stosowanie romosozumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości złamań biodra po 24 i 36 miesiącu w porównaniu do placebo, a także po 36 miesiącu w porównaniu do alendronianu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka występowania złamań biodra dla porównania romosozumabu względem denosumabu, w żadnym z analizowanych punktów czasowych.</p>
<p>Wniosek: Romosozumab wykazał istotną skuteczność w zmniejszeniu częstości wszystkich typów złamań, a także zwiększeniu gęstości mineralnej kości w porównaniu do placebo. Romosozumab w porównaniu do alendronianu cechował się istotnie lepszą skutecznością w zakresie redukcji ryzyka złamań kręgu niezależnie od okresu leczenia (12-36 miesięcy). Ponadto, romosozumab w porównaniu do alendronianu cechował się zbliżoną skutecznością w zakresie złamań pozakręgowych oraz złamań biodra dla większości analizowanych okresów leczenia, z wyjątkiem porównania dla 36 miesięcy, gdzie uzyskano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka ww złamań względem alendronianu.</p>	<p>Romosozumab w porównaniu z denosumabem cechował się zbliżoną</p>	<p>Wniosek: Romosozumab wykazał istotną skuteczność w zmniejszeniu częstości wszystkich typów złamań, a także zwiększeniu gęstości mineralnej kości w porównaniu do placebo. Romosozumab w porównaniu do alendronianu cechował się istotnie lepszą skutecznością w zakresie redukcji ryzyka złamań kręgu niezależnie od okresu leczenia (12-36 miesięcy). Ponadto, romosozumab w porównaniu do alendronianu cechował się zbliżoną skutecznością w zakresie złamań pozakręgowych oraz złamań biodra dla większości analizowanych okresów leczenia, z wyjątkiem porównania dla 36 miesięcy, gdzie uzyskano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka ww złamań względem alendronianu.</p>

skutecznością w zakresie ryzyka występowania złamań kręgu, złamań biodra bez względu na okres leczenia, wyjątek stanowi punkt końcowy odnoszący się do złamań pozakręgowych w 24 oraz 36 miesiącu, gdzie uzyskana różnica w ryzyku była istotnie statystycznie niższa w grupie ROMO względem DENO.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: zidentyfikowano nie spójność w zakresie wyników uzyskanych w ramach badań bezpośrednio porównujących dane interwencji z wynikami dla tych porównań uzyskanymi w ramach NMA.

Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – RR [95% CI]

Punkt końcowy/ RR [95% CI]	ROMO vs. PLC	ROMO vs. ALN		ROMO vs. DENO
Złamania kręgu po 12 msc	0,31 [0,18; 0,48]	0,62 [0,46; 0,8]	0,82 [0,41; 1,46]	
Złamania kręgu po 24 msc**	0,19 [0,12; 0,28]	0,50 [0,4; 0,62]	0,65 [0,37; 1,05]	
Złamania kręgu po 36 msc**	0,24 [0,16; 0,35]	0,48 [0,37; 0,62]	0,75 [0,47; 1,15]	
Złamania pozakręgowo po 12 msc	0,64 [0,47; 0,86]	0,84 [0,63; 1,1]	0,78 [0,51; 1,14]	
Złamania pozakręgowo po 24 msc**	0,43 [0,22; 0,74]	0,81 [0,63; 1,02]	0,55 [0,27; 0,97]	
Złamania pozakręgowo po 36 msc**	0,51 [0,39; 0,65]	0,82 [0,66; 0,99]	0,63 [0,46; 0,84]	

Złamania biodra po 12 msc	0,54 [0,19; 1,16]	0,69 [0,34; 1,25]	1,12 [0,3; 2,91]
Złamania biodra po24 msc**	0,37 [0,14; 0,79]	0,73 [0,45; 1,13]	0,87 [0,26; 2,15]
Złamania biodra po 36 msc**	0,32 [0,12; 0,67]	0,63 [0,41; 0,91]	1,19 [0,4; 2,73]
Punkt końcowy/ MD [95% CI]	ROMO vs. PLC	ROMO vs. ALN	ROMO vs. DENO
BMD w odc. lędźwiowym kręgosłupa	11,86 [8,18; 15,59]	6,82 [3,09; 10,58]	4,07 [-0,37; 8,53]
BMD w kości biodrowej	5,76 [3,78; 7,76]	2,73 [0,69; 4,78]	0,74 [-1,63; 3,08]
BMD w szyjce kości udowej	5,63 [4,28; 6,97]	2,58 [1,21; 3,94]	2,10 [0,29; 3,9]

** W 24 oraz 36 miesiącu romosozumab był podawany w połączeniu z alendronianem (ROMO/ALN).

*Analiza zawiera również ocenę efektywności klinicznej dla innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy, które nie zostały uwzględnione w niniejszej charakterystyce, z uwagi, iż nie stanowią one adekwatnego komparatora. ^ nie przedstawiono analizy kosztów, z uwagi na fakt, iż nie jest ona celem niniejszej analizy.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Biorąc pod uwagę predefiniowane kryteria (PICOS) zdefiniowane w metodyce niniejszego przeglądu systematycznego, włączeniu podlegały pierwotne, randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego (EVENITY®) względem wybranych komparatorów tj. alendronianu w dawce raz w tygodniu w dawce 35 mg doustnie oraz denosumabu podawanego co 6 miesięcy w dawce 60 mg podskórnym w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, ze złamaniami, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego dla EVENITY®.

Ostatecznie biorąc pod uwagę powyższe kryteria zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne – ARCH spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem doustnego bisfosfonianu - alendronianu w populacji kobiet kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego w wieku od 55 do 90 lat (średnia wieku 74,2 lata) ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, ze złamaniami (w tym świeżymi oraz wielokrotnymi złamaniami) o średnim T score LS wynoszącym -2,9 SD tj. populacji zbliżonej pod kątem T score oraz liczby i charakteru wcześniejszych złamań do populacji wnioskowanej.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu finansowanego w Polsce w populacji chorych po wcześniejszym leczeniu lub nietolerancji BFs. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji kobiet w wieku od 50 roku życia z udokumentowanymi złamaniami, uprzednio leczonych BFs w tym alendronianem porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze złamaniami. W badaniu tym pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym skuteczność obu terapii była ocena gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w kości biodra, a złamania oceniano jedynie jako element oceny bezpieczeństwa leczenia (zgłoszone przez pacjentów, bez weryfikacji radiologicznej).

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [2], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla denosumabu, celem późniejszej próby przeprowadzenia porównania pośredniego, uwzględniając jako komparator pośredni – teryparatyd.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatora zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte badanie kliniczne – DATA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu względem teryparatydu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Dodatkowo w ramach analizy efektywności praktycznej romosozumabu przedstawiono wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność leczenia romosozumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w leczeniu osteoporozy jak również retrospektywne badania obserwacyjne porównujące skuteczność romosozumabu względem denosumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u kobiet po menopauzie - dane uzupełniające dla wyników analizy pośredniej.

W rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa poza prezentacją zakresem źródeł wskazanych do weryfikacji przez [1, 3], przedstawiono również dodatkowe wyniki publikacji przedstawiających dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania EVENITY® z bazy FAERS, opisane w czterech pracach - Vestergaard 2021 oraz Chen 2022, Mitsubishi 2022 oraz Kotake 2023, wyniki metaanalizy badań klinicznych, której celem była ocena ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania leków przeciwosteoporotycznych – Seeto 2023. Przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupie chorych z niewydolnością nerek – Miller 2020 oraz Miyauchi 2022. Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu względem alendronianu w leczeniu Pierwotnej osteoporozy u kobiet po menopauzie

4. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROMOSUZUMABU WZGLĘDEM ALENDRONIANU W LECZENIU PIERWOTNEJ OSTEOPOROZY U KOBIET PO MENOPAUZIE

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B), z podwójnym zaślepieniem (badanie ARCH).

Wyniki badania ARCH przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej Saag 2017 wraz z dostępnym suplementem oraz protokołem badania [9], stanowiąc tym samym główne źródło danych dla badania ARCH.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały: opublikowany raport EMA z 2019 r. (EMA 2019 [11]), dokument pochodzący ze strony FDA z 2021 r (FDA 2021 [12]) oraz dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials.gov* [10].

W badaniu porównano efektywność kliniczną romosozumabu (ROMO) z alendronianem (ALN), w leczeniu pacjentek w wieku 55-60 lat, po menopauzie z potwierdzoną osteoporozą oraz wysokim ryzykiem złamań.

Do badania kwalifikowano osoby u których odnotowano co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- Wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej i \geq jedno umiarkowane lub poważne złamanie kręgow lub ≥ 2 łagodne złamania kręgow
- Wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodne lub poważne złamania kręgow lub złamanie bliższego końca kości udowej w ciągu od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją.

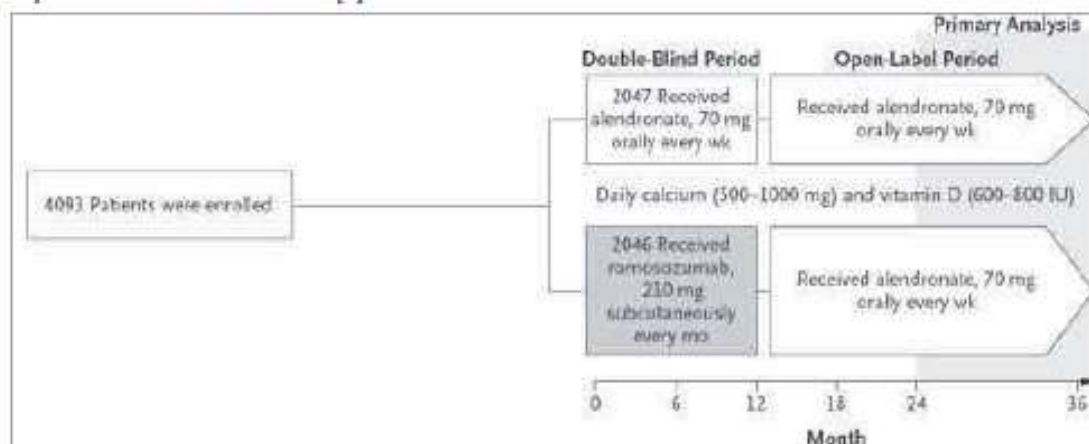
Badanie ARCH zaprojektowano 2-etapowo:

- I etap badania dla porównania ROMO vs ALN przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. *double blind*). Okres leczenia wynosił 12 miesięcy;
- Następnie, w ramach II etapu badania pacjentki stosujące w etapie I ROMO otrzymywały alendronian (ROMO→ALN), natomiast pacjentki w grupie ALN kontynuowały dotychczasową terapię (ALN→ALN).

Długość terapii w przypadku dłuższego okresu obserwacji (I i II etap badania), w zależności od analizowanego punktu końcowego wynosiła do 24 miesięcy i/lub 33 miesiące (mediana). Należy zaznaczyć, iż ocenę efektywności klinicznej leczenia porównywanych interwencji w ramach I i II etapu badania łącznie przeprowadzono bez zaślepienia próby (ang. *open label*).

Schemat badania w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 1. Schemat badania ARCH [9]



Do udziału w badaniu zakwalifikowano łącznie 4093 pacjentki (2046 w grupie leczonej ROMO lub ROMO→ALN oraz 2047 w grupie stosującej wyłącznie alendronian zarówno podczas I, jak również II etapu badania (faza *double blind* i *open label*)).

Porównywane grupy pacjentek są do siebie zbliżone zarówno pod względem cech demograficznych, jak również klinicznych. Średnia wieku pacjentek leczonych ROMO i ALN wynosiła 74,2 lata. Zdecydowana większość analizowanej populacji to pacjentki rasy innej niż latynowskiej (67,7%-69,2%).

Zarówno w grupie leczonej ROMO, jak również ALN wskaźnik BMT zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodra oraz kości udowej był porównywalny. U niemal wszystkich pacjentek odnotowano wystąpienia złamań osteoporotycznych ≥ 45 roku życia (98,8% w grupie ROMO i 99,1% w grupie ALN). Złamania kręgow obserwowano u 96,2% w grupie ROMO i 95,9% w grupie ALN. Złamania w stopniu ciężkim wystąpiły u 64,5% pacjentów leczonych ROMO i 66,9% osób w grupie ALN. Ryzyko złamań wg wskaźnika FRAX było porównywalne i wynosiło od 20 do 20,2.

Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bisfosfonianów, denosumabu oraz innych opcji leczenia zastosowano u 10,46% pacjentów w grupie ROMO (214/2046 pacjentów) oraz u 10,64% pacjentów w grupie ALN (218/2047 pacjentów). Odsetek pacjentek, u których stosowano uprzednio bisfosfoniany w postaci doustnej lub dożyłnej był niski i wynosił 6,6% w grupie ROMO oraz 6,3% wśród pacjentek stosujących alendronian.

Romosozumab podawano przy użyciu jednorazowych ampułko-strzykawek, w postaci 3 wstrzyknięć, po 70 mg raz w miesiącu, łącznie podano 12 dawek [210 mg/miesiąc]. Alendronian w postaci doustnej stosowano w dawce 70 mg raz na tydzień podczas całego okresu badania. Dodatkowo, w czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/ dziennie).

W zależności od analizowanych punktów końcowych wyniki dla porównywanych interwencji przedstawiono podczas 12 miesięcznego okresu leczenia (faza *double blind*), jak również podczas 24 miesięcy leczenia lub podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące (faza *double blind* i *open label*).

4.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Nowe złamania kręgu
- Złamania kliniczne;
- Złamania kliniczne kręgow;
- Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących wskazań;
- Złamania pozakregowe;

- Lokalizacja złamań pozakręgowych;
- Złamani biodra;
- Złamania osteoporotyczne;
- Gęstość mineralna kości.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3).

Główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji ITT czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z wyjątkiem punktu końcowego: nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań oraz gęstość mineralna kości (BMD).

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Saag 2017*[9], chyba że oznaczono inaczej.

4.2.1. Nowe złamania kręgu

częstość występowania nowych złamań kręgów oceniano zarówno podczas 12., jak również 24- miesięcznego okresu obserwacji. Autorzy badania *ARCH* wyniki dla niniejszego punktu końcowego przedstawili w postaci ryzyka względnego, jak również względnego oraz bezwzględnego zmniejszenia ryzyka.

Nowe złamanie zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej 1 stopniowego wzrostu złamania kręgu względem stopnia 0 (krąg prawidłowy) w odcinku kręgosłupa T4-L4 w oparciu o półilościową metodę oceny złamań opartą o radiogramy boczne kręgosłupa opisane wg klasyfikacji Genant (ang. *Genant Semiquantitative Scoring Method*).

W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których ocenę radiogramów przeprowadzono wyjściowo oraz co najmniej jednokrotnie podczas trwania badania. W przypadku utraty danych dotyczących oceny radiograficznej przeprowadzonej po rozpoczęciu badania (ang. *missing data*), zastosowano imputację danych dostępnych w ostatnim okresie obserwacji (ang. *multiple imputation*).

W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji oraz u których zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, uwzględniającej cechy demograficzne oraz kliniczne pacjentów (wiek, długość okresu po menopauzie, wskaźnik masy ciała, liczbę oraz ciężkość złamań kręgów, wskaźnik T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej).

Dodatkowo wyniki dla punktu końcowego przedstawiono z zastosowaniem metody LOCF, tj. w przypadku utraty danych dotyczących oceny radiograficznej przeprowadzonej po rozpoczęciu badania (ang. *missing data*), zastosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego z uwzględnieniem zastosowanej metody statystycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Nowe złamania kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (*ARCH*) [9, 11]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Nowe złamanie kręgu						
	ROMO	2046	82 (4,0)	0,63 (0,47; 0,85)*	Bd	bd	0,003
	ALN	2047	128 (6,3)				
	Nowe złamanie kręgu						
ROMO	1696	55 (3,2)			1,84	0,008	

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p	
	ALN	1703	85 (5,0)	0,64 (0,46; 0,89) ^b	36 (11; 54)	(0,51; 3,17)		
Do 24 miesiąca (faza open label)	Nowe złamanie kręgu							
	ROMO→ALN	2046	127 (6,2)	0,52 (0,40; 0,66) ^a	Bd	bd	< 0,001	
	ALN→ALN	2047	243(11,9)					
	Nowe złamanie kręgu							
	ROMO→ALN	1825	74 (4,1)	0,50 (0,38; 0,66) ^b	50 (34; 62)	4,03 (2,50; 5,57)	< 0,001	
	ALN→ALN	1834	147 (8,0)					
ALN→ALN	2047	266(13,0)						

bd – brak danych;

^a W przypadku brakujących danych dotyczących złamań, zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, obejmującą leczoną grupę pacjentów z uwzględnieniem zmiennych wyjściowych, tj. wiek pacjentów, długość okresu po menopauzie, wskaźnik masy ciała, liczbę oraz ciężkość złamań kręgowych, wskaźnik T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej. Wartość n i % oparte są na wartości średniej uzyskanej w oparciu o dane pozyskane w ramach 5-krotnej imputacji dla danego „zestawu” danych;

^b Wskaźnik ryzyka obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, uwzględniając korektę dotyczącą wieku pacjentów, wyjściowego wskaźnika T dla BMD w całym biodrze (≤ -2,5, > -2,5) i obecność ciężkich złamań kręgowych na początku badania. Nominalne wartości P oparte na modelu regresji logistycznej uwzględniającym wiek, wyjściowy wskaźnik T dla BMD w całym biodrze oraz obecność ciężkiego złamania kręgowych na początku badania. W przypadku brakujących danych zastosowano metodę LOCF (ang. last observation carried forward), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji;

^c Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity® International non-proprietary name: romosozumab.17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Obliczone przez autorów badania ARCH ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych, w zależności od zastosowanej przez autorów metody statystycznej (wielokrotna imputacja/LOCF), do 12 miesięcznego okresu leczenia jest porównywalne i wynosi odpowiednio:

- RR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85); p= 0,003 (metoda wielokrotnej imputacja danych);
- RR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,89); p= 0,008 (metoda LOCF)

Bez względu na stosowaną przez autorów badania ARCH metodę statystyczną, zastosowanie terapii romosozumabem związane jest z niższym względem pacjentek leczonych ALN ryzykiem wystąpienia nowych złamań wynoszącym 63-64% analogicznego ryzyka wśród osób leczonych wyłącznie alendronianem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO. Parametr RRR wynosi 36% (95% CI: 11; 54), co oznacza, iż w 12 miesięcznym okresie obserwacji w ramieniu przyjmujących ROMO-> ALN odnotowano 36% redukcje ryzyka względnego nowych złamań kręgowych w porównaniu do ramienia komparatora.

Ponadto, zastosowanie romosozumabu istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgu do 24 miesięcy obserwacji. Obliczone przez autorów badania ARCH ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych dla porównania ROM→ALN vs ALN→ALN (faza open label) wynosi kolejno:

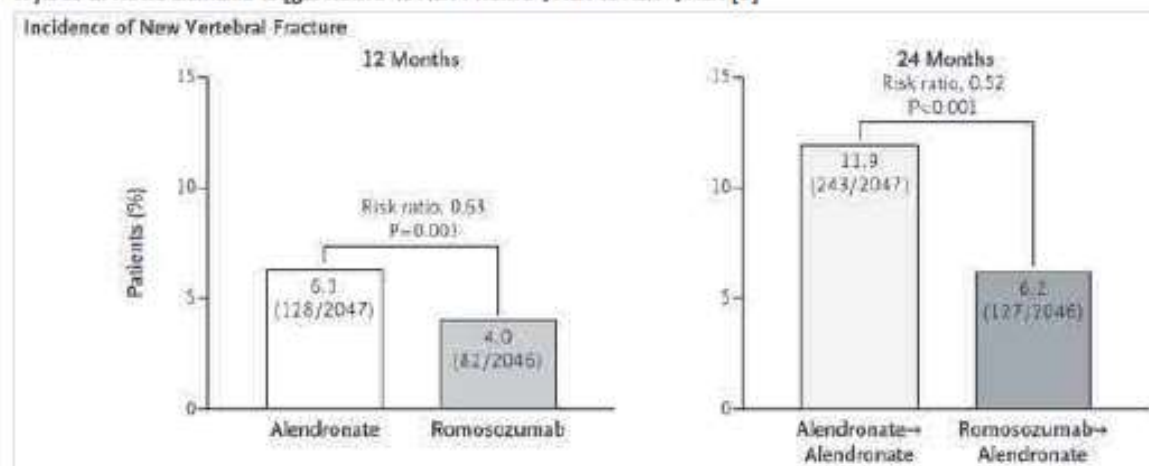
- RR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,66); p< 0,001 (metoda wielokrotnej imputacja danych);
- RR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,66); p < 0,001 (metoda LOCF)

Zastosowanie terapii zawierającej romosozumab (ROM→ALN) zamiast wyłączenie ALN związane jest z uzyskaniem 48% oraz 50% redukcji ryzyka występowania nowych złamań kręgu.

Uzyskany wynik, analogicznie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych sekwencyjnie ROM→ALN w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie ALN podczas całego okresu badania (p < 0,001).

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 2. Nowe złamania kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN [9]



Dane dla punktu końcowego obliczone z wykorzystaniem metody statystycznej wielokrotnej imputacji

Zastosowanie terapii z romosozumabem stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą względem alendronianu opcję terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych wśród kobiet z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym.

4.2.2. Złamania kliniczne

W badaniu ARCH analizowano złamania istotne klinicznie zdefiniowane jako złamania obejmujące wszystkie złamania objawowe, w tym złamania inne niż złamania kręgu oraz bolesne złamania kręgu.

Dane dla punktu końcowego przedstawiono z uwzględnieniem trzech okresów obserwacji, tj.:

- do 12 miesięcy (faza *double blind*);
- do 24 miesięcy obserwacji (faza *double blind* oraz *open label*);
- dla mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące [główny okres obserwacji (ang. *primary analysis period*)].

Autorzy badania ARCH ocenę dla głównego okresu badania obejmującego fazę *double blind* oraz *open label* przeprowadzili w momencie jeśli złamania kliniczne odnotowano u co najmniej 330 pacjentów uczestniczących w badaniu oraz którzy uczestniczyli w wizycie kontrolnej w 24 miesiącu badania.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Złamania kliniczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9, 11]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	Złamania kliniczne*						
	ROMO→ALN	2046	79 (3,9)	0,72 (0,54; 0,96)	28 (4; 46)	1,8 (0,5; 3,1)	0,027
	ALN→ALN	2047	110 (5,4)				
Do 24 miesięcy	Złamania kliniczne*						

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
(faza <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	bd	2,7 (0,8; 4,5)	26 (9;41)	0,005
	ALN→ALN	2047	197 (9,6)				
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji [§]	Złamania kliniczne*						
	ROMO→ALN	2046	198 (9,7)	0,73 (0,61; 0,88)	27 (12; 39)	bd	< 0,001
	ALN→ALN	2047	266(13,0)				

bd – brak danych;

* Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

§ W badaniu ARCH analizowano dane dla złamań klinicznych dla głównego okresu obserwacji (ang. *primary analysis period*) wynoszącego 2,7 roku/33 miesiące (mediana) [zakres: 2,2; 3,3 roku], obejmującego fazę *double blind* oraz *open label*. Ocena dla głównego okresu obserwacji przeprowadzono w momencie jeśli złamania kliniczne odnotowano u co najmniej 330 pacjentów oraz którzy uczestniczyli podczas wizyty kontrolnej w 24 miesiącu badania;

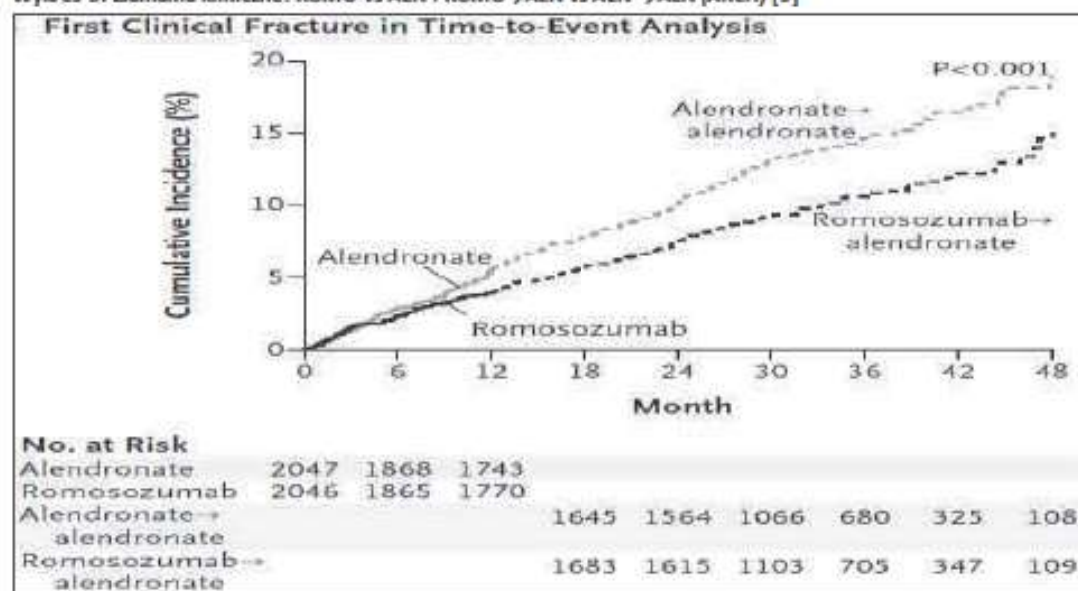
*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosozumab.17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Zastosowanie terapii romosozumabem zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie badania związane jest z niższą względem pacjentów leczonych alendronianem częstością występowania złamań klinicznych.

Obliczony przez autorów badania ARCH hazard względny wystąpienia klinicznych złamań do 12 miesięcy terapii, jak również podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi kolejno: 0,72 (95% CI: 0,54; 0,96) i 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), co oznacza, iż leczenie ROMO pozwala na odpowiednio: 28% i 27% redukcję ryzyka wystąpienia klinicznych złamań, względem pacjentek leczonych wyłącznie alendronianem. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść terapii zawierającej ROMO.

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 3. Złamania kliniczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9]



Biorąc powyższe pod uwagę, romosozumab stanowi skuteczniejszą względem alendronianu opcję terapeutyczną w redukcji ryzyka klinicznych złamań, zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji wśród kobiet z osteoporozą w wieku postmenopauzalnym.

4.2.3. Złamania kliniczne kręgow

Dane dotyczące częstości występowania klinicznych złamań kręgow zarówno do 12 miesięcy obserwacji, jak również podczas 24-miesięcznego okresu badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Złamania kliniczne kręgow: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)	wartość
Do 12 miesięcy (faza double blind)	Złamania kliniczne kręgow*						
	ROMO→ALN	2046	10 (0,5)	0,56 (0,26; 1,22)	bd	bd	0,14
	ALN→ALN	2047	18 (0,9)				
Do 24 miesięcy (faza open label)	Złamania kliniczne kręgow*						
	ROMO→ALN	2046	18 (0,9)	0,41 (0,24; 0,71)	bd	bd	<0,001
	ALN→ALN	2047	44 (2,1)				

bd – brak danych;

* Hazard względny (ang. hazard ratio) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania

Wśród pacjentów leczonych ROMO obserwowano niższą względem pacjentów leczonych bez romosozumabu częstość występowania klinicznych złamań kręgow zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji.

Hazard względny wystąpienia klinicznego złamania kręgow do 12 miesięcy badania wynosi 0,56 (95% CI: 0,26; 1,22). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentek leczonych z zastosowaniem ROMO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,14).

Hazard względny wystąpienia niniejszego punktu końcowego dla porównania ROMO→ALN vs ALN→ALN do 24 miesięcy badania wynosi 0,41 (95% CI: 0,24; 0,71), co oznacza iż, prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznego złamania kręgu w grupie leczonej ROMO jest niższe i wynosi 59% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentek stosujących alendronian. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,001).

4.2.4. Nowe złamania lub ≥1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań

W badaniu ARCH analizowano częstość występowania nowych złamań kręgow oraz pogorszenie w zakresie występujących złamań, zdefiniowane jako wzrost o co najmniej jeden stopień wg skali półilościowej.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Nowe złamania lub ≥1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN [9, 11]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Do 12 miesięcy	Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań*						
	ROMO	1696	67 (4,0)		34 (11; 51)	2,0 (0,6; 3,5)	0,006

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
(faza <i>double blind</i>)	ALN	1703	101 (5,9)	0,66 (0,49; 0,89)			
Do 24 miesiąca (faza <i>open label</i>)	Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań*						
	ROMO→ALN	1825	87 (4,8)	0,52 (0,40; 0,66)	48 (34; 60)	4,4 (2,8; 6,1)	<0,001
	ALN→ALN	1834	168 (9,2)				

*Wskaźnik ryzyka obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, uwzględniając korektę dotyczącą wieku pacjentów, wyjściowego wskaźnika T dla BMD w całym biodrze (≤ -2,5, > -2,5) i obecność ciężkich złamań kręgowych na początku badania. Nominalne wartości P oparto na modelu regresji logistycznej uwzględniającym wiek, wyjściowy wskaźnik T dla BMD w całym biodrze oraz obecność ciężkiego złamania kręgowego na początku badania. W przypadku brakujących danych zastosowano metodę LOCF (ang. last observation carried forward), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Ryzyko wystąpienia nowych złamań lub ≥1 stopniowego pogorszenia w zakresie istniejących już złamań do 12 oraz do 24 miesiąca obserwacji wynoszą kolejno 0,66 (95% CI: 0,49; 0,89) i 0,52 (95% CI: 0,40; 0,66), co oznacza iż, ryzyko wystąpienia nowego złamania kręgu lub ≥ 1 stopniowego pogorszenia w zakresie złamania istniejącego w grupie leczonej z ROMO stanowi odpowiednio 66% i 52% analogicznego ryzyka względem grupy stosującej ALN. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych z zastosowaniem romosozumabu (ROMO i ROMO→ALN).

4.2.5. Złamania pozakręgowo

Dane dotyczące częstości występowania złamań innych niż złamania kręgu, z wyszczególnieniem dużych złamań innych niż złamania kręgowych do 12. i 24 miesięcy leczenia, jak również podczas głównego okresu obserwacji którego mediana wynosi 33 miesiące przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Złamania pozakręgowo oraz duże złamania pozakręgowo: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9, 11]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	wartość p
Złamania pozakręgowo^{ab}							
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	ROMO	2046	70 (3,4)	0,74 (0,54; 1,01)	26 (-1; 46)	1,4 (0,1; 2,6)	0,057
	ALN	2047	95 (4,6)				
Do 24 miesiąca (faza <i>open label</i>) ^a	ROMO→ALN	2046	129 (6,3)	bd	19 (-2; 36)	1,6 (-0,1; 3,3)	0,074
	ALN→ALN	2047	152 (7,8)				
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji	ROMO→ALN	2046	178 (8,7)	0,81 (0,66; 0,99)	19 (1; 34)	bd	0,037
	ALN→ALN	2047	217 (10,6)				
Duże złamania pozakręgowo^{ac}							
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	ROMO	2046	59 (2,9)	0,67 (0,48; 0,94)	bd	bd	0,019
	ALN	2047	88 (4,3)				

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	wartość p
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji	ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	0,73 (0,59; 0,90)	bd	bd	0,004
	ALN→ALN	2047	196 (9,6)				

bd – brak danych;

* Hazard względny (ang. hazard ratio) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

^b Spośród złamań innych niż złamania kręgu wykluczono złamania w obrębie czaszki, kości twarzy, śródreżca, palców rąk i nóg. Wykluczono również złamania patologiczne lub urazowe;

^c Duże złamanie inne niż złamanie kręgu obejmowały złamanie miednicy, dystalnej części kości udowej, proksymalnej kości piszczelowej, żeber, proksymalnej kości ramiennej, przedramienia i biodra;

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ROMO obserwowano niższą względem pacjentów leczonych bez romosozumabu częstość występowania złamań pozakręgowych oraz dużych złamań pozakręgowych we wszystkich analizowanych okresach obserwacji.

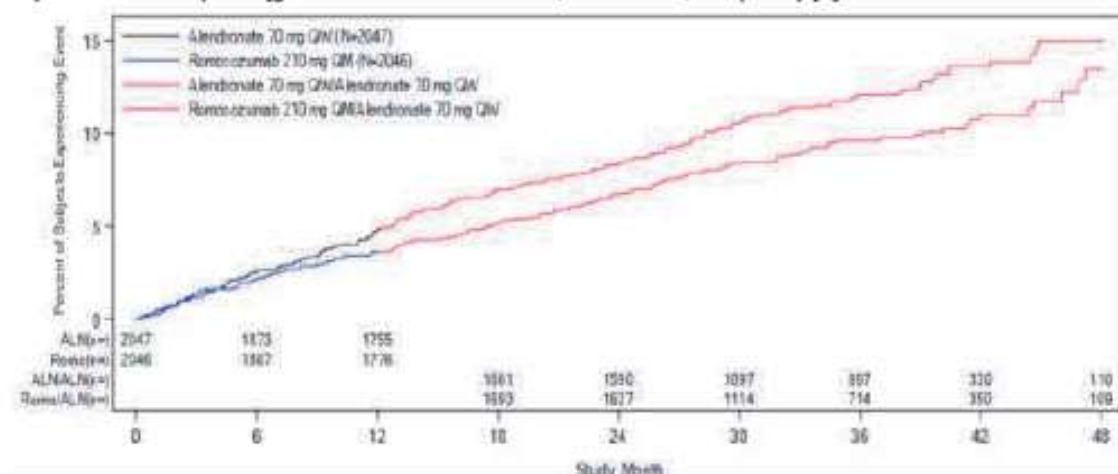
Złamania pozakręgowo

Hazard względny wystąpienia złamań pozakręgowych do 12 miesiąca obserwacji jest korzystny dla pacjentek leczonych romosozumabem, nie wykazuje jednak znamienności statystycznej.

Obliczony przez autorów badania ARCH hazard względny wystąpienia złamania pozakręgowego podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), co oznacza, iż zastosowanie terapii z ROMO pozwala na 19% redukcję ryzyka złamań pozakręgowych względem pacjentów leczonych ALN. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych z ROMO (p= 0,037).

Dane w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Złamania pozakręgowo: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]



Duże złamanie pozakręgowo

Zastosowanie terapii z ROMO związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dużych złamań pozakręgowych względem pacjentek leczonych wyłącznie alendronianem wynoszącą kolejno:

- 33%- do 12 miesiąca obserwacji [HR= 0,67 (0,48; 0,94)]

- 27% podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące [HR = 0,73 (95% CI: 0,59; 0,90)].

Uzyskane dla obu ocenianych okresów obserwacji wyniki są korzystne dla pacjentek leczonych z ROMO.

4.2.6. Lokalizacja złamań pozakręgowych

W badaniu ARCH analizowano również częstość występowania złamań innych niż złamania kręgow z uwzględnieniem lokalizacji złamania.

Wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawione zostały w dokumencie EMA, tj. *Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosuzumab* [11], z uwzględnieniem następujących okresów obserwacji:

- do 12 miesiąca (faza *double blind*);
- do 24 miesiąca obserwacji (faza *double blind* oraz *open label*);
- dla mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące [główny okres obserwacji (ang. *primary analysis period*)].

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Lokalizacja złamań innych niż złamanie kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [11]

Lokalizacja złamania	Do 12 miesiąca		Do 24 miesiąca		Mediana obserwacji: 33 miesiące		
	ROMO [N = 2046]	ALN [N = 2047]	ROMO→ALN [N = 2046]	ALN→ALN [N = 2047]	ROMO→ALN [N = 2046]	ALN→ALN [N = 2047]	
n (%) / liczba zdarzeń							
Biodro	14 (0,7)/14	22 (1,1)/22	31 (1,5)/32	43 (2,1)/44	41 (2,0)/42	66 (3,2)/68	
Przedramię	33 (1,6)/47	42 (2,1)/62	52 (2,5)/73	59 (2,9)/86	65 (3,2)/90	73 (3,6)/107	
Nadgarstek	29 (1,4)/41	38 (1,9)/58	47 (2,3)/66	52 (2,5)/77	60 (2,9)/83	61 (3,0)/90	
Żebra	5 (0,2)/5	10 (0,5)/11	8 (0,4)/9	16 (0,8)/18	13 (0,6)/13	23 (1,1)/25	
Kość ramienna	5 (0,2)/5	11 (0,5)/11	12 (0,6)/12	19 (0,9)/20	20 (1,0)/20	31 (1,5)/31	
Proksymalna kość ramienna	5 (0,2)/5	10 (0,5)/10	11 (0,6)/11	18 (0,9)/19	17 (0,8)/17	28 (1,4)/28	
Miednica	1 (<0,1)/2	8 (0,4)/12	3 (0,1)/4	13 (0,6)/19	5 (0,2)/7	17 (0,8)/26	
Ogółem	14 (0,7)/17	9 (0,4)/12	24 (1,2)/29	21 (1,0)/27	37 (1,8)/43	29 (1,4)/35	
Kończyna dolna	Dystalna kość udowa	1 (<0,1)/1	1 (<1)/1	5 (0,2)/5	4 (0,2)/4	11 (0,5)/11	7 (0,3)/7
	Podłuzie z kostką	8 (0,4)/11	8 (0,4)/11	11 (0,5)/16	12 (0,6)/16	16 (0,8)/22	14 (0,7)/18
	Kostka	6 (0,3)/8	4 (0,2)/6	7 (0,3)/10	7 (0,3)/9	11 (0,5)/15	8 (0,4)/10
	Część proksymalna kości piszczelowej	2 (<0,1)/2	4 (0,2)/4	3 (0,1)/3	5 (0,2)/5	4 (0,2)/4	6 (0,3)/6
Złamanie kości w obrębie stopy	1 (<0,1)/1	3 (0,1)/3	6 (0,3)/6	6 (0,3)/6	9 (0,4)/9	7 (0,3)/7	

Zastosowanie 12-miesięcznego leczenia romosozumabem związane jest z niższymi względem terapii alendronianem odsetkami zdarzeń takich jak złamanie biodra (14% vs 22%), przedramienia (47% vs 62%), nadgarstka (41% vs 58%), żebra i kości ramiennej (5% vs 11%), proksymalnej kości ramiennej (5% vs 10%), miednicy (2% vs 12%) oraz wyższymi odsetkami złamań nogi ogółem (17% vs 12%).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ROMO vs ALN) odnotowano zbliżone odsetki zdarzeń w zakresie złamań kości stopy.

Podczas głównego okresu obserwacji, tj. podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące korzystny efekt terapii z zastosowaniem ROMO został podtrzymany jeśli chodzi o złamania biodra (42% vs 68%), przedramienia (90% vs 107%), nadgarstka (83% vs 90%), żebra (13% vs 25%), kości ramiennej (20% vs 31%), proksymalnej kości ramiennej (17% vs 28%), miednicy (7% vs 26%).

Analogicznie jak w przypadku krótszego okresu terapii, podczas dłuższej obserwacji w grupie ROMO→ALN odnotowano wyższe względem pacjentek leczonych wyłącznie alendronianem odsetki złamań nogi ogółem (43% vs 35%) – mediana obserwacji 33 miesiące.

Wśród pacjentek leczonych ROMO→ALN podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące częstość złamań w obrębie nogi była wyższa względem pacjentów leczonych ALN (odsetek zdarzeń: 43% vs 35%).

Bez względu na długość okresu obserwacji częstość złamań w obrębie kości stopy w obu analizowanych grupach pacjentek była porównywalna, niemniej jednak podczas dłuższego okresu obserwacji odnotowano wzrost odsetka złamań kości stopy w zakresie obu opcji terapeutycznych (9% vs 7%).

4.2.7. Złamania biodra

Dane dotyczące występowania złamań biodra zestawiono poniżej.

Tabela 11. Złamania biodra: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Złamania biodra*							
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	ROMO	2046	14 (0,7)	0,64 (0,33; 1,26)	36 (-26; 67)	0,3 (-0,3; 0,9)	0,19
	ALN	2047	22 (1,1)				
Do 24 miesięcy (faza <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2046	31 (1,5)*	bd	28 (-15; 54)	0,6 (-0,2; 1,4)	0,17*
	ALN→ALN	2047	43 (2,1)*				
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji	ROMO→ALN	2046	41 (2,0)	0,62 (0,42; 0,92)	38 (8; 58)	bd	0,015
	ALN→ALN	2047	66 (3,2)				

bd – brak danych

* Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Wśród pacjentek leczonych romosozumabem obserwowano redukcję ryzyka dotyczącego złamania biodra względem osób stosujących ALN. Niemniej jednak obliczony przez autorów badania hazard względny nie jest istotny statystycznie (p= 0,19).

Hazard względny wystąpienia złamań biodra podczas głównego okresu badania wynoszącego 33 miesiące (mediana) wynosi 0,62 (95% CI: 0,42; 0,92), co oznacza, iż wśród pacjentek leczonych z ROMO ryzyko złamania biodra zostało zredukowane o 38% względem pacjentek nie stosujących ROMO. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść terapii z romosozumabem (p= 0,015)

4.2.8. Złamania osteoporotyczne

W badaniu ARCH analizowano częstość występowania złamań osteoporotycznych ogółem, jak również z wyszczególnieniem dużych złamań osteoporotycznych (ang. *major osteoporotic fracture*).

Informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 12. Złamania osteoporotyczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Złamania osteoporotyczne^{ab}							
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	ROMO	2046	134 (6,5)	0,71 (0,57; 0,88)	Bd	Bd	0,002
	ALN	2047	189 (9,2)				
Do 24 miesięcy (faza <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2046	bd	bd	bd	bd	Bd
	ALN→ALN	2047	bd				
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji	ROMO→ALN	2046	266 (13,0)	0,65 (0,56; 0,76)	bd	bd	<0,001
	ALN→ALN	2047	392 (19,1)				
Duże złłamania osteoporotyczne^{ac}							
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	ROMO	2046	61 (3,0)	0,72 (0,52; 1,01)	28 (-1; 48)	1,4 (0,3; 2,5)	0,053
	ALN	2047	85 (4,2)				
33 mies. (mediana) - główny okres obserwacji	ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	0,68 (0,55; 0,84)	32 (16; 45)	bd	<0,001
	ALN→ALN	2047	209 (10,2)				

bd – brak danych

* Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

^b Złamania osteoporotyczne obejmują wszelkie złłamania osteoporotyczne pozakregowe, które nie są związane z ciężkim urazem lub złamaniem patologicznym oraz nowe lub pogarszające się złłamania kręgow, niezależnie od ciężkości urazu lub złamań patologicznych;

^c Duże złłamania osteoporotyczne obejmują złłamania biodra, przedramienia i kości ramiennej, które nie są związane z patologicznym złamaniem niezależnie od ciężkości urazu oraz kliniczne złłamania kręgow.

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Hazard względny dotyczący wystąpienia złamań osteoporotycznych zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji wynosi kolejno 0,71 (95% CI: 0,57; 0,88) oraz 0,65 (95% CI: 0,56; 0,76), co oznacza iż, ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej z ROMO zostało zredukowane o odpowiednio 29% i 35% względem osób stosujących wyłącznie ALN. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO lub ROMO→ALN.

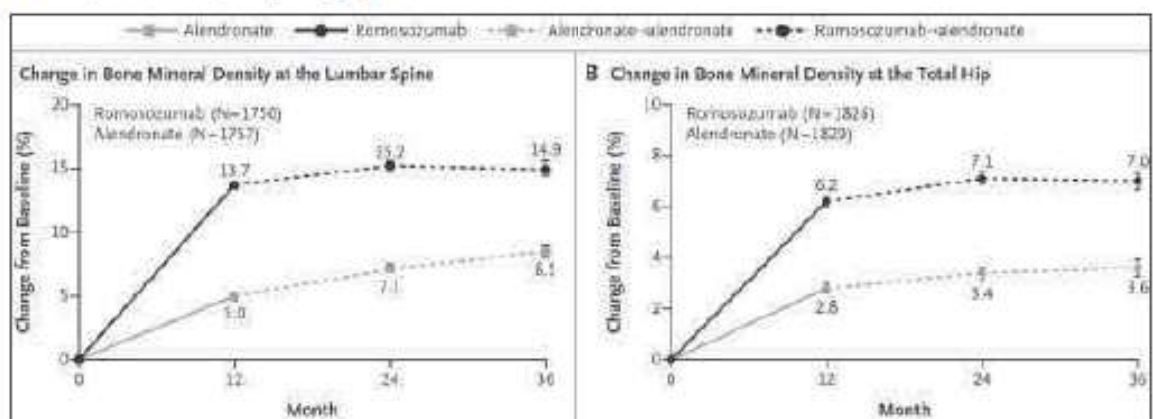
Hazard względny dla dużych złamań osteoporotycznych do 12 miesiąca obserwacji jest korzystny dla pacjentek leczonych z ROMO, nie wykazuje jednak istotności statystycznej.

Hazard względny dotyczący dużych złamań osteoporotycznych podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi 0,68 (95% CI: 0,55; 0,84), co oznacza iż, ryzyko wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej ROMO zostało zredukowane o 32% względem osób leczonych wyłącznie ALN. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych z zastosowaniem romosozumabu ($p < 0,001$).

Bez względu na zastosowaną przez autorów badania ARCH metodę statystyczną, jak również długość okresu obserwacji, zastosowanie leczenia zawierającego romosozumabu skutkuje uzyskaniem wyższej średniej procentowej gęstości kości względem pacjentów leczonych wyłącznie alendronianem we wszystkich analizowanych lokalizacjach w których przeprowadzono pomiary, tj. odcinek lędźwiowy kręgosłupa, całe biodro oraz szyjka kości udowej.

Wyniki dotyczące zmiany w gęstości mineralnej kości w obrębie lędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz całego biodra, dostępne w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Różnica średniej procentowej gęstości mineralnej kości, względem wartości wyjściowej ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]



Różnica średniej procentowej zmiany w zakresie BMD pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów wynosi:

- **Lędźwiowy odcinek kręgosłupa:**
 - 12 miesięcy: ROMO vs ALN: MD =8,7 (95% CI: 8,31; 9,08);
 - 24 miesięcy: ROMO→ALN vs ALN→ALN: MD =8,0 (95% CI: 7,5;8,52);
 - 24 miesięcy: ROMO→ALN vs ALN→ALN: MD =6,4 (95% CI: 5,81; 7,08);
- **Całe biodro:**
 - 12 miesięcy: ROMO vs ALN: MD =3,3 (3,05; 3,62);
 - 24 miesięcy: ROMO vs ALN: MD =3,7 (3,40; 4,06);
 - 24 miesięcy: ROMO vs ALN: MD =3,4 (2,93; 3,84).

Obliczone przez autorów badania ARCH różnice w zakresie procentowej zmiany BMD wśród pacjentek leczonych z zastosowaniem ROMO są istotne statystycznie na korzyść osób leczonych ROMO lub ROMO→ALN względem pacjentek stosujących wyłącznie alendronianem ($p < 0,001$).

4.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony ogółem oraz z przyczyn sercowo naczyniowych;
- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania;

- Zdarzenia niepożądane podczas leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku (ROMO lub ALN) do 12 miesiąca leczenia, tj. podczas podwójnie zaślepionej fazy badania ARCH (ang. *double blind*).

Ocenę bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzono bez zachowaniem reguły ITT (ang. *safety population*). Wyjątek stanowił punkt końcowy taki jak utrata z badania, dla którego wyniki przedstawiono z uwzględnieniem populacji ITT.

Dodatkowo, w ocenie częstości zdarzeń podczas głównego okresu obserwacji, tj. dla mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące (ang. *time of the primary analysis*), uwzględniono zdarzenia występujące zarówno podczas fazy *double blind*, jak również *open label*.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3)

4.3.1. Zgony

W badaniu ARCH raportowano liczbę i odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia zgonu ogółem oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dane zestawiono w tabeli.

Tabela 14. Zgony: ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Zgony ogółem				
	ROMO	2040	30 (1,5)	1,42 (0,81; 2,48); p=0,224	-
ALN	2014	21 (1,0) [^]			
Do 24 miesiąca (faza <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2040	90 (4,4) [^]	0,99 (0,73; 1,33); p=0,930	-
	ALN→ALN	2014	90 (4,5) [^]		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Zgony z przyczyn sercowo naczyniowych ^{^^}				
	ROMO	2040	17 (0,8)	1,40 (0,67; 2,94); p=0,372	-
ALN	2014	12 (0,6)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2040	58 (2,8)	1,04 (0,72; 1,52); p=0,828	-
	ALN→ALN	2014	55 (2,7)		

[^] U jednej z pacjentek wystąpiło niezwiązane z leczeniem ciężkie zdarzenie niepożądane takie jak zapalenie płuc, które zostało niewłaściwie zareportowane w badaniu, tj. jako zgon. W związku z powyższym nie zostało ono uwzględnione w analizie zgonów

^{^^} Analizowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub prawdopodobnie spowodowane przyczynami sercowo-naczyniowymi

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Zarówno podczas 12 miesięcy terapii (ROMO vs ALN), jak również podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące (ROMO→ALN vs ALN→ALN) obserwowano porównywalną częstość wstępowania zgonów ogółem, jak również zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obliczone dla niniejszych punktów ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

4.3.2. Utrata z badania

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych, w zależności od analizowanego okresu obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Utrata z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	Utrata z badania ogółem				
	ROMO	2046	224 (10,5)*	0,96 (0,78; 1,16); p=0,653	-
ALN	2047	215 (11)*			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> <i>i open label</i>)	ROMO→ALN	2046	471 (23)*	1,00 (0,87; 1,16); p=0,964	-
	ALN→ALN	2047	472 (23)*		
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych				
	ROMO	2046	25 (1,2)*	1,00 (0,57; 1,75); p=0,999	-
ALN	2047	25 (1,2)*			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> oraz <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2046	45 (2,2)*	1,05 (0,69; 1,60); p=0,828	-
	ALN→ALN	2047	43 (2,1)*		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno podczas 12 miesięcy terapii (ROMO vs ALN), jak również podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące (ROMO→ALN vs ALN→ALN) obserwowano porównywalną częstość wstępowania utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczone dla niniejszych punktów ilorazyszans nie wykazują istotności statystycznej.

4.3.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ang. *event leading to discontinuation of trial regimen*) przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
	ROMO	2040	70 (3,4)	1,08 (0,77; 1,53) p=0,652	-
ALN	2014	64 (3,2)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> <i>i open label</i>)	ROMO→ALN	2040	133 (6,5)	0,89 (0,70; 1,14) p=0,359	-
	ALN→ALN	2014	146 (7,2)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

4.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania (ang. *event leading to discontinuation of trial participation*) przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania				
	ROMO	2040	30 (1,5)	1,10 (0,65; 1,85) p=0,725	-
ALN	2014	27 (0,3)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> oraz <i>open label</i>)	ROMO→ALN	2040	47 (2,3)	1,08 (0,71; 1,64) p=0,715	-
	ALN→ALN	2014	43 (2,1)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

4.3.5. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również takich jak ból pleców oraz zapalenie nosogardzieli w zależności od długości okresu obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Ogółem				
	ROMO	2040	1544 (75,7)	0,85 (0,73; 0,98) p= 0,025	34 (19; 265)
ALN	2014	1584 (78,6)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	1766 (86,6)	0,83 (0,69; 1,00) p= 0,053	-
	ALN→ALN	2014	1784 (88,6)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Ból pleców				
	ROMO	2040	186 (9,1)	0,78 (0,63; 0,95) p= 0,016	44 (24; 228)
ALN	2014	228 (11,3)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	329 (16,1)	0,79 (0,67; 0,93) p = 0,005	30 (18; 98)
	ALN→ALN	2014	393 (19,5)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Zapalenie nosogardzieli				
	ROMO	2040	213 (10,4)	0,96 (0,79; 1,17) p=0,692	-
ALN	2014	218 (10,8)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	363 (17,8)	0,95 (0,81; 1,12) p =0,549	-
	ALN→ALN	2014	373 (18,5)		

[‡] Skumulowana liczba zdarzeń występujących w fazie *double blind* oraz *open label*; [^]Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; * Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych ROMO odnotowano niższą względem osób stosujących wyłącznie ALN częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ogółem, jak również bólu pleców oraz zapalenia nosogardzieli. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem do 12 tygodnia leczenia wynosi 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie stosującej ROMO jest niższa i stanowi 85% analogicznej szansy w grupie kontrolnej leczonej alendronianem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Wartość parametru NNT wynosi 34 (95% CI: 19; 265), co oznacza, iż lecząc 34 pacjentów ROMO zamiast ALN przez okres 12 miesięcy unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego podczas leczenia. Iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące nie jest istotny statystycznie ($p=0,053$).

Iloraz szans wystąpienia bólu pleców do 12. miesiąca leczenia, jak również podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące wynosi kolejno: 0,78 (95%CI: 0,63; 0,95) i 0,79 (95%CI: 0,67; 0,93), co oznacza, iż szansa wystąpienia bólu pleców w grupie leczonej z ROMO jest niższa i stanowi odpowiednio 78% i 79% analogicznej szansy w grupie stosującej wyłącznie ALN. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentek, u których zastosowano ROMO.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (bez względu na długość okresu obserwacji) obliczone ilorazy szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli są korzystne dla pacjentek leczonych ROMO, nie wykazują jednak znamienności statystycznej.

4.3.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej

Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	ROMO	2040	262 (12,8)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,368	-
	ALN	2014	278 (13,8)		
Do 24 miesięcy (faza <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	586 (28,7)	0,94 (0,82; 1,07) p=0,358	-
	ALN→ALN	2014	605 (30,0)		

[‡] Skumulowana liczba zdarzeń występujących w fazie *double blind* oraz *open label*; [^] Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów

* Obliczone na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach interwencyjnych jest zbliżona. W obu ocenianych okresach leczenia obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

4.3.7. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy zdefiniowano w oparciu o kryteria *Duke Clinical Research*. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane obejmowały martwice kości szczęki, atypowe złamania kości udowej w ocenie niezależnej Komisji.

Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych zdefiniowano jako zgony związane z przyczynami kardiologicznymi lub zgony których wystąpienie związane było prawdopodobnie z przyczynami sercowo-naczyniowymi.

Tabela 20. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNH (95% CI)
Do 12 miesięcy	Ogółem				

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNH (95% CI)
(faza <i>double blind</i>)	ROMO	2040	50 (2,5)	1,31 (0,85; 2,00) p = 0,219	-
	ALN	2014	38 (1,9)		
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	133 (6,5)	1,08 (0,84; 1,39) p= 0,545	-
	ALN→ALN	2014	122 (6,1)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	Niedokrwienie serca				
	ROMO	2040	16 (0,8)	3,18 (1,16; 8,69) p=0,024	187 (96; 1134)
ALN	2014	5 (0,3)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	30 (1,5)	1,49 (0,84; 2,63) p= 0,171	-
	ALN→ALN	2014	20 (1,0)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Udar mózgu				
	ROMO	2040	16 (0,8)	2,27 (0,93; 5,52) p=0,072	-
ALN	2014	7 (0,3)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	45 (2,2)	1,66 (1,03; 2,69) p=0,039	116 (59; 2129)
	ALN→ALN	2014	27 (1,3)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Niewydolność serca				
	ROMO	2040	4 (0,2)	0,49 (0,15; 1,64), p= 0,248	-
ALN	2014	8 (0,4)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	12 (0,6)	0,51 (0,25; 1,03) p=0,061	-
	ALN→ALN	2014	23 (1,1)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Zgon				
	ROMO	2040	17 (0,8)	1,40 (0,67; 2,94); p=0,372	-
ALN	2014	12 (0,6)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	58 (2,8)	1,04 (0,72; 1,52); p=0,828	-
	ALN→ALN	2014	55 (2,7)		
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>) [^]	Rewaskularyzacja nie wieńcowa				
	ROMO	2040	0 (0)	0,20 (0,01; 4,11) p= 0,296	-
ALN	2014	2 (<1,0)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [‡]	ROMO→ALN	2040	2 (<1,0)	0,39 (0,08; 2,03) p= 0,266	-
	ALN→ALN	2014	5 (0,2)		

[‡] Skumulowana liczba zdarzeń występujących w fazie *double blind* oraz *open label*; [^]Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% pacjentów w którejkolwiek z grup; * Obliczono na podstawie dostępnych danych

W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną oraz niską częstość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem, jak również częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w obu analizowanych okresach obserwacji. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Iloraz szans wystąpienia niedokrwienia serca do 12 miesięcy leczenia wynosi 3,18 (95%CI: 1,16; 8,69), co oznacza iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej ROMO jest 3,18 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie ALN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Wartość NNH wynosi 187 (95% CI: 96; 1134), co oznacza, iż lecząc 187 pacjentów ROMO zamiast ALN przez okres 12 miesięcy należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niedokrwienia serca. Iloraz szans wystąpienia niedokrwienia serca podczas mediana obserwacji wynoszącej 33 miesiące nie jest znamieny statystycznie.

Biorąc pod uwagę, iż w randomizowanych kontrolowanych badaniach, u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń naczyniowo-sercowych (zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną, leczenie to jest przeciwwskazane u chorych u których stwierdzono przebyte zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, co zostało również uwzględnione w kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, gdzie wskazano, przebyte zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu stanowi kryterium wykluczające chorych z leczenia romosozumabem.

W porównywanych grupach terapeutycznych w przypadku obu okresów obserwacji częstość występowania ciężkiego udaru mózgu jest niska i wynosi $\leq 1,1\%$. Niemniej jednak obliczony dla dłuższego okresu obserwacji iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek stosujących ALN \rightarrow ALN [OR=1,66 (95% CI: 1,03; 2,69)].

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie neowaskularyzacji nie wieńcowej.

4.3.8. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawiono w tabeli.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: ROMO vs ALN oraz ROMO \rightarrow ALN vs ALN \rightarrow ALN (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNH (95% CI)
Do 12 miesiąca (faza double blind)	Zapalenie kości i stawów [^]				
	ROMO	2040	138 (6,8)	0,93 (0,73; 1,18) p=0,546	-
ALN	2014	146 (7,2)			
33 mies. (mediana) (faza double blind i open label) [§]	ROMO \rightarrow ALN	2040	247 (12,1)	0,90 (0,75; 1,08) p= 0,252	-
	ALN \rightarrow ALN	2014	268 (13,3)		
Do 12 miesiąca (faza double blind)	Nadwrażliwość				
	ROMO	2040	122 (6,0)	1,02 (0,79; 1,33) p=0,870	-
ALN	2014	118 (5,9)			
33 mies. (mediana) (faza double blind i open label) [§]	ROMO \rightarrow ALN	2040	205 (10,0)	1,10 (0,90; 1,36) p=0,351	-
	ALN \rightarrow ALN	2014	185 (9,2)		
Do 12 miesiąca (faza double blind) [^]	Reakcje w miejscu iniekcji ^{^^}				
	ROMO	2040	90 (4,4)	1,71 (1,21; 2,41) p=0,002	57 (35; 155)
ALN	2014	53 (2,6)			
33 mies. (mediana) (faza double blind i open label) [§]	ROMO \rightarrow ALN	2040	90 (4,4)	1,71 (1,21; 2,41) p=0,002	57 (35; 155)
	ALN \rightarrow ALN	2014	53 (2,6)		

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNH (95% CI)
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	Nowotwór				
	ROMO	2040	31 (1,5)	1,09 (0,65; 1,83) p=0,731	-
ALN	2014	28 (1,4)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [§]	ROMO→ALN	2040	84 (4,1)	0,97 (0,72; 1,33) p=0,870	-
	ALN→ALN	2014	85 (4,2)		
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	Hiperostoza				
	ROMO	2040	2 (<0,1)	0,16 (0,04; 0,73) p=0,018	201 (106;743)
ALN	2014	12 (0,6)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [§]	ROMO→ALN	2040	23 (1,1)	0,84 (0,48; 1,47) p=0,539	-
	ALN→ALN	2014	27 (1,3)		
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	Hipokalcemia				
	ROMO	2040	1 (<0,1)	0,99 (0,06; 15,79) p=0,993**	-
ALN	2014	1 (<0,1)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [§]	ROMO→ALN	2040	4 (0,2)	3,95 (0,44; 35,42) p=0,219	-
	ALN→ALN	2014	1 (<0,1)		
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	Atypowe złamanie biodra				
	ROMO	2040	0 (0)	-	-
ALN	2014	0 (0)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [§]	ROMO→ALN	2040	2 (<0,1)	0,49 (0,09; 2,70) p=0,415	-
	ALN→ALN	2014	4 (0,2)		
Do 12 miesięcy (faza <i>double blind</i>) [^]	Martwica kości szczęki				
	ROMO	2040	0 (0)	-	-
ALN	2014	0 (0)			
33 mies. (mediana) (faza <i>double blind</i> i <i>open label</i>) [§]	ROMO→ALN	2040	1 (<0,1)	0,99 (0,06; 15,79) p=0,993**	-
	ALN→ALN	2014	1 (<0,1)		

§ Skumulowana liczba zdarzeń występujących w fazie *double blind* oraz *open label*; [^]Zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% pacjentów w którejkolwiek z grup; * Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** Obliczono metodą Peto

[^] W ramach zdarzeń niepożądanych zdefiniowanych jako zapalenie kości i stawów uwzględniono: zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, egzostoza, artretyzm, zapalenie wielostawowe, artropatia, zapalenie jednostawowe, choroba zwyrodnieniowa stawów;

^{^^} Zdarzenia niepożądane występujące u ≥1% pacjentów w grupie ROMO podczas fazy *double blind*. Zdarzenie niepożądane obejmuje: ból w miejscu iniekcji (1,6% pacjentów), rumień (1,3%), świąd (0,8%), krwawienie (0,5%), wysypkę (0,5%) i obrzęk (0,3%);

Wśród pacjentów leczonych ROMO odnotowano wyższe względem ALN odsetki pacjentek, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji. Obliczono szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego obu analizowanych okresach obserwacji wynosi 1,71 (95% CI: 1,21; 2,41), co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie stosującej ROMO jest wyższa i stanowi 171% analogicznej szansy w grupie ALN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych bez ROMO. Warto podkreślić, iż w przeciwieństwie do romosozumabu, alendronian stosowany w badaniu podawany jest doustnie.

Iloraz szans wystąpienia hiperostozy do 12 miesiąca badania wynosi 0,16 (95% CI: 0,04; 0,73), co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie stosującej ROMO jest niższa i stanowi 16% analogicznej szansy w grupie ALN. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO. Iloraz szans dla dłuższego okresu obserwacji nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,539$).

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak: zapalenie kości i stawów, nadwrażliwość, nowotworu, hipokalcemii, atypowego złamania biodra oraz martwicy kości szczęki.

4.3.9. Immunogenność

Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Immunogenność: ROMO v (ARCH) [9]

Okres obserwacji	Immunogenność
Do 12 miesiąca (faza <i>double blind</i>)	<p>Podczas pierwszych 18 miesięcy leczenia, obecność przeciwciał przeciwko ROMO obserwowano u 310 spośród 2028 pacjentek (15,3%) w przypadku przeciwciał wiążących oraz u 12 osób, tj. 0,6% pacjentek w przypadku przeciwciał neutralizujących.</p> <p>W przypadku obecności przeciwciał przeciwko romosozumabowi nie obserwowano żadnego wpływu na skuteczność leczenia.</p>

5. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ROMOSUZUMABU WZGLĘDEM DENOSUMABU W LECZENIU PIERWOTNEJ OSTEOPOROZY U Kobiet PO MENOPAUIE

5.1. Wprowadzenie

Celem niniejszego porównania pośredniego jest porównanie efektywności klinicznej romosozumabu względem denosumabu stosowanych w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, z wcześniejszymi złamaniami uprzednio leczonych bisfosfonianami. Zidentyfikowane na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego badania kliniczne obejmowały niewielką próbę chorych (<1000 chorych) jak i stosunkowo krótki czas obserwacji (12 miesięcy) co wynikało z faktu iż celem tych badań nie była ocena ryzyka występowania złamań, a ocena zmian BMD. Niemniej jednak należy podkreślić, iż najnowsze dane dotyczące porównawczej oceny efektywności klinicznej leków stosowanych w leczeniu osteoporozy w zakresie ich skuteczności przeciwzłamaniowej dostępne są w ramach opublikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową, które zostały zaprezentowane w rozdziale 2.

5.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla romosozumabu nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu populacji pacjentek po menopauzie u których uprzednio zastosowano leczenie bisfosfonianami. Zatem zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1], które wskazują, iż w przypadku braku randomizowanych badań bezpośrednio porównujących interwencje i komparator konieczne jest przeprowadzenie oddzielnego przeglądu systematycznego celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby przeprowadzenia porównania pośredniego oraz biorąc pod uwagę fakt iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla ROMO zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji dotyczącej kobiet po menopauzie, z wcześniejszymi złamaniami uprzednio leczonych bisfosfonianami – *STRUCTURE*, w ramach którego oceniano efektywność kliniczną ROMO względem TRPD, w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator we wnioskowanej populacji w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną DENO względem TRPD w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które uprzednio stosowały bisfosfoniany.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla komparatora zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne – *DATA* [17-23] w ramach którego porównywano efektywność kliniczną DENO versus TRPD w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań. Analizując kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badania *DATA* jak również charakterystyki wyjściowe pacjentek w poszczególnych grupach widoczne jest, iż odmiennie niż w przypadku populacji włączonej do badania *STRUCTURE*, w którym to wszystkie pacjentki przyjmowały uprzednio bisfosfoniany (w tym ALN), to w badaniu *DATA* odsetek ten wynosił od 36% do 42% w zależności od ramienia. Ponadto odmiennie niż w badaniu *STRUCTURE* gdzie kryterium włączenia pacjentek do badania stanowiło uprzednie złamanie, w przypadku badania *DATA* odsetek kobiet z wcześniejszymi złamaniami w grupie chorych przyjmujących DENO i TRPD wynosił odpowiednio 36% oraz 52%. Niemniej jednak, przeprowadzona przez autorów publikacji *DATA* analiza w podgrupach wskazała, iż wielkość uzyskiwanych efektów jest zbliżona niezależnie od tego czy pacjentki stosowały wcześniej leczenie.

Niemniej jednak, warto zaznaczyć, iż populacja włączona do badania *STRUCTURE* jest bardziej obciążona pod względem ciężkości choroby, stąd można założyć, iż wielkość efektów uzyskiwanych w populacji włączonej do badania dla interwencji może być nieznacznie gorsza niż w populacji włączonej do badania *DATA*, gdzie również włączono chore z wysokim ryzykiem złamań, jednakże pomimo to odsetek chorych u których wystąpiły wcześniejsze złamania wynosił od 36% do 52% w zależności od ramienia badania. Zatem wykorzystanie wskazanych powyżej badań jako źródła danych dotyczących oceny porównawczej ROMO względem DENO biorąc pod uwagę, iż chorzy leczeni ROMO wydają się być bardziej obciążeni niż chorzy w badaniu *DATA* może być wpłynąć na wiarygodność wnioskowania porównawczego.

Szczegółowe dane dotyczące porównawczej efektywności klinicznej ROMO vs TRPD oraz DENO względem TRPD przedstawiono w Załączniku w rozdziale 11.3 oraz 11.4.

Analizując najważniejsze cechy interwencji w kontekście wspólnego komparatora widoczne jest, iż zarówno w badaniu *STRUCTURE* jak i w badaniu *DATA* dawka, częstotliwość oraz sposób podania teryparatydu nie różni się. W obu badaniach pacjentkom podawano TRPD w dawce 20 mikrogramów raz dziennie, podskórnie. Czas trwania leczenia w obu badaniach wynosi 12 miesięcy, jednakże w przypadku próby klinicznej *DATA* po ukończeniu fazy głównej badania istniała możliwość kontynuowania leczenia przez kolejnych 12 miesięcy (faza extension, podział chorych zgodnie z randomizacją).

Analiza homogeniczności w zakresie ocenionych punktów końcowych wskazuje, iż w przypadku badania *STRUCTURE* pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena gęstości mineralnej kości mierzona w obrębie biodra (metoda DXA), podczas gdy w próbie klinicznej, czy jak również badania *DATA* pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (metoda DXA). Ponadto, w obu badaniach oznaczano również BMD w szyjce kości udowej (metoda DXA). W badaniu *STRUCTURE* oceny dokonano w 6 oraz 12 miesiącu leczenia, podczas gdy w próbie klinicznej *DATA* w 12 i 24 miesiącu leczenia. W obu badaniach gęstość mineralna kości (BMD) wyrażano jako średnią procentową zmianę względem wartości wyjściowej (baseline), podając jednocześnie miarę rozrzutu. Pomimo iż w badaniu *STRUCTURE* raportowano incydentalne zgłoszone przez pacjenta złamania to w badaniu *DATA* nie przedstawiono takich danych.

W kontekście oceny punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii w obu badaniach analizowano utratę pacjentów z badania oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w tym poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wspólny okres obserwacji dla którego analizowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa w obu badaniach wynosił 12 miesięcy. Szczegółowe dane dotyczące oceny heterogeniczności badań przedstawia tabela poniżej (Tabela 23).

Podsumowując, stwierdzono różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, w zakresie ryzyka uprzednich złamań oraz wcześniejszego leczenia bisfosfonianami, jednakże, biorąc pod uwagę, iż autorzy badania wskazali, że wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż wcześniejsze leczenie bisfosfonianami nie wpływa na wielkość uzyskiwanych efektów leczenia zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego dla wspólnych punktów końcowych mając na uwadze istniejące ograniczenia.

Tabela 23. Ocena heterogeniczności badań ocenianych pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: ROMO vs DENO (*STRUCTURE*, *DATA*)

Cecha badania	<i>STRUCTURE</i>	<i>DATA</i>
Porównanie	ROMO vs TRPD	TRPD vs DENO
Metodologia badania		
Rodzaj badania	R, OL, MC, faza III badania	R, OL, MC, faza III badania
Hipoteza badawcza	Superiority (dla ROMO vs. TRPD)	Superiority (dla DENO+TRPD vs. DENO oraz DENO+TRPD vs. TRPD)

Cecha badania	STRUCTURE	DATA
Porównanie	ROMO vs TRPD	TRPD vs DENO
I-rzędowy punkt końcowy	BMD mierzone w biodrze	BMD mierzone w odcinku lędźwiowym kręgosłupa
Rodzaj analizy wyników	mITT*	mITT*
Charakterystyka populacji		
Liczebność populacji, N	218 vs 218	31 vs. 33
Wiek, lata, n (%)	71,8 (7,4) vs. 71,2 (7,7)	65,5 (7,9) vs. 66,3 (8,3)
T-score mierzone w n (%) odcinku lędźwiowym kręgosłupa szyjce kości udowej biodrze	-2,83 (1,10) vs -2,87 (1,04) -2,49 (0,67) vs -2,43 (0,66) -2,27 (0,75) vs -2,21 (0,72)	-2,0 (1,0) vs -1,6 (0,8) -1,9 (0,5) vs -1,9 (0,8) -1,5 (0,6) vs -1,5 (0,8)
Wcześniejsze złamania ogółem, n (%)	218 (100) vs 217 (<100)	16 (52) vs 12 (36)
Wcześniejsze leczenie BFs (w tym ALN), n (%)	218 (100) vs 216 (99)	13 (42) vs 12 (36)
Charakterystyka interwencji		
Porównywane interwencje	ROMO vs TRPD	TRPD vs DENO
Dawkowanie	210 mg raz w miesiącu podskórnie vs. 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie	20 µg raz dziennie podskórnie vs 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie
Okres obserwacji	12 miesięcy	12 miesięcy + 12 miesięcy faza extension
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Złamania	+*	-*
Gęstość mineralna kości (BMD) - DXA		
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	+**	+**
Szyjka kości udowej	+**	+**
Biodro	+**	+**
Kość promieniowa [^]	-	+**
Gęstość mineralna kości (BMD) - qCT		
Biodro	+	-
Kość promieniowa	-	+
Kość piszczelowa	-	+
Wytrzymałość kości - qCT		
Biodro	+	-
Kość piszczelowa	-	+
Kość promieniowa	-	+
Zgony	+	-
Utrata z badania ogółem	+	+
Zdarzenia niepożądane ogółem	+	+
AE prowadzące do wycofania leczenia	+	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	+	+

Cecha badania	STRUCTURE	DATA
Porównanie	ROMO vs TRPD	TRPD vs DENO
Reakcje w miejscu iniekcji	+	+
Hipokalcemia	+	+
Hiperkalcemia	+	+

* oba badania ze względu na niską liczebność grup oraz stosunkowo krótki czas leczenia nie zostały zaprojektowane w celu wykazania różnic w zakresie częstości ryzyka złamań, w badaniu STRUCTURE ujęto dane dotyczące złamań zgłaszanych przez pacjenta (jednakże złamania te nie były z żaden sposób weryfikowane); ** dane dotyczące skuteczności dostępne są dla następujących okresów oceny: badanie STRUCTURE - 6 oraz 12 miesięcy, badanie DATA: 12 oraz 24 miesięcy, wynik wyrażono jako średnia % zmiana względem wartości wyjściowej (SD lub 95% CI); ^ pomiar na długości 1/3 trzonu, część dystalna

5.3. Wyniki analizy pośredniej

Analiza pośrednia została przeprowadzona w oparciu o dane dla wspólnych punktów końcowych tj:

- Gęstość mineralna kości (pomiar w całym biodrze, DXA) – 12 miesięcy
- Gęstość mineralna kości (pomiar w szyjce kości udowej, DXA) – 12 miesięcy
- Gęstość mineralna kości (pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, DXA) – 12 miesięcy
- Utrata z badania ogółem – 12 miesięcy;
- Zdarzenia niepożądane ogółem – 12 miesięcy;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane – 12 miesięcy;
- Poszczególne AE (reakcje w miejscu iniekcji, hipokalcemia, hiperkalcemia) – 12 miesięcy.

5.3.1. Gęstość mineralna kości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy pośredniej w zakresie oceny gęstości mineralnie kości mierzonej w obrębie całego biodra, odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz szyjki kości udowej dla 12 miesięcy leczenia.

Tabela 24. Gęstość mineralna kości (BMD, DXA): ROMO vs DENO 12 miesięcy leczenia

% różnica średnich zmian (95% CI)	STRUCTURE	DATA	Wynik porównania pośredniego % różnica średnich zmian (95% CI)	wartość p
	Wynik dla porównania ROMO vs. TRPD	Wynik dla porównania DENO vs TRPD		
BMD (całe biodro)	3,40 (2,76; 4,04)	1,80 (0,50; 3,10)	1,60 (0,15; 3,05)	P=0,03
BMD (odc. lędźwiowy kręgosłupa)	4,40 (3,37; 5,43)	-0,70 (-2,67; 1,27)	5,10 (2,88; 7,32)	P<0,001
BMD (szyjka kości udowej)	3,40 (2,55; 4,25)	1,30 (-0,64; 3,24)	2,10 (-0,02; 4,22)	P=0,052

Wyniki analizy pośredniej wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonego w obrębie biodra (p=0,03) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa (p<0,001) dla 12 miesięcy leczenia.

W przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej uzyskana po 12 miesiącach leczenia różnica pomiędzy interwencjami wskazuje na nieznaczną przewagę romosozumabu, jednocześnie wskazując, iż uzyskana różnica w efektach jest na granicy istotności statycznej (p=0,052).

5.3.2. Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono wyniki analizy pośredniej w zakresie oceny wybranych punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa porównywanych terapii dla 12 miesięcy leczenia.

Tabela 25. Bezpieczeństwo: ROMO vs DENO dla 12 miesięcy leczenia

Punkt końcowy	STRUCTURE	DATA	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Wartość p
	OR (95% CI) ROMO vs. TRPD	OR (95% CI) DENO vs TRPD		
Utrata z badania ogółem	1,12 (0,58; 2,19)	0,19 (0,02; 1,70)	5,97 (0,60; 59,64)	p=0,128
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,70 (0,36; 1,36)	0,45 (0,04; 5,26)	1,55 (0,12; 19,68)	p=0,735
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,35 (0,89; 2,07)	0,61 (0,17; 2,18)	2,21 (0,58; 8,44)	p=0,245
Hiperkalcemia	0,08 (0,02; 0,35)	0,94 (0,06; 15,67)	0,09 (0,01; 2,06)	p=0,13
Hipokalcemia	7,04 (0,36; 138,79)	-*	-*	-
Reakcje w miejscu iniekcji	2,93 (1,13; 7,59)	0,18 (0,01; 3,82)	16,06 (0,66; 388,16)	p=0,088

*ze względu na zerową liczbę zdarzeń nie można było obliczyć wartości OR (95% CI)

Wyniki analizy pośredniej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

6. DODATKOWA OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ ROMOSUZUMABU W LECZENIU OSTEOPOROZY

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu osteoporozy. Ze względu na brak opublikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej stosowania produktu leczniczego EVENITY® w populacji rasy białej zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących efektywności praktycznej w populacji chorych rasy żółtej.

Biorąc pod uwagę iż zidentyfikowane publikacje cechowała zróżnicowana wiarygodność metodologiczna w ramach niniejszego rozdziału wyszczególniono dwa podrozdziały w jednym przedstawiono dane z prospektywnych badań obserwacyjnych podczas gdy w drugim podrozdziale dodatkowe dane z badań retrospektywnych ograniczające się wyłącznie do publikacji w których przedstawiono porównanie efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu z uwagi na fakt, iż dane te stanowią mogą dane uzupełniające wnioskowanie dla porównania ROMO względem DENO.

6.1.1. Ocena efektywności praktycznej w oparciu o wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki sześciu prospektywnych badań o charakterze obserwacyjnym oceniających efektywność stosowania ROMO w dawce 210 mg co miesiąc, podskórnie przez okres 12 miesięcy w populacji kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z pierwotną osteoporozą oraz wysokim ryzykiem występowania złamań:

- *Ebina 2020* [24], *Ebina 2021* [25];
- *Ebina 2022* [26];
- *Kobayakawa 2021* [27];
- *Kobayakawa 2022* [28];
- *Kashi 2023* [32];
- *Saito 2023* [33].

Do badania *Ebina 2020* [24] włączono 130 kobiet po menopauzie ze stwierdzoną osteoporozą objętych specjalistyczną opieką w 6 ośrodkach leczenia osteoporozy w Japonii. Analiza populacji pod względem wcześniejszego leczenia wskazuje, iż spośród 130 kobiet włączonych do badania 37 kobiet stanowiły chore uprzednio nieleczone, 33 pacjentki przyjmowały wcześniej bisfosfoniany, 45 chorych otrzymywało denosumab, podczas gdy 13 chorych teryparatyd. Oceny efektów leczenia romosozumabem dokonano po 6 miesiącach leczenia. Kolejna publikacja *Ebina 2021* [25] przedstawia aktualizację wyników badania *Ebina 2020* w ramach której uwzględniono dane dla 148 kobiet oraz dłuższego czasu leczenia romosozumabem wynoszącego 12 miesięcy. Analizowane punkty końcowe w obu publikacjach dotyczyły oceny gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa leczenia (w tym występowania nowych złamań). Z uwagi na powyższe poniżej przedstawiono jedynie dane dla największej próby i najdłuższego okresu obserwacji tj. dane dla populacji opisanej w publikacji *Ebina 2021*.

W kolejnej publikacji *Ebina 2022* [26] analizowano wpływ poprzedniego leczenia osteoporozy na wyniki terapii sekwencyjnej z zastosowaniem romosozumabu, a następnie denosumabu (kolejne 12 miesięcy leczenia) u kobiet objętych leczeniem przeciwlamaniowym w 6 ośrodkach leczenia osteoporozy w Japonii.

W pracy *Kobayakawa 2022* [28], podobnie jak w publikacjach *Ebina* analizowano wpływ wcześniejszego leczenia osteoporozy (różne grupy leków, chore nieleczone) na skuteczność praktyczną romosozumabu stosowanego przez okres 12 miesięcy u kobiet po menopauzie z osteoporozą.

W publikacji *Kobayakawa 2022* [30] oceniano efektywność praktyczną leczenia romosozumabem oraz romosozumabem w połączeniu z jednoczesnym stosowaniem aktywnych analogów witaminy D w populacji kobiet po menopauzie z osteoporozą.

W artykule *Kashii 2023* [32] analizowano efektywność praktyczną leczenia romosozumabem w populacji kobiet po menopauzie z osteoporozą oraz wysokim ryzykiem występowania złamań.

W publikacji *Saito 2023* [33] oceniano w warunkach praktyki klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo leczenia sekwencyjnego romosozumabem a następnie po 12 miesiącach denosumabem w populacji hemodializowanych chorych z osteoporozą oraz wysokim ryzykiem występowania złamań.

Badanie *Ebina 2021* [25]

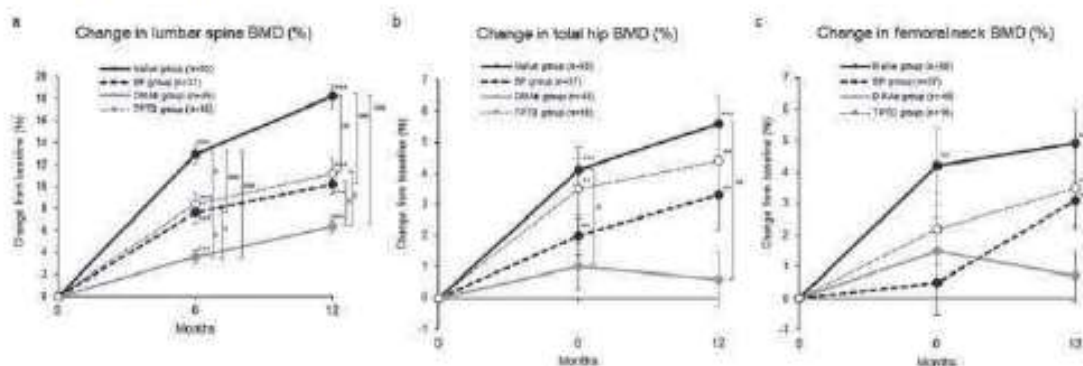
Celem badania *Ebina 2021* [25] była ocena efektywności praktycznej romosozumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. W publikacji analizowano również wpływ rodzaju poprzedniego leczenia OP na wyniki leczenia romosozumabem.

Łącznie analizie poddano 148 pacjentek w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą, które rozpoczęły leczenie romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Analiza grupy pod kątem wcześniejszego leczenia wskazała, iż spośród chorych włączonych do badania 50 pacjentek wcześniej nie otrzymywała leczenia, kolejno 37, 45 oraz 16 chorych uprzednio stosowała odpowiednio BFs, denosumab, oraz teryparatyd. Pacjentki wcześniej leczone wymagały zmiany rodzaju leczenia ze względu na brak spodziewanego przyrostu BMD. Średnia wieku kobiet włączonych do badania wynosiła od 73,9 do 71,6 lat w zależności od ramienia. Odsetek złamań kręgu w wywiadzie wynosił od 40% do 56,2% w zależności od ramienia. Wszystkie chore otrzymywały ROMO w dawce 210 mg/miesiąc, podskórnie przez 12 okres miesięcy. Analizowane punkty końcowe dotyczyły oceny gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa leczenia (w tym występowania złamań).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż w zdecydowanej większości leczenie ROMO związane było z istotnym statystycznie przyrostem wskaźnika BMD (niezależnie od miejsca pomiaru oraz okresu leczenia). Wyjątek stanowiła podgrupa chorych przyjmujących przed leczeniem romosozumabem, denosumab, gdzie w przypadku pomiaru BMD w szyjce kości udowej oraz całym biodrze obserwowano niewielki przyrost BMD zarówno w po 6 oraz po 12 miesiącu leczenia ROMO.

Analiza wpływu rodzaju wcześniejszego leczenia efektywność praktyczną romosozumabu, wskazała, iż leczenie ROMO stosowane u chorych wcześniej nieleczonych związane jest z najwyższym wzrostem BMD względem wartości wyjściowej mierzonym w odcinku lędźwiowym kręgosłupa zarówno po 6 oraz 12 miesiącu terapii. Uzyskana wielkość efektu jest istotnie wyższa niż ta którą obserwowano w grupie chorych uprzednio leczonych ($p < 0,0001$) zarówno w 6 oraz 12 miesięcy leczenia. W przypadku oceny BMD mierzonego w całym biodrze oraz szyjce kości udowej obserwowano podobny trend wskazujący, iż leczenie ROMO pozwala na uzyskanie wyższych przyrostów BMD jednakże różnice pomiędzy podgrupami widoczne były wyłącznie dla wybranych podgrup i okresów leczenia (Rysunek 1).

Rysunek 1. Przyrost BMD (LS, FN, TH) w wyniku zastosowanego leczenia ROMO w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia (Ebina 2021)



Podczas 12 miesięcznego leczenia romosozumabem 10 pacjentów (6,1%) doznało poważnych złamań osteoporotycznych. W grupie chorych uprzednio nieleczonych jeden chory doświadczył złamania kości ramiennej. W grupie pacjentek wcześniej stosujących BFs zaobserwowano po jednym przypadku złamania bliższej części kości ramiennej, złamania dalszej kości promieniowej, złamania bliższej części kości piszczelowej, złamania rzepki i złamania kręgow. W grupie chorych stosujących uprzednio denosumab odnotowano wystąpienie po jednym złamaniu żebra, złamaniu bliższej kości ramiennej i wielokrotne złamania kręgow. W grupie teryparatydu nie odnotowano przypadków złamań.

W okresie leczenia wynoszącym 12 miesięcy 14 pacjentów (9,5%) przerwało leczenie. Powodami przerwania leczenia były: ból w miejscu wstrzyknięcia (2 chorych), zawroty głowy, wzrost ciśnienia krwi i utrata z okresu obserwacji. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu krwotoku podpajęczynówkowego związanego z pęknięciem tętniaka, kolejni z powodu obniżonego ciśnienia krwi, zaczerwienienia twarzy, wystąpienia opryszczki, liszaja płaskiego jamy ustnej i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w związku z wadą zastawki.

Podsumowując, wyniki badania wskazują, iż zastosowanie romosozumabu przez 12 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych daje najlepsze efekty w postaci największego wzrostu BMD (pomiar w LS oraz FN) w porównaniu z analogicznymi wartościami uzyskiwanymi przez chore wcześniej leczone (podgrupa BFs, DENO oraz TRPD). Wcześniejsze leczenie denosumabem a następnie romosozumabem prowadzi jedynie do niewielkiego wzrostu BMD (w szczególności dla FN oraz TH).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka i wyniki publikacji Ebina 2021 [25]

Ebina 2021 [25]				
Metodyka				
Rodzaj badania	Prospektywna, wieloośrodkowa analiza przypadków kobiet z osteoporozą pomenopauzalną objętych opieką w 6 ośrodkach leczenia OP w Japonii.			
Populacja				
Kryteria włączenia/wyłączenia (najważniejsze)				
✓	Kobiety objęte opieką specjalistyczną w 6 ośrodkach leczenia OP w Japonii, z osteoporozą (uprzednio nieleczone, leczone DENO, leczone BD, leczone TRPD), które zmieniły terapię na ROMO (ze względu na brak wzrostu BMD) pomimo zastosowanego leczenia), suplementujące wit. D oraz wapnia (Ca), dla których dostępne były dane odnośnie do stosowania ROMO przez co najmniej 12 miesięcy			
Charakterystyka populacji (najważniejsze)				
Wielkości próby, N	ROMO	BFs_ROMO	DENO_ROMO	TRPD_ROMO

Ebina 2021 [25]				
	50	37	45	16
Wiek, lata, Średnia (SD)	73,9 (6,7)	74,7 (7,1)	76,1 (7,7)	75,9 2(6,0)
BMI, kg/m ² , Średnia (SD)	20,5 (2,9)	20,5 (3,7)	19,7 (1,8)	19,6 (2,4)
Wcześniejsza liczba kręgowych złamań osteoporotycznych, %	40	43,2	53,3	56,2
Wcześniejsza liczba poza kręgowych złamań osteoporotycznych, %	26	18,9	15,6	25
Wcześniejsze leczenie OP	Brak	RIS: 17 ALN: 10 IBAN: 4 Inne: 6	45	16
Czas trwania wcześniejszego leczenia OP, miesiące, średnia (SD)	-	28,1 (23,3)	24,1 (15,8)	11,6 (8,0)
T score LS, średnia (SD)	-3,4 (1,0)	-2,9 (0,9)	-2,9 (1,2)	-3,3 (0,9)
T score TH, średnia (SD)	-2,7 (0,7)	-2,4 (0,7)	-2,7 (0,9)	-2,6 (0,8)
T score FN, średnia (SD)	-3,2 (0,7)	-2,7 (0,8)	-3,1 (0,8)	-2,9 (0,8)
Interwencja				
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesiącu, podskórnie przez 12 miesięcy			
Wyniki				
Złamania, n	1	5	7	0
średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 6 miesięcy	12,9 (0,8)*	7,6 (1,0)*	3,6 (0,6)*	8,4 (0,9)*
średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 12 miesięcy	18,2 (1,1)*	10,2 (0,9)*	6,4 (0,6)*	11,2 (1,4)*
średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 6 miesięcy	4,2 (1,2)**	0,5 (1,0)	1,5 (1,0)	2,2 (1,1)
średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 12 miesięcy	4,9 (1,1)*	3,1 (0,9)1	0,7 (0,8)**	3,5 (1,2)***
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 6 miesięcy	4,1 (0,7)*	2,0 (0,6)**	1,0 (0,7)	3,5 (1,0)**
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 12 miesięcy	5,6 (0,8)*	3,3 (1,2)**	0,6 (0,9)	4,4 (1,2)**
Wycofanie z leczenia, n (%)	14 (9,5%)			

*wartość względem baseline p<0,001; **wartość względem baseline p<0,01; ***wartość względem baseline p<0,05;

Badanie *Ebina 2022 [26]*

Celem badania *Ebina 2022* była ocena wpływu wcześniejszego leczenia OP na wielkość efektów uzyskanych w ramach leczenia sekwencyjnego romosozumabem a następnie denosumabem w populacji kobiet po menopauzie, z osteoporozą z wysokim ryzykiem występowania złamań. Do badania włączono 158 kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz wysokim ryzykiem występowania złamań. Analiza grupy pod kątem wcześniejszego leczenia wskazała, iż spośród chorych włączonych do badania, 55 pacjentek wcześniej nie otrzymywało leczenia, kolejno 37, 45 oraz 17 chorych uprzednio stosujących bisfosfoniany, denosumab, oraz teryparatyd wymagało zmiany leczenia na romosozumab. Wszystkie chore otrzymywały ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesiącu, podskórnie przez 12 okres miesięcy. Po zakończeniu 12 miesięcznego cyklu leczenia romosozumabem chorym zalecono kontynuację leczenia denosumabem trwającą 12 miesięcy celem uzyskania ciągłego wzrostu BMD. Analizowane punkty końcowe dotyczyły oceny gęstości mineralnej kości, wystąpienia złamań oraz wycofania z leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy stosowanym u kobiet wcześniej nieleczonych związane jest z najwyższym wzrostem BMD względem wartości wyjściowej (+18,2%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nieco niższe przyrosty uzyskano w przypadku, gdy romosozumab stosowano po uprzednim leczeniu teryparatydem (+10,8%) oraz bisfosfonianami (+10,2%) najniższy wzrost BMD odnotowano dla podgrupy wcześniej leczonych denosumabem (+6,6%). W wyniku uzupełniającego leczenia denosumabem prowadzonego przez kolejne 12 miesięcy końcowa różnica pomiędzy grupami w zakresie wielkości przyrostu BMD pomiędzy 12 a 24 miesiącem była nieistotna statystycznie pomiędzy podgrupami ($p=0,28$). Podobny trend dotyczący uzyskiwania istotnie lepszego przyrostu BMD względem wartości wyjściowej w grupie chorych wcześniej nieleczonych zaobserwowano w przypadku przyrostu BMD mierzono w całym biodrze oraz w szyjce kości udowej.

W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące u piętnastu pacjentów (15/154, 9,7%) stwierdzono wystąpienie osteoporotycznego złamania kości (w tym złamania kręgosłupa, kości udowej, kości piszczelowej, rzepki, kości ramienna, przedramienia i żebra) podczas obserwacji. W grupie chorych wcześniej nieleczonych wystąpiły dwa złamania kręgow i jedno złamanie dalszego końca kości ramiennej ($n = 3/55$; 5,5%). W grupie chorych stosujących uprzednio BFs obserwowano po jednym złamaniu dla bliższego końca kości ramiennej, dystalnej kości promieniowej, bliższego końca kości piszczelowej i rzepki oraz dwa złamania kręgow ($n = 6/37$; 16,2%). W grupie chorych uprzednio stosujących denosumab wystąpiło po jednym złamaniu każdej szyjki kości udowej, złamanie proksymalnej kości ramiennej, złamanie żebra oraz wielokrotne złamania kręgow ($n = 5/45$; 11,1%). W grupie pacjentek wcześniej leczonych teryparatydem zaobserwowano jeden przypadek złamania kręgow ($n = 1/17$; 5,9%).

W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące 23 pacjentów (14,9%) przerwało leczenie. Ośmiu pacjentów utraciono z okresu obserwacji (część z nich zmieniła miejsce leczenia), dwóch pacjentów w każdej z grup przerwało leczenie z powodu bólu po wstrzyknięciu, zawrotów głowy, wzrostu ciśnienia krwi oraz zgonu bez przyczyny. Jeden pacjent w każdej z grup przerwał leczenie z powodu krwotoku podpajęczynówkowego będącego następstwem pęknięcia tętniaka (grupa wcześniej nieleczonych - 3 tygodnie po pierwszym podaniu romosozumabu), krwotoku śródmózgowego (grupa denosumabu - chory bez wywiadu w kierunku chorób naczyniowych; 7 miesięcy po przejściu z romosozumabu na denosumab), obniżonego ciśnienia krwi, zacerwienia twarzy, półpaśca, liszajów płaskich jamy ustnej oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w wyniku stwierdzenia wady zastawki. Podsumowując, wyniki analizy wskazują, iż wprowadzenie terapii sekwencyjnej w udziale denosumabu przez kolejne 12 miesięcy po zakończeniu leczenia romosozumabem pozwoliło na uzyskanie zbliżonych wartości BMD we wszystkich analizowanych podgrupach (niezależnie od braku/ obecności i rodzaju wcześniejszego leczenia).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka i wyniki publikacji *Ebina 2022* [26]

<i>Ebina 2022</i> [26]	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywna, wieloośrodkowa analiza przypadków kobiet z osteoporozą pomenopauzalną objętych opieką w 6 ośrodkach leczenia OP w Japonii.
Populacja	
Kryteria włączenia	
✓	Kobiety objęte opieką specjalistyczną w 6 ośrodkach leczenia OP w Japonii, z osteoporozą oraz wysokim ryzykiem występowania złamań zdefiniowanym jako: 1) wartość T score < 2,5 oraz udokumentowanym jednym złamaniem osteoporotycznym lub; 2) LS BMD T score < -3,3; lub 3) co najmniej 2 udokumentowane złamania kręgow lub złamania kręgow stopnia ciężkiego, uprzednio nieleczone, lub leczone DENO, leczone BFs, leczone TRPD, które zmieniły terapię na ROMO (ze względu na brak wzrostu BMD) pomimo zastosowanego leczenia), suplementujące

Ebina 2022 [26]				
wit. D oraz wapnia (Ca), dla których dostępne były dane odnośnie do stosowania ROMO przez co najmniej 12 miesięcy				
Kryteria wykluczenia				
✓ Kobiety ze schorzeniami wpływającymi na metabolizm kostny, np. jak choroby tarczycy lub przytarczyc, osoby stosujące HTZ, osoby z rakiem w trakcie radioterapii obejmującej szkielet, osoby z osteomalacją lub osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 30 (ml/ min/1,73 m ²)]				
Charakterystyka populacji (najważniejsze)				
Wielkości próby, N	ROMO	BFs_ROMO	DENO_ROMO	TRPD_ROMO
	55	37	45	17
Wiek, lata, średnia (SD)	73,2 (7,8)	74,7 (7,1)	76,1 (7,7)	75,1 (6,7)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	20,6 (2,9)	20,5 (3,7)	20,2 (2,7)	19,5 (2,4)
Wcześniejsza liczba kręgowych złamań osteoporotycznych, %	41,8	43,2	53,3	58,8
Wcześniejsza liczba poza kręgowych złamań osteoporotycznych, %	25,5	18,9	15,6	23,5
Wcześniejsze leczenie OP	Brak	RIS: 17 ALN: 10 IBAN: 4 Inne: 5	45	17
Czas trwania wcześniejszego leczenia OP, miesiące, średnia (SD)	-	28,1 (23,3)	24,1 (15,8)	11,6 (8,0)
T score LS, średnia (SD)	-3,4 (1,0)	-2,9 (0,9)	-3,0 (1,3)	-3,3 (1,0)
T score TH, średnia (SD)	-2,7 (0,7)	-2,4 (0,7)	-2,7 (0,9)	-2,6 (0,8)
T score FN, średnia (SD)	-3,3 (0,7)	-2,7 (0,8)	-3,1 (0,8)	-2,9 (0,8)
Interwencja				
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesiącu, podskórną przez 12 miesięcy, kolejno DENO w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podskórną przez 12 miesięcy			
Wyniki				
Złamania, n (%)	3 (5,5)	6 (16,2)	5 (11,1)	1 (5,9)
średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 12 miesięcy	18,2 (1,0)	10,2 (1,1)	6,6 (0,7)	10,8 (1,3)
średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 24 miesięcy	22,0 (1,1)	12,1 (1,1)	9,7 (1,0)	15,1 (1,2)
średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 12 miesięcy	5,1 (1,0)	3,0 (0,7)	0,7 (0,8)	3,4 (1,1)
średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 24 miesięcy	7,4 (1,0)	3,8 (1,0)	2,9 (0,8)	5,6 (1,9)
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 12 miesięcy	5,5 (0,9)	2,9 (0,5)	0,6 (0,9)	4,3 (1,1)
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 24 miesięcy	8,3 (0,9)	4,1 (0,6)	2,2 (0,8)	5,4 (1,1)
Wycofanie z leczenia, n (%)	23 (14,9)			

* ujęto jeden pkt za brak analizy w podgrupach

Badanie Kobayakawa 2021 [27]

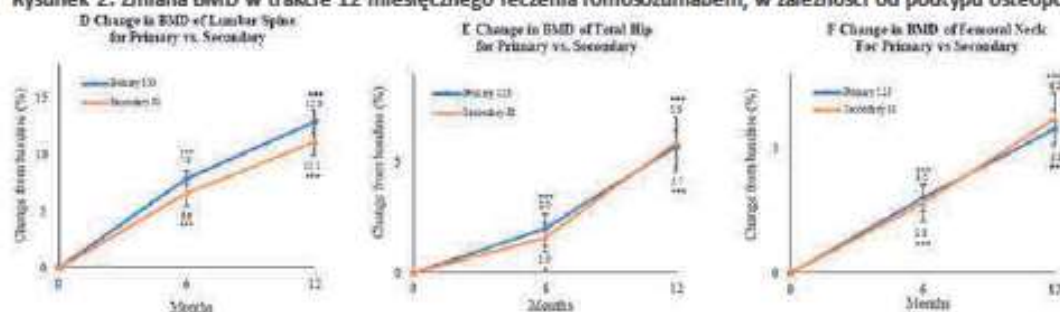
Celem badania Kobayakawa 2021 [27] była ocena efektywności praktycznej romosozumabu stosowanego w leczeniu osteoporozy. Ponadto analizowano również wpływ wcześniejszego leczenia OP na wielkość uzyskiwanych efektów terapeutycznych po leczeniu romosozumabem. Do badania włączono 204 pacjentów z pierwotną (n=123) lub wtórną osteoporozą leczonych romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Analiza grupy pod kątem wcześniejszego leczenia wskazała, iż spośród chorych włączonych do badania, 97 pacjentek wcześniej

nie otrzymywało leczenia, kolejno 42, 31 oraz 34 chorych uprzednio stosujących bisfosfoniany, denosumab oraz teryparatyd. Analizowane punkty końcowe dotyczyły występowania złamań, oceny gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy stosowanym u pacjentów z osteoporozą pierwotną prowadzi do istotnego statystycznie przyrostu wskaźnika BMD względem wartości wyjściowej (+12,9%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ($P < 0,001$ względem baseline). Nieco niższe przyrosty uzyskano w przypadku BMD mierzonego w biodrze (+6,2%) oraz szyjce kości udowej (+5,9%), uzyskana różnica względem baseline była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Autorzy badania wskazali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wielkości przyrostu BMD (pomiar w LS, FN oraz TH) zarówno dla 6 oraz 12 miesiąca obserwacji pomiędzy podgrupą chorych z pierwotną osteoporozą podgrupą chorych z wtórną osteoporozą (Rysunek 2).

Rysunek 2. Zmiana BMD w trakcie 12 miesięcznego leczenia romosozumabem, w zależności od podtypu osteoporozy



Przeprowadzona analiza w podgrupach ze względu na status wcześniejszego leczenia wskazała, iż na koniec 12 miesięcznego leczenia romosozumabem przyrost BMD mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa był wyraźnie większy w grupie chorych uprzednio nieleczonych niż w podgrupach chorych uprzednio leczonych. Przyrost BMD mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa był istotnie większy w grupie chorych wcześniej nieleczonych względem chorych uprzednio leczonych BFs ($p < 0,01$) oraz denosumabem ($p < 0,001$).

W przypadku pomiaru przyrostu BMD mierzonego w biodrze na koniec 12 miesięcy leczenia romosozumabem obserwowano podobny trend dotyczący większego przyrostu BMD w grupie chorych uprzednio nieleczonych względem tych, którzy przed podaniem romosozumabu otrzymywali inne leczenie osteoporotyczne. Wyjątek stanowi podgrupa chorych uprzednio leczonych teryparatydem, gdzie przyrost BMD na koniec okresu leczenia romosozumabem był numerycznie wyższy względem podgrupy wcześniej nieleczonych. Przyrost BMD mierzony w biodrze był istotnie większy w grupie chorych wcześniej nieleczonych względem chorych uprzednio leczonych BFs ($p < 0,001$) oraz denosumabem ($p < 0,05$).

Kolejno, w przypadku pomiaru przyrostu BMD mierzonego w szyjce kości udowej na koniec 12 miesięcy leczenia romosozumabem obserwowano podobny trend dotyczący większego przyrostu BMD w grupie chorych uprzednio nieleczonych względem tych, którzy przed podaniem romosozumabu otrzymywali inne leczenie osteoporotyczne. Przyrost BMD mierzony w szyjce kości udowej nie był istotnie statystycznie różny we wszystkich porównywanych podgrupach.

Wyniki zebrane przez autorów publikacji odnoszące się do bezpieczeństwa wskazują, iż w 12 miesięcznym okresie leczenia romosozumabem wystąpienie jakiegokolwiek AE zareportowano u 64 (27,8%) chorych. Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych była łagodna i miała charakter samoograniczający, stąd nie stanowiła przyczyny przerwania leczenia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była reakcja w miejscu iniekcji (13,9%) manifestująca się najczęściej bólem (7,8%), obrzękiem (5,7%) i zaczerwienieniem (0,4%) utrzymującym się przez co najmniej 2 dni po iniekcji. Odnotowano dziesięć (4,3%) przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ponadto u 4 (1,7%) chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Warto zauważyć, że incydent sercowo-naczyniowy (zawał mózgu) zaobserwowano w 1 (0,4%) przypadku, ponadto u 1 (0,4%) pacjenta wystąpiła martwica kości szczęki. Ponadto u 1 (0,4%) pacjenta wystąpiła łagodna hipokalcemia. Siedmiu (3,0%) pacjentów doświadczyło nowych złamań podczas leczenia romosozumabem. Żaden pacjent nie przerwał leczenia romosozumabem z powodu nowego złamania.

Podsumowując, leczenie romosozumabem przez okres 12 miesięcy prowadzi do wzrostu BMD we wszystkich punktach pomiarowych. Największe przyrosty BMD szczególnie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa obserwuje się w przypadku, gdy romosozumab stosowany jest opcja terapeutyczna dla chorych rozpoczynających leczenie.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka i wyniki publikacji Kobayakawa 2021 [27]

Kobayakawa 2021 [27]	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywna, wieloośrodkowa analiza danych dla pacjentów z pierwotną lub wtórną osteoporozą objętych opieką w 5 ośrodkach leczenia OP w Japonii.
Populacja	
Kryteria włączenia	
✓	Chorzy u których stwierdzono ciężką osteoporozę (pierwotną lub wtórną) definiowaną jako: wartość T score $< -2,5$ oraz udokumentowanym jednym złamaniem osteoporotycznym lub; 2) LS BMD T score $< -3,3$ SD; lub 3) co najmniej 2 udokumentowane złamanie kręgow, którzy otrzymali romosozumab przez ostatnie 12 miesięcy

Kobayakawa 2021 [27]						
Kryteria wykluczenia						
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wystąpienie złamań osteoporotycznych czaszki, twarzoczaszki, kości śródreźca, paliczków palców, złamań patologicznych oraz złamań będących wynikiem urazu. ✓ Udokumentowane wystąpienie przypadków zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie roku poprzedzającego włączenie do badania oraz udokumentowana jawna hipokalcemia 						
Charakterystyka populacji (najważniejsze)						
Wielkości próby, N	Pierwotna OPA	ROMO	BFs_ROMO	DENO_ROMO	TRPD_ROMO	
	123	97	42	31	34	
Wiek, lata, średnia (SD)	76,2 (9,4)	74,4 (13,1)	73,4 (13,9)	69,6 (19,1)	68,9 (16)	
Odsetek kobiet	88,6	84,5	85,7	83,3	91,2	
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	21,4 (3,26)	21,3 (3,5)	20,6 (4,6)	19,8 (4,5)	19,5 (3,8)	
Wcześniejsza liczba kręgowych złamań osteoporotycznych, n (%)	50 (40,7)	35 (36,1)	13 (31,0)	9 (30,0)	15 (44,1)	
Wcześniejsza liczba poza kręgowych złamań osteoporotycznych w wieku powyżej 45 lat, n (%)	36 (29,3)	23 (23,6)	10 (23,8)	6 (20)	12 (35,3)	
Czas trwania wcześniejszego leczenia OP, miesiące, średnia	Bd	-	39	39	16	
T score średnia (SD)	LS	-2,85 (1,18)	-2,85 (1,09)	-2,39 (1,25)	-1,70 (1,30)	-2,78 (1,24)
	FN	-2,71 (0,87)	-2,66 (0,84)	-2,25 (0,98)	-2,48 (0,88)	-2,55 (1,03)
	TH	-3,27 (0,88)	-3,23 (0,85)	2,75 (1,1)	2,86 (0,95)	2,92 (1,14)
Interwencja						
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesięcznie, podskórnie przez 12 miesięcy					
Wyniki						
Nowe złamania, n (%)	7 (3,0)					
% średnia zmiana BMD LS- 6 miesięcy	7,9*	9,4*	5,0*	2,3*	8,9*	
% średnia zmiana BMD BMD LS- 12 miesięcy	12,9*	14,4*	9,6*	7,2*	13,3*	
% średnia zmiana BMD BMD FN- 6 miesięcy	2,0*	3,1*	2,3*	3,1*	3,0*	
% średnia zmiana BMD FN, - 12 miesięcy	5,9*	6,3*	5,3*	6,0*	5,8*	
% średnia zmiana BMD TH- 12 miesięcy	3,0*	2,4*	0,2*	0,9*	2,8*	
% średnia zmiana BMD TH - 24 miesięcy	6,2*	5,6*	4,3*	5,6*	7,6*	
AE ogółem, n (%)	64 (27,8)					
SAE	4 (1,7)					
AE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	10 (4,3)					
Guz śródpiersia, n (%)	1 (0,4)					
Zawał mózgu, n (%)	1 (0,4)					
Odma opłucna, n (%)	1 (0,4)					
Osteoneerkoza szczęki, n (%)	1 (0,4)					

Kobayakawa 2021 [27]	
Reakcje w miejscu iniekcji ^{^^} , n (%)	32 (13,9)
Ból	18 (7,8)
Obrzęk	13 (5,7)
Zaczerwienienie	1 (0,4)
Niedobór cynku, n (%)	1 (0,4)
Arytmia, n (%)	1 (0,4)
Gorączka, n (%)	2 (0,9)
Znieczulenie (ang. <i>anacathestesia</i>), n (%)	1 (0,4)
Osteonekroza kości kończyny dolnej, n (%)	1 (0,4)
Drętwienie kończyny, n (%)	1 (0,4)
Wysypka, n (%)	1 (0,4)
Podwyższone ciśnienie krwi, n (%)	2 (0,9)
Zaczerwienienie skóry twarzy, n (%)	1 (0,4)
Zmęczenie, n (%)	3 (1,3)
Dysforia, n (%)	2 (0,9)
Ból głowy, n (%)	1 (0,4)
Krwawa wydzielina, n (%)	1 (0,4)
Hipokalcemia co najmniej 2 stopnia, n (%)	1 (0,4)
Nowe złamania, n (%)	7 (3,0)

* wartość względem baseline p<0,001; ^ nie przedstawiono danych dla kohorty chorych z wtórną osteoporozą; ^^ utrzymujące się co najmniej 2 dni po podaniu leku

Badanie Kobayakawa 2022 [28]

Celem badania *Kobayakawa 2022 [28]* była ocena wpływu zastosowania aktywnych analogów witamin D (alfakalcidol, eldekacitol) na wielkość uzyskiwanych efektów terapeutycznych po leczeniu romosozumabem. Do badania włączono 175 chorych z pierwotną oraz wtórną osteoporozą leczonych romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od stosowania aktywnych analogów witaminy D. Łącznie 87 chorych nie przyjmowało analogów witaminy D, podczas gdy 87 chorych przyjmowały eldekacitol (n=59) lub alfakalcitol (n=29). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły BMD oceniane go w całym biodrze oraz szyjce kości udowej. Dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane dotyczące występowania złamań oraz bezpieczeństwa leczenia.

Autorzy badania wskazali, iż leczenie romosozumabem związane było ze znamienym przyrostem BMD niezależnie od miejsca jego pomiaru oraz okresu leczenia (6 oraz 12 miesięcy). Największy wzrost zareportowano w przypadku BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wielkości wzrostu BMD pomiędzy grupami nie stosującymi względem stosującymi obok ROMD aktywne analogi witaminy D.

Częstość występowania nowych złamań, będąca elementem oceny bezpieczeństwa była niska i nie różniła się pomiędzy porównywanymi podgrupami. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż większość raportowanych AE miała charakter miejscowy. Najczęściej w obu grupach raportowano ból w miejscu iniekcji, zaczerwienienie oraz obrzęk. Żadne z raportowanych AE o charakterze miejscowym nie wymagało przerwania

leczenia. Autorzy publikacji podali również, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych AE pomiędzy analizowanymi podgrupami.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Charakterystyka i wyniki publikacji *Kobayakawa 2022* [28]

<i>Kobayakawa 2022</i> [28]		
Metodyka		
Rodzaj badania	Prospektywna, wieloośrodkowa analiza danych dla pacjentów z pierwotną lub wtórną osteoporozą objętych opieką w 5 ośrodkach leczenia OP w Japonii.	
Populacja		
Kryteria włączenia		
✓	Kobiety objęte opieką specjalistyczną w 5 ośrodkach leczenia OP w Japonii, z osteoporozą pomenopauzalną oraz wysokim ryzykiem występowania złamań zdefiniowanym jako: 1) wartość T score < -2,5 oraz udokumentowanym jednym złamaniem osteoporotycznym lub; 2) LS BMD T score < -3,3; lub 3) co najmniej 2 udokumentowane złamanie kręgow lub złamania kręgowo stopnia ciężkiego, uprzednio nieleczone, lub leczone DENO, leczone BFs, leczone TRPD, które zmieniły terapię na ROMO (ze względu na brak wzrostu BMD) pomimo zastosowanego leczenia), suplementujące wit. D oraz wapnia (Ca), dla których dostępne były dane odnośnie do stosowania ROMO przez co najmniej 12 miesięcy	
Kryteria wykluczenia		
✓	Mężczyźni, pacjenci z wtórną osteoporozą, z udokumentowanym w wywiadzie zdarzeniem sercowo-naczyniowym w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania lub udokumentowaną hipokalcemią.	
Charakterystyka populacji (najważniejsze)		
Wielkości próby, n	ROMO (+) analog wit D	ROMO (-) analog wit D
	88	87
Wiek, lata, średnia (SD)	75,6 (8,2)	75,8 (8,8)
BMI, kg/m ² , Średnia (SD)	20,8 (2,8)	21,4 (3,5)
Wcześniejsza liczba kręgowych złamań osteoporotycznych, n (%)	37 (42)	36 (41,4)
Wcześniejsza liczba poza kręgowych złamań osteoporotycznych, n (%)	24 (27,3)	25 (28,7)
Wcześniejsze leczenie OP, %	38,6	37,9
25OHD (ng/ml), średnia (SD)	15,2 (5,5)	16,2 (6,0)
T score LS, średnia (SD)	-2,85 (0,98)	-3,11 (0,87)
T score TH, średnia (SD)	-2,57 (0,85)	-2,66 (0,67)
T score FN, średnia (SD)	-3,09 (0,80)	-3,17 (0,79)
Interwencja		
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesięcznie, podskórnie przez 12 miesięcy, kolejno DENO w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie przez 12 miesięcy	
Wyniki		
Złamania, n (%)	2 (2,2)	5 (5,7)
Średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 6 miesięcy	8,3 (0,9)*	7,3 (0,9)*
Średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 12 miesięcy	12,3 (1,1)*	12,1 (1,0)*
Średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 6 miesięcy	3,5 (bd)*	3,2 (bd)*
Średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 12 miesięcy	5,2 (bd)*	4,6 (bd)*

Kobayakawa 2022 [28]		
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 6 miesięcy	3,9 (bd)*	2,3 (bd)*
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 12 miesięcy	6,4 (bd)*	4,9 (bd)*
Reakcje w miejscu iniekcji, n (%)	22 (25)	20 (23)
Ból, n (%)	15 (15,4)	10 (11,5)
Obrzęk, n (%)	7 (8,0)	7 (8,0)
Zaczerwienie, n (%)	0	2 (2,2)
Swędzenie, n (%)	0	1 (1,1)
Inne AE, n (%)	6 (6,6)	7 (8,0)
Rak sutka, n (%)	0	1 (1,1)
Znieczulenie (ang. <i>anacataesthesia</i>), n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)
Krwawa wydzielina, n (%)	0	1 (1,1)
Utrata włosów, n (%)	1 (1,1)	0
Świąd, n (%)	1 (1,1)	0
Podwyższone ciśnienie krwi, n (%)	2 (2,2)	1 (1,1)
Ból głowy, n (%)	0	1 (1,1)
Zmęczenie, n (%)	1 (1,1)	2 (2,2)
Nowe złamania, n (%)	2 (2,2)	5 (5,7)

*wartość $p < 0,05$ dla porównania względem baseline; ^ wartość $p > 0,05$ dla porównania grup

Badanie *Kashii* 2023 [32]

Celem badania *Kashii* 2023 [32] była identyfikacja czynników prognostycznych dla wzrostu gęstości mineralnej kości biodra podczas terapii romosozumabem w populacji uprzednio nieleczonych kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Do badania włączono 63 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Średnia wieku chorych wynosiła 72,6 lat, wyjściowe BMD T score LS -3,3, TH -2,6 oraz FN -3,3. Wyjściowa wartość markera obrotu kostnego PINP wynosiła 68,5 $\mu\text{g/ml}$. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena BMD w każdym z punktów pomiarowych (LS, TH, FN) po 12 miesiącach leczenia. Oceniano również odpowiedź na leczenie, którą wyrażono jako co najmniej 3%, 6% oraz 10% zwiększenie wartości BMD w stosunku do *baseline* po 12 miesiącach leczenia. Dodatkowo, analizowano również jakie czynniki prognostyczne stanowią determinanty uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Autorzy badania wskazali, iż leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy związane było ze znamienym przyrostem BMD wynoszącym dla LS, TH i FN odpowiednio 17,5%, 4,9% i 4,3%. Odsetek chorych u których obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako osiągnięcie co najmniej 3%, 6% oraz 9% przyrostu BMD odpowiednio dla punktu pomiarowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, wynosił 98,4%, 96,8% oraz 82,5%, dla punktu pomiarowego – biodro – 59,3%, 32,5% oraz 16,7% oraz szyjka kości udowej – 54,5%, 32,7% oraz 18,2%. Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona celem oceny jakie czynniki stanowią mogą determinanty odpowiedzi na leczenie wykazała, że jedynie początkowa wartość PINP była niezależnie skorelowana ze zwiększeniem BMD o $\geq 3\%$ zarówno w przypadku pomiaru w całym biodrze oraz szyjce kości udowej ($p=0,019$, 95% przedział ufności=1,006–1,054).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka i wyniki publikacji *Koshii 2023* [32]

<i>Koshii 2023</i> [32]	
Metodyka	
Rodzaj badania	Otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące chore z osteoporozą pomenopauzalną, z wysokim ryzykiem występowania złamań leczone w 6 ośrodkach w Japonii
Populacja	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kobiety objęte opieką specjalistyczną w 6 ośrodkach leczenia w Japonii, z uprzednio nieleczoną osteoporozą pomenopauzalną oraz wysokim ryzykiem występowania złamań zdefiniowanym jako: 1) wartość T score < -2,5 oraz udokumentowanym co najmniej jednym złamaniem niskoenergetycznymi lub; 2) LS BMD T score < -3,3; 3) co najmniej 2 udokumentowane złamania niskoenergetyczne kręgu, 4) stwierdzone złamanie kręgu co najmniej 3 stopnia (zobrazowane metodą pófilosciową). 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Chore uprzednio leczone, ✓ Pacjentki z innymi chorobami współtowarzyszącymi, wpływającymi na metabolizm kości, choroby przytarczyc, tarczycy, stosujące hormonalną terapię zastępczą (HTZ), z podejrzeniem osteomalacji, z nowotworem wymagającym radioterapii, ✓ Chore u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia romosozumabem (udokumentowanym w wywiadzie zdarzeniem sercowo-naczyniowym w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Chore w ciężką niewydolnością nerek (EGFR < 30 ml/min 1,73 m²) 	
Charakterystyka populacji (najważniejsze)	
Wielkości próby, n	ROMO 63
Wiek, lata, średnia (SD)	72,6 (7,5)
BMI, kg/m ² , Średnia (SD)	20,9 (2,9)
Wcześniejsza liczba kręgowych złamań osteoporotycznych, n (%)	29 (46)
Wcześniejsza liczba poza kręgowych złamań osteoporotycznych, n (%)	13 (20,6)
Wcześniejsze leczenie OP, %	0 (0)
25OHD (ng/ml), średnia (SD)	15,7 (5,2)
T score LS, średnia (SD)	-3,3 (1,1)
T score TH, średnia (SD)	-2,6 (0,8)
T score FN, średnia (SD)	-3,3 (0,7)
Poziom PINPP (µg/l), średnia (SD)	68,5 (32,6)
Interwencja	
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesięcznie, podskórnie przez 12 miesięcy
Wyniki	
Złamania, n (%)	Nie oceniano
średnia % zmiana BMD, LS (SE) – 12 miesięcy	17,5 (bd)
średnia % zmiana BMD, FN (SE) – 12 miesięcy	4,3 (bd)
średnia % zmiana BMD, TH (SE) – 12 miesięcy	4,9 (bd)
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD ≥3%, LS, % – 12 miesięcy	98,4
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD ≥6%, LS, % – 12 miesięcy	96,8

<i>Kashii 2023 [32]</i>	
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 6\%$, LS, % – 12 miesięcy	82,5
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 3\%$, TH, % – 12 miesięcy	59,3
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 6\%$, TH, % – 12 miesięcy	32,5
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 6\%$, TH, % – 12 miesięcy	16,7
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 3\%$, FN, % – 12 miesięcy	54,5
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 6\%$, FN, % – 12 miesięcy	32,7
Odpowiedź na leczenie, zmiana BMD $\geq 6\%$, FN, % – 12 miesięcy	18,2
Średnia % zmiana poziomu PINP, – 12 miesięcy	18,9 (bd)
Bezpieczeństwo	Nie oceniano

Badanie *Saito 2023 [33]*

Celem badania *Saito 2023 [33]* była ocena efektywności praktycznej leczenia sekwencyjnego składającego się z 12 miesięcznej terapii romosozumabem a następnie 12 miesięcznej terapii denosumabem wśród hemodializowanych chorych z osteoporozą z wysokim ryzykiem występowania złamań. Do badania włączono 13 chorych hemodializowanych z osteoporozą. Mediana wieku wynosiła 72 lata, 5 (38,5%). Mediana długości trwania dializ wynosiła 67 miesięcy. Pierwotną przyczyną niewydolności nerek była cukrzyca (46,2%) oraz kłębuszkowe zapalenie nerek (15,4%). W pozostałych przypadkach pierwotna przyczyna niewydolności nerek była nieznana. Pierwszorzędownym punktem końcowym była występowania nowych złamań jak również ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w całym biodrze oraz szyjce kości udowej w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano m. in. częstość występowania zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych, hypokalcemii, osteonekrozy szczęki jak również stan zwłóknienia tętnicy wieńcowej oraz piersiowej.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż leczenie romosozumabem związane jest z uzyskaniem znaczącego przyrostu gęstości mineralnej kości we wszystkich punktach pomiarowych. Mediana przyrostu BMD dla punktów pomiarowych odcinek lędźwiowy kręgosłupa, całe biodro oraz szyjka kości udowej wynosiła odpowiednio 9,0%, 2,5% oraz 4,7%. Uzyskane zmiany zostały utrzymane po zmianie leczenia na denosumab.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż podczas 12 miesięcznego leczenia romosozumabem nie odnotowano przypadków zgonów w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, przypadków osteonekrozy szczęki (OJN). Łącznie podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia u dwóch chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych (choroba obwodowa naczyń kończyny dolnej, choroba wieńcowa). Ponadto podczas pierwszych 1-2 miesięcy leczenia romosozumabem u 5 chorych zareportowano wystąpienie bezobjawowej hipokalcemii, która została złagodzona poprzez stopniową suplementację wapnia.

Wyniki przeprowadzonego badania, wskazują, iż podanie romosozumabu stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych z osteoporozą długotrwale hemodializowanych. Leczenie romosozumabem pozwala na uzyskanie istotnej poprawy w zakresie BMD mierzonej w odcinku lędźwiowym oraz szyjce kości udowej.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Charakterystyka i wyniki publikacji Saïto 2023 [33]

Saïto 2023 [33]	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące chorych z osteoporozą, z wysokim ryzykiem występowania złamań leczonych w ośrodku leczenia osteoporozy w Japonii
Populacja	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacjenci hemodializowani, ze stwierdzoną osteoporozą, z wysokim ryzykiem występowania złamań, u których rozpoczęto leczenie romosozumabem 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Historia leczenia lekami antyresorpcyjnymi (denosumab, bisfosfoniany); ✓ Złamania niskoenergetyczne w obrębie czaszki, kości twarzy, paliczków, śródręcza; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Złamania patologiczne; ✓ Złamania spowodowane ciężkim urazem; ✓ Udokumentowane w wywiadzie występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowym w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania lub udokumentowana hipokalcemia; ✓ Wcześniejsza radioterapia lub poddanie chorego działaniu zewnętrznej wiązki promieniowania; <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nowotwory złośliwe kości będące wynikiem przerzutów do kości; ✓ Niewyjaśnione podwyższenie poziomu całkowitej fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi. 	
Charakterystyka populacji (najważniejsze)	
Wielkości próby, n	ROMO 13
Płeć żeńska n (%)	5 (38,5)
Wiek, lata, mediana (IQR)	72,0 (81,5, 61,0)
BMI, kg/m ² , mediana (IQR)	20,9 (22,2, 18,9)
Długość trwania dializ, mediana (IQR) miesiące	67 (125,5; 23,5)
Pierwotna przyczyna uszkodzenia nerek, n (%)	
Cukrzyca	6 (46,2)
Kłębuszkowe zapalenie nerek	2 (15,4)
Inne/nieznane	5 (38,4)
T score LS, mediana (IQR)	-1,1 (-2,0; -0,4)
T score TH, mediana (IQR)	-3,0 (-3,5; -2,4)
T score FN, mediana (IQR)	-3,4 (-4,0; -2,8)
Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, CACS, mediana (IQR)	676, 2 (2497,9; 71,3)
Wskaźnik uwapnienia tętnic piersiowych, TACS, mediana (IQR)	11186,6 (27 224,2; 4 9294,8)
Interwencja	
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO w dawce 210 mg/ 1 x miesięcznie, podskórnym przez 12 miesięcy, kolejno DENO w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podskórnym przez 12 miesięcy
Wyniki	
Złamania, n (%)	0 (0)
mediana % zmiany BMD, LS (IQR) – 12 miesięcy	9,0 [16,0; 5,0], p<0,001
mediana % zmiany BMD, LS (IQR) – 24 miesiące	14,9 (18,8, 8,8); p <0,001
mediana % zmiany BMD, FN (IQR) – 12 miesięcy	4,7 [10,9, 1,4]; p=0,123

Soito 2023 [33]	
mediana % zmiany BMD, FN (IQR) – 24 miesiące	6,5 (9,8, 0,4); p= 0,025
mediana % zmiany BMD, TH (IQR) – 12 miesięcy	2,5 [16,4; 0,2]; p=0,251
mediana % zmiany BMD, TH (IQR) – 24 miesiące	5,4 (14,6, – 0,4); p = 0,041
Zgony, n	4*
Zgony – 12 miesięcy, n	0
Zgony o charakterze sercowo-naczyniowym—12 miesięcy, n	0
Osteonekroza szczęki (ONJ) – 12 miesięcy, n	0
Zdarzenia sercowo-naczyniowe -12 miesięcy, n	2**
Bezobjawowa hypokalcemia- 12 miesięcy, n	5***
Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, CACS, mediana (IQR) – 12 miesięcy	1208,0 (2558,8, 105,6); p = 0,045
Wskaźnik uwapnienia tętnic piersiowych, TACS, mediana (IQR) – 12 miesięcy	15383,2 (36684,2, 6782,6); p = 0,002

*4 chorych zmarło po 12 miesiącach leczenia ROMO z powodu zawału mięśnia sercowego, zakażenia gangreną kończyny dolnej, nagłego zatrzymania akcji serca oraz w przebiegu raka płuce; ** w tym choroba tętnic obwodowych (wymagająca amputacji kończyny dolnej) oraz choroby wieńcowej; *** wartość cCa <8,4 mg/dl po 1–2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romosozumabem, która została stopniowo złagodzona poprzez dodatkową suplementację wapnia, bez wydłużenia odstępu QT w elektrokardiografie.

6.1.2. Porównawcza ocena efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu w oparciu o wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki trzech retrospektywnych badań o charakterze obserwacyjnym przedstawiających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej porównujące efektywność stosowania ROMO w dawce 210 mg co miesiąc, podskórnie przez okres 12 miesięcy względem DENO w dawce 60 mg, podskórnie co 6 miesięcy w populacji kobiet rasy żółtej z ciężką osteoporozą pierwotną po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań:

- Jeong 2021 [29];
- Kobayakawa 2022 [30];
- Shimizu 2021 [31].

Ze względu na rozbieżny cel trzech wymienionych powyżej badań wyniki prac przedstawiono osobno.

Badanie Jeong 2021 [29]

Celem badania Jeong 2021 [29] było porównanie wyników klinicznych romosozumabu z denosumabem wśród kobiet z osteoporozą po menopauzie. Badanie przeprowadzono w szpitalu Yeouido St. Mary w Korei, w okresie od stycznia 2017 r. do września 2018 r.

Do analizy włączono pacjentki z osteoporozą po menopauzie, w wieku 55-85 lat, którym podawano romosozumab lub denosumab. Pacjentki, które wcześniej stosowały leki na osteoporozę, a ich okres wymywania (ang. washout) był niewystarczający (tzn. były leczone bisfosfonianami w ciągu ostatnich 3 lat i stosowały hormonalną terapię zastępczą/selektywnego modulatora receptora estrogenowego/denosumabu w ciągu ostatniego 1 roku przed przystąpieniem do badania) zostały wykluczone z niniejszej analizy. Ostatecznie

włączono 10 pacjentek, które otrzymywały romosozumab, które obserwowano przez okres 6 miesięcy oraz 21 pacjentek przyjmujących denosumab, które obserwowano przez okres 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wskaźnika TBS (ang. Trabecular bone score) w stosunku do wartości wyjściowej. Bazując na wynikach publikacji cytowanej przez autorów w analizie przyjęto, iż zmiana wskaźnika TBS o 5,8% zostanie uznana za istotną klinicznie. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena przyrostu BMD w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki niniejszego badania wykazały, iż romosozumab zwiększa wskaźnik TBS u kobiet po menopauzie z osteoporozą, wartość ta wynosiła 2,53 (SD=2,98), jednakże nie osiągnęła ona pułapu, wskazanego przez autorów badania, aby stwierdzić, iż zmiana ta była istotna klinicznie. W grupie pacjentek leczonych romosozumabem odnotowano również największy przyrost BMD we wszystkich ocenianych punktach pomiaru tj. odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej oraz całym biodrze.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka i wyniki publikacji Jeong 2021 [29]

Jeong 2021 [29]		
Metodyka*		
Rodzaj badania	Retrospektywna obserwacyjna analiza przypadków pacjentów, z jednego ośrodka Yeouido St. Mary w Korei. Dane analizowano od stycznia 2017 r. do września 2018 r.	
Populacja		
Kryteria włączenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z osteoporozą po menopauzie, w wieku 55-85 lat, którym podawano romosozumab, denosumab lub ibandronian; 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki, które były leczone BFs w ciągu ostatnich 3 lat i stosowały hormonalną terapię zastępczą/selektywnego modulatora receptora estrogenowego/denosumabu w ciągu ostatniego 1 roku przed przystąpieniem do badania; • płeć męska; • pacjenci z wtórną osteoporozą; • niekontrolowana niedoczynność lub nadczynność tarczycy (hormon stymulujący tarczycę poniżej 0,5 ng/ml lub powyżej 10 ng/ml); • przewlekła choroba nerek oparta na szybkości filtracji kłębuszkowej <40 ml/min/1,73 m²; • marskość wątroby; • nowotwór złośliwy; • przyjmowanie leków, które mogą wpływać na jakość kości (np. sterydy, tiazolidynodion, inhibitor aromatazy). 		
Charakterystyka populacji (najważniejsze cechy)		
Wiek, w latach, średnia (SD)	66,8 (8,1)	66,0 (8,6)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	23,1 (3,8)	22,9 (2,5)
Historia złamań, n(%)	kręgowych	0 (0)
	pozakręgowych	0 (0)
BMD (g/cm ³), średnia (SD)	LS	0,866 (0,052)
	FN	0,672 (0,117)
	TH	0,728 (0,137)
		2 (9,5)
		6 (28,6)
		0,859 (0,087)
		0,709 (0,066)
		0,761 (0,086)

Wynik T-score LS, średnia (SD)	-2,31 (0,41)	-2,40 (0,73)	
Wynik dla kości beczkowej (TBS), średnia (SD)	1,303 (0,075)	1,323 (0,072)	
Interwencja			
	ROMO	DENO	
Charakterystyka interwencji ocenianej	210 mg 1 x miesiącu, podskórnie przez 6 miesięcy	60 mg, podskórnie podawany co 6 miesięcy przez 12 miesięcy	
Leczenie dodatkowe	W czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/dzień).		
Wyniki			
Punkt końcowy	ROMO N=10	DENO N=21	Wartość p
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej dla TBS, średnia (SD)	2,53 (2,98)	0,59 (3,26)	0,04
Procentowa zmiana BMD w LS, średnia (SD)	8,31 (1,42)	6,54 (4,12)	>0,05
Procentowa zmiana BMD w FN, średnia (SD)	5,5 (7,76)	1,47 (3,25)	0,05
Procentowa zmiana BMD w TH, średnia (SD)	4,72 (5,98)	1,38 (2,45)	0,02

*na potrzeby niniejszej analizy nie przedstawiono danych dla ramienia pacjentów przyjmujących ibandronian.

Badanie Kobayakawa 2022 [30]

Celem badania Kobayakawa 2022 [30] było porównanie efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu w populacji chorych z osteoporozą pomenopauzalną. Badanie przeprowadzono w pięciu japońskich ośrodkach leczenia osteoporozy w okresie od kwietnia 2015 r. do sierpnia 2020 r. Łącznie przeanalizowano dane 571 pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. Ostatecznie do analizy włączono 134 pacjentki, które przyjmowały romosozumab oraz 134 chore stosujące denosumab.

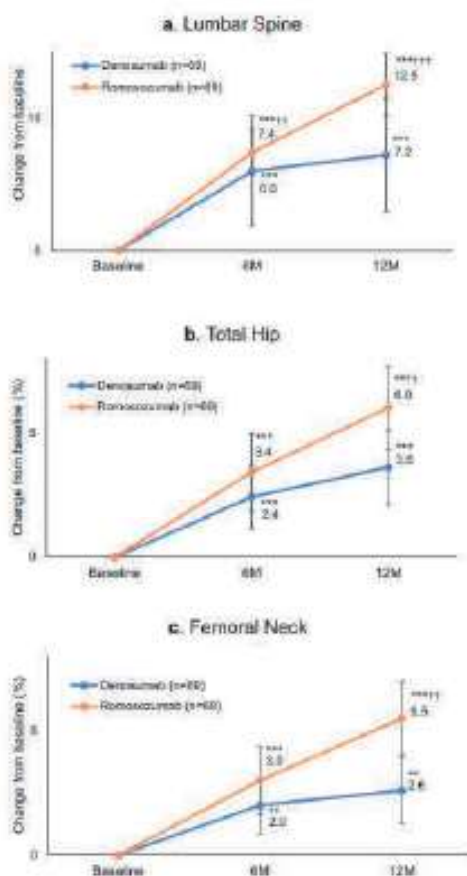
Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowej. Drugorzędowym punktem końcowym była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) gęstości mineralnej całego biodra oraz kości szyjki udowej względem wartości wyjściowej. Ponadto, odnotowano zdarzenia niepożądane występujące po 12 miesiącach trwania terapii.

W badaniu zastosowano *propensity score matching*, którego celem było naśladowanie efektu randomizacji, tworząc równowagę między grupą badaną i grupą kontrolną w odniesieniu do ważnych wyjściowych zmiennych towarzyszących (tj. wieku, BMI, oceny BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, a także występowania wcześniejszych złamań kręgu oraz pozakregowych po ukończeniu 45 roku życia). Średnia wieku pacjentów przyjmujących denosumab wynosiła 74,2 lat (SD=11,3) natomiast w grupie pacjentów przyjmujących romosozumab - 75,8 lat (SD=9,70). W grupie pacjentek przyjmujących romosozumab odsetek chorych, u których stwierdzono w historii choroby wcześniejsze wystąpienie złamań kręgu oraz złamań pozakregowych wynosił odpowiednio 36,2% oraz 18,8%, natomiast w grupie pacjentek przyjmujących denosumab odsetek ten wynosił odpowiednio, 37,7% i 17,4%.

W wyniku przeprowadzonej przez autorów analizy danych, wykazano, iż zarówno leczenie romosozumabem jak również denosumabem związane było ze istotnym wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych ($p<0,001$) w 6 oraz 12 miesiącu leczenia. Średnia procentowa zmiana BMD mierzona w LS była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu zarówno po 6 ($p<0,01$) oraz 12 miesiącu leczenia ($p<0,001$) (Wykres 6).

Ponadto, odnotowano również istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMD mierzonego w całej kości biodrowej oraz szyjce kości udowej względem wartości wyjściowej w obu porównywanych grupach dla wszystkich ocenianych punktów czasowych. Średnia procentowa zmiana BMD mierzona w TH oraz FN była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu jedynie w 12 miesiącu leczenia (odpowiednio $p < 0,05$ oraz $p < 0,01$ (Wykres 6).

Wykres 6. Średnia % zmiana BMD dla a) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, b) całej kości biodrowej oraz c) szyjki kości udowej oraz po 6 oraz 12 miesiącach trwania leczenia; ** $P < 0,01$ and *** $P < 0,001$ względem wartości wyjściowej; † $P < 0,05$, †† $P < 0,01$ oraz ††† $P < 0,001$ względem DENO



Wyniki zebrane w ramach analizy danych dla bezpieczeństwa obu terapii wskazują, że pomimo, iż leczeniu romosozumabem towarzyszyło częstsze występowanie AE związanych z iniekcją leku względem leczenia denosumabem, jednakże nie prowadziły one do przerwania leczenia. Autorzy podali również, iż reakcje w miejscu iniekcji występowały głównie podczas pierwszego podania leków. Pojawiające się podczas terapii zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały łagodny charakter. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich AE jak również nowych złamań.

Podsumowując, zastosowanie romosozumabu względem denosumabu w okresie 12 miesięcy wiązało się z uzyskaniem istotnie większego przyrostu wskaźnika BMD bez względu na punkt pomiaru. Oba leki były dobrze tolerowane, a ryzyko występowania nowych złamań nie różniło się pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Charakterystyka i wyniki publikacji Kobayakawa 2022 [30]

Kobayakawa 2022 [30]			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywna obserwacyjna analiza przypadków pacjentów będących pod opieką 5 poradni leczenia osteoporozy w Japonii. Dane analizowano od kwietnia 2015 r. do sierpnia 2020 r.		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną, którym podawano romosozumab lub denosumab. 			
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> Płeć męska; Pacjentki z wtórną osteoporozą; przyjmujący leki mogące wpływać na metabolizm kostny, pacjentki z jakimikolwiek zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w ciągu ostatniego roku; chore z hipokalcemią. 			
Charakterystyka populacji (najważniejsze cechy)			
Cecha populacji	ROMO N=131	DENO N=134	
Wiek, w latach, średnia (SD)	76,3 (8,7)	73,1 (12,3)	
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	21,6 (3,3)	21,2 (3,2)	
Historia złamań, n (%)	kręgowych	57 (43,5)	42 (31,3)
	pozakręgowych	40 (30,5)	17 (12,7)
BMD (g/cm ³), średnia (SD)	LS	-2,89 (1,11)	-2,11 (1,22)
	FN	-3,19 (0,80)	-2,94 (0,64)
	TH	-2,62 (0,81)	-2,48 (0,69)
Charakterystyka populacji po zastosowaniu propensity score matching (najważniejsze cechy)			
Cecha populacji	ROMO N=69	DENO N=69	
Wiek, w latach, średnia (SD)	75,83 (9,70)	74,2 (11,32)	
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	22,09 (3,24)	21,15 (3,39)	
Historia złamań, n (%)	kręgowych	25 (36,2)	26 (37,7)
	pozakręgowych	13 (18,8)	12 (17,4)
BMD (g/cm ³), średnia (SD)	LS	2,62 (1,25)	-2,50 (1,13)
	FN	-3,12 (0,82)	-3,12 (0,62)
	TH	-2,57 (0,84)	-2,55 (0,73)
Interwencja			
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO	DENO	
	210 mg, raz w miesiącu, podskórnie przez okres 12 miesięcy	60 mg raz na 6 miesięcy, podskórnie przez okres 12 miesięcy	
Leczenie dodatkowe	Pacjentom z niższymi wartościami 25OHD oferowano aktywny analog witaminy D3, a jeśli nie byli w stanie, zalecono przyjmowanie dostępnych w na rynku aptecznym suplementów witaminy D3 oraz wapnia.		
Wyniki			
Punkt końcowy	ROMO N=69	DENO N=69	Wartość p

średnia % zmiana BMD, LS (95%CI) - 6 miesięcy		7,4 (1,7)*	6,0 (4,1)	0,01
średnia % zmiana BMD, LS (95%CI) - 12 miesięcy		12,5 (2,4)	7,2 (4,3)	0,001
średnia % zmiana BMD, FN - 6 miesięcy		3,0	2,0	0,331
średnia % zmiana BMD, FN - 12 miesięcy		5,5	2,6	<0,01
średnia % zmiana BMD, TH - 6 miesięcy		3,4	2,4	0,394
średnia % zmiana BMD, TH - 12 miesięcy		6,0	3,6	<0,05
AE ogółem, n (%)		25 (36,2)	6 (8,7)	
Poważne AE, n (%)	nowotwór sutka	1 (1,4)	0 (0)	
Reakcja w miejscu iniekcji, n (%)	ból	10 (14,5)	0 (0)	
	obrzęk	4 (5,8)	0 (0)	
	zaczerwienienie	1 (1,4)	0 (0)	
	swędzenie	2 (2,9)	0 (0)	
Inne zdarzenia, n (%)	znieczulenie (ang. <i>anacatesthesia</i>)	1 (1,4)	0 (0)	
	ślepota	0 (0)	1 (1,4)	
	drętwienie kończyn	0 (0)	1 (1,4)	
	biegunka	0 (0)	1 (1,4)	
	podwyższone ciśnienie krwi	1 (1,4)	0 (0)	
	zmęczenie	1 (1,4)	0 (0)	
Nowe złamania, n (%)	odcinka piersiowego lub lędźwiowego kręgosłupa	2 (2,9)	2 (2,9)	
	bliższej części kości piszczelowej	1 (1,4)	0 (0)	
	żebra	0 (0)	1 (1,4)	
	dalszej części kości piszczelowej	1 (1,4)	0 (0)	

Badanie Shimizu 2021 [31]

Celem badania Shimizu 2021 [31] było porównanie efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu w populacji chorych z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań. Ponadto, oceniano również wpływ braku/ rodzaju wcześniejszego leczenia osteoporotycznego na wielkość uzyskiwanych efektów terapeutycznych w obu wyodrębnionych grupach. W celu identyfikacji populacji do badania przeglądnięto dane dla 227 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem złamań, leczonych DENO od stycznia 2014 r. do grudnia 2016 r. oraz ROMO od marca do grudnia 2019 r. Ostatecznie do analizy włączono dane dla 73 pacjentów leczonych denosumabem oraz 81 pacjentów leczonych

romosozumabem. Dodatkowo pacjentów podzielono na tych uprzednio nieleczonych lub suplementujących witaminę D (ang. *naive or vitamin D*, ND) (43 pacjentów w grupie ROMO oraz 38 w grupie DENO) oraz wcześniej leczonych bisfosfonianami (38 pacjentów w grupie ROMO oraz 35 pacjentów w grupie DENO). Ocenianymi punktami końcowymi była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całej kości biodrowej oraz kości szyjki udowej względem wartości wyjściowej. Nie oceniano bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazują, iż leczenie ROMO przez 12 miesięcy względem DENO związane jest z istotnie statystycznie wyższym przyrostem BMD mierzonym w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Pomimo, iż chore z podgrupy BF_s_ROMO względem chorych z podgrupy BF_s_DENO cechowały się istotnie wyższym przyrostem BMD mierzonym w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, tej zależności nie zaobserwowano dla BMD mierzonego w całej kości biodrowej oraz szyjce kości udowej (Error! Reference source not found.).

Wykres 7. Średnia % zmiana BMD dla a) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, b) szyjki kości udowej oraz c) kości biodrowej po 6 oraz 12 miesiącach trwania leczenia (w podziale na status wcześniejszego leczenia)

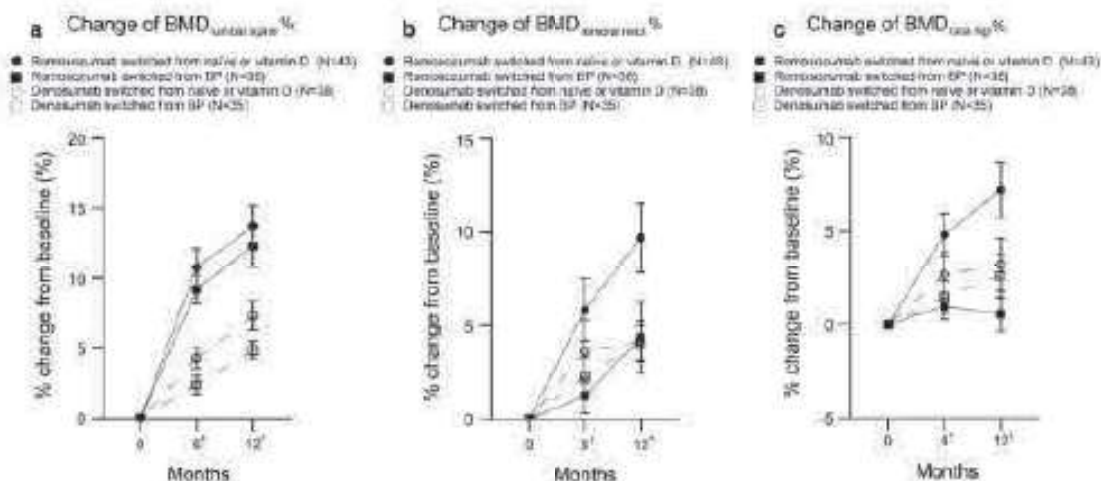


Fig.3 Longitudinal % changes in bone mineral densities of the a) lumbar, b) femoral neck, and c) total hip. Data show mean \pm standard error of the mean. * $P < 0.05$; non-bisphosphonate vs. bisphosphonate. BP bisphosphonate. BMD bone mineral density.

Podsumowując, wyniki niniejszego badania wykazują, iż pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań stosujące romosozumab przez okres 12 miesięcy osiągały istotnie lepsze wyniki w zakresie wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz szyjce kości udowej, w porównaniu do pacjentek stosujących denosumab. Nie odnotowano takiej zależności w zakresie BMD mierzonej w całej kości biodrowej.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Charakterystyka i wyniki publikacji Shimizu 2021 [31]

Shimizu 2021 [31]	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywna analiza przypadków pacjentów leczonych DENO od stycznia 2014 r. do grudnia 2016 r oraz ROMO od marca do grudnia 2019 r.
	Populacja

Kryteria włączenia (najważniejsze)				
<ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z osteoporozą po menopauzie, z wysokim ryzykiem występowania złamań. 				
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)				
<ul style="list-style-type: none"> Płeć męska; Pacjentki z dławicą piersiową, zawałem mózgu lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, chore w wieku < 50 lat, chore u których stwierdzono ciężką przewlekłą chorobę nerek (stadium 4 i 5), chore ze stwierdzonym nieprawidłowym poziomem wapnia (Ca) skorygowanego o albuminę w surowicy (< 8,3 lub > 10,3 mg/dl). 				
Charakterystyka populacji (najważniejsze cechy)				
Cecha populacji	ROMO N=112 [^]		DENO N=115 [^]	
	Wcześniej nieleczeni lub wit. D N=43	BFs N=38	Wcześniej nieleczeni lub wit. D N=38	BFs N=35
Wiek, w latach, średnia (SD)	75,3 (1,2)	73,7 (1,7)	71,8 (1,4)	74,4 (1,5)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	22,1 (0,6)	20,0 (0,6)	22,7 (0,5)	22,2 (0,6)
Czas trwania leczenia poprzedzającego, w miesiącach, średnia (SD)	bd	26,2 (3,9)	bd	43,8 (5,9)
Historia złamań, liczba pacjentów	34	22	21	23
% YAN (ang. <i>young adult mean</i>), średnia (SD)	LS	71,5 (1,9)	68,2 (2,7)	68,5 (2,1)
	FN	62,5 (2,0)	62,1 (1,6)	61,8 (1,6)
	TH	69,6 (2,2)	67,5 (1,8)	68,0 (1,7)
Interwencja				
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO		DENO	
	210 mg, raz w miesiącu, podskórnie		60 mg, raz na 6 miesięcy, podskórnie	
Leczenie dodatkowe	Część pacjentów nie była uprzednio leczona oraz otrzymywała witaminę D (38 pacjentów w grupie DENO oraz 43 pacjentów w grupie ROMO), natomiast część pacjentów była leczona BFs (35 pacjentów w grupie DENO oraz 38 pacjentów w grupie ROMO).			
Wyniki				
Punkt końcowy	Wartość p dla porównania ROMO vs DENO			
średnia % zmiana BMD, LS - 6 miesięcy	0,001			
średnia % zmiana BMD, LS - 12 miesięcy	0,001			
średnia % zmiana BMD, FN - 6 miesięcy	ns			
średnia % zmiana BMD, FN - 12 miesięcy	0,041			
średnia % zmiana BMD, TH - 6 miesięcy	ns			
średnia % zmiana BMD, TH - 12 miesięcy	ns			

[^] część spośród 227 chorych utraczona/wykluczono ze względu na rodzaj wcześniejszego leczenia (TRPD/SERM) lub utratę z okresu obserwacji

7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO EVENITY®

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest romosozumab, produkt leczniczy EVENITY® w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie.

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku EVENITY®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [34] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku EVENITY®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl/>] oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*. Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 3 marca 2023 r.

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL EVENITY® [35] (ostatnia aktualizacja: 03.03.2023 r.)

W tabeli poniżej zostały wymienione działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono uwzględniając następujący podział: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 35. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu EVENITY® do obrotu w oparciu o ChPL [35].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	X			
	Zapalenie zatok		X		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		X		
	Wysypka		X		
	Zapalenie skóry		X		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Pokrzywka			X	
	Obrzęk naczynioruchowy				X
	Rumień wielopostaciowy				X
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia*			X	
Zaburzenia układu Nerwowego	Ból głowy		X		
	Udar mózgu			X	
Zaburzenia oka	Zaćma			X	
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego			X	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	X			
	Ból szyi, skurcze mięśni		X		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wkłucia**		X		

* Definiowana jako niższe niż dolna granica normy stężenia wapnia w surowicy krwi korygowane o stężenie albumin. ** Najczęściej występującymi reakcjami w miejscu wkłucia były ból i rumień.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (13,6%) i bóle stawów (12,4%). Reakcje związane z nadwrażliwością wystąpiły u 6,7% pacjentów leczonych romosozumabem. Hipokalcemię odnotowywano niezbyt często (0,4% pacjentów leczonych romosozumabem). W randomizowanych, kontrolowanych badaniach u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów serca i udarów mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną.

Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych [35]

Immunogenność

Odsetek kobiet po menopauzie przyjmujących co miesiąc romosozumab, u których występowały przeciwciała przeciwko romosozumabowi, wynosił 18,6% (1162 z 6244) w przypadku przeciwciał wiążących oraz 0,9% (58 z 6244) w przypadku przeciwciał neutralizujących. Przeciwciała przeciwko romosozumabowi zaczęły najwcześniej występować 3 miesiące po podaniu pierwszej dawki leku. Większość przypadków występowania przeciwciał była przemijająca.

Obecność przeciwciał wiążących przeciwko romosozumabowi zmniejszała ekspozycję na lek o nawet 25%. W przypadkach obecności przeciwciał przeciwko romosozumabowi nie zaobserwowano żadnego wpływu na skuteczność leku. Z ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wynika, że odsetek występowania reakcji w miejscu wkłucia był ponadto liczbowo wyższy u pacjentek, u których występowały przeciwciała neutralizujące.

Zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i śmiertelność

W badaniu dotyczącym stosowania romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupą kontrolną otrzymującą aktywny komparator, w trakcie 12-miesięcznej fazy leczenia romosozumabem prowadzonej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, u 16 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab wystąpił zawał mięśnia sercowego w porównaniu z 5 kobietami (0,2%) w grupie kontrolnej otrzymującej alendronian. Udar mózgu wystąpił u 13 kobiet (0,6%) w grupie otrzymującej romosozumab w porównaniu

z 7 kobietami (0,3%) w grupie otrzymującej alendronian. Te zdarzenia wystąpiły u pacjentek z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub bez. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 17 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 12 kobiet (0,6%) w grupie otrzymującej alendronian. Liczba kobiet z ciężkimi niepożądanymi zdarzeniami sercowymi (orzeczony zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wynosiła 41 (2,0%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 22 (1,1%) w grupie otrzymującej alendronian, co daje współczynnik ryzyka na poziomie 1,87 (95% przedział ufności [1,11; 3,14]) dla romosozumabu w porównaniu z alendronianem. Zgon z dowolnej przyczyny wystąpił u 30 kobiet (1,5%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 22 kobiet (1,1%) w grupie otrzymującej alendronian.

W badaniu dotyczącym stosowania romosozumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (w tym u kobiet z ciężką i mniej ciężką osteoporozą) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w trakcie 12- miesięcznej fazy leczenia romosozumabem prowadzonej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, nie było różnic w występowaniu ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowych, 30 (0,8%) takich zdarzeń wystąpiło w grupie otrzymującej romosozumab i 29 (0,8%) w grupie otrzymującej placebo. Zgon z dowolnej przyczyny wystąpił u 29 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 24 kobiet (0,7%) w grupie otrzymującej placebo.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjentki w podeszłym wieku → dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek w podeszłym wieku nie jest konieczne

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek → dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby → nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących wpływu na zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież → nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romosozumabu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Dane nie są dostępne.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL

Na stronach EMA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, co wynika z faktu, iż rejestracja produktu leczniczego EVENITY® zarówno na terenie EU (EMA) jak również Stanów Zjednoczonych (FDA) odbyła się stosunkowo niedawno. Na stronie EMA wskazano, iż lek romosozumab znajduje się na liście leków objętych dodatkowym monitorowaniem.

Food and Drug Administration

Na stronie FDA podano, iż produkt leczniczy EVENITY® może zwiększać ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, dlatego też nie powinien być stosowany u pacjentów, którzy przeszli zawał serca lub udar mózgu w ciągu ostatniego roku. Pracownicy ochrony zdrowia powinni rozważyć, czy korzyści ze stosowania produktu EVENITY® przewyższają ryzyko u osób z innymi czynnikami ryzyka chorób serca oraz przerwać stosowanie leku, u pacjenta, który doświadczył zawału serca lub udaru mózgu podczas leczenia.

Między październikiem a grudniem 2021 roku system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *Adverse Event Reporting Systems*), zidentyfikował potencjalne sygnały dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego EVENITY®. Wskazano uszkodzenia ciała związane z wstrzykiwaczem dla leku (injury associated with device), jednak FDA ustala potrzebę działań regulacyjnych w tym zakresie.

7.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego EVENITY® na podstawie opublikowanych danych z baz monitorujących bezpieczeństwo leków po ich wprowadzeniu do obrotu

Vestergaard et al. 2021 [41]

Autorzy pracy *Vestergaard 2021 [41]* przedstawiają zebrane dane dotyczące zgłoszeń zdarzeń niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowego, które wystąpiły w trakcie leczenia romosozumabem w oparciu o publikowane dane amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Adverse Event Reporting Systems, FAERS*). Celem tego badania była ocena występowania zdarzeń niepożądanych romosozumabu, ze szczególnym uwzględnieniem wszystkich (niezależnie od zastosowanego leczenia) poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyodrębnionych z bazy FAERS między 1 stycznia 2019 r. a 31 grudnia 2020 r. Następnie, na podstawie tych przypadków zidentyfikowano wszystkie zgłoszenia, które dotyczyły romosozumabu. Pierwszorzędowym punktem końcowym było poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *Major Cardiovascular Event – MACE*), zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały występowanie innych zdarzeń sercowo-naczyniowych (krwawienie, zakrzepica, ogólne zdarzenia sercowo-naczyniowe).

Do badania zakwalifikowano łącznie 1995 pacjentów ogółem leczonych romosozumabem, w tym 1518 (76,1%) kobiet. Znaczną część pacjentów stanowiły osoby starsze, powyżej 70 roku życia. Średnia wieku pacjentów wynosiła 77 lat. Ponad połowa pacjentów (59,5%) pochodziła z Japonii. Pacjenci, przyjmowali również inne leki sercowo-naczyniowe, w tym blokery kanału wapniowego (5%), blokery receptora angiotensyny (3,3%) oraz leki przeciwzakrzepowe (3%).

Charakterystyka kohorty chorych w oparciu o którą dokonano oceny bezpieczeństwa romosozumabu przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przyjmujących romosozumab

Cecha populacji		Ogółem*	Kobiety
Liczebność, N		1995	1518
Płeć, n (%)	Kobieta	1518 (76,1)	1518 (100)
	Mężczyzna	177 (8,9)	0 (0)
	Nieznana	300 (15,0)	-
Wiek	Średnia (SD)	77,0 (10,2)	76,7 (10,1)
Region, n (%)	US	787 (39,4)	669 (44,0)
	Japonia	1188 (59,5)	833 (54,9)
	Inny	20 (1,0)	16 (1,1)
Kategorie wiekowe, n (%)	18-39	<5	<5
	40-49	7 (0,7)	7 (0,8)
	50-59	36 (3,4)	30 (3,2)
	60-69	175 (16,6)	162 (17,5)
	70-79	385 (36,4)	344 (25,1)
	+80	451 (42,7)	377 (30,8)
	Nieznany wiek	938 (47,0)	595 (39,2)

Inne zgłoszone leki sercowo-naczyniowe		
Antykoagulanty, n (%)	38 (1,9)	32 (2,1)
Leki przeciwzakrzepowe, n (%)	60 (3,0)	46 (3,0)
Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)	14 (0,7)	14 (0,9)
Blokery receptora angiotensyny, n (%)	65 (3,3)	54 (3,6)
Beta-adrenolityki, n (%)	47 (2,4)	37 (2,4)
Blokery kanału wapniowego, n (%)	99 (5,0)	80 (5,3)

Między styczniem 2019 r. a grudniem 2020 r. u pacjentów przyjmujących romosozumab odnotowano łącznie 48 zdarzeń stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia chorego (2,4%), 660 hospitalizacji (33,1%) oraz 176 zgonów (8,8%).

Profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego był porównywalny w populacji ogółem oraz wśród kobiet. Najczęstszym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów przyjmujących romosozumab były poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE), które wystąpiły u 206 pacjentów (10,3%), następnie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,3%) oraz udar mózgu (4,2%).

Osoby, u których odnotowano wystąpienie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) były starsze, a także częściej odnotowywano u nich stosowanie innych leków sercowo-naczyniowych - takich jak blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki przeciwplatekcyjne - co sugeruje potencjalny podwyższony profil ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów.

Autorzy niniejszej analizy, stwierdzili, iż stosowanie romosozumabu istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia MACE, zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do innych leków stosowanych w tym samym okresie. Ponadto, wyniki analizy *Chen 2022* [43] o zbliżonej metodycy, gdzie analizowano inne AE obserwowane podczas leczenia romosozumabem wskazują, iż leczeniu EVENITY® mogą towarzyszyć choroby serca, uszkodzenia nerek, zapalenie płuc oraz miałgia (ból mięśni).

Poniżej przedstawiono punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania romosozumabu.

Tabela 37. Obserwowane zdarzenia niepożądane wśród chorych przyjmujących romosozumab

Punkt końcowy	Ogółem, N=1995	Kobiety, N=1518
Zgon, n (%)	176 (8,8)	122 (9,2)
Hospitalizacja lub wymagana interwencja, n (%)	660 (33,1)	489 (32,2)
Stan zagrożenia życia, n (%)	48 (2,4)	36 (3,3)
Niepełnosprawność, n (%)	22 (1,1)	15 (1,5)
Ocena profile bezpieczeństwa sercowo naczyniowego	Ogółem, N=1995	Kobiety, N=1518
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Cardiovascular Event – MACE</i>), n (%)	206 (10,3)	159 (10,5)
Zawał mięśnia sercowego, n (%)	42 (2,1)	29 (1,9)
Udar mózgu, n (%)	84 (4,2)	71 (4,7)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	86 (4,3)	64 (4,2)
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	58 (2,9)	43 (2,8)
Ogólne zdarzenia sercowe, n (%)	16 (0,8)	8 (0,5)

Krwawienie, n (%)	19 (1,0)	14 (0,9)
Zakrzepica, n (%)	23 (1,2)	21 (1,4)

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy potwierdzają, iż konieczne jest dalsze monitorowanie profilu bezpieczeństwa romosozumabu w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania sugerują potencjalnie wyższe ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród osób z wcześniej istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W szczególności u osób starszych (w wieku powyżej 80 lat) oraz przyjmującymi leki sercowo-naczyniowe. W związku z powyższym, pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową i udarem mózgu lub pacjenci zagrożeni wystąpieniem tych chorób nie powinni być brani pod uwagę w leczeniu romosozumabem.

Mitsuboshi et al. 2022 [45]

Autorzy pracy *Mitsuboshi et al. 2022 [45]* podjęli próbę zbadania związku pomiędzy zastosowanym rodzajem leczenia osteoporotycznego a ryzykiem występowania ostrego uszkodzenia nerek u chorych z osteoporozą. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem danych z dwóch baz: bazy danych amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Adverse Event Reporting Systems, FAERS*) jak również ogólnokrajowej japońskiej bazy danych medycznych (ang. *the Medical Data Vision (MDV) Co., Ltd, Tokyo, Japan*).

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane pozyskane z bazy FAERS między kwietniem 2014 roku a majem 2021 roku, włączając dane dla 8 811 376 chorych, w przypadku których u 91 485 chorych stwierdzono wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek. Z kolei, w przypadku japońskiej bazy MDV analizę przeprowadzono w oparciu o dane zebrane od kwietnia 2008 roku do listopada 2021 roku, gdzie w ramach tej bazy łącznie przeanalizowano dane dla 2 277 526 pacjentów, spośród których u 6 044 chorych stwierdzono wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek.

Do analizy zakwalifikowano pacjentów, którzy stosowali różne leki przeciwosteoporotyczne. W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono dane dla romosozumabu. Grupę referencyjną stanowili wszyscy pacjenci, którzy nie stosowali ww leków. Z analizy wykluczono pacjentów, którzy stosowali więcej niż jeden lek osteoporotyczny. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w zakresie szansy występowania ostrego uszkodzenia nerek u chorych stosujących romosozumab w oparciu o dane zebrane z dwóch niezależnych baz danych FAERS oraz MDV dla romosozumabu.

Tabela 38. Iloraz szans wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek oszacowany niezależnie na podstawie danych z dwóch baz FAERS oraz MDV dla romosozumabu

	Baza danych FAERS			Baza danych MDV	
	Leczeni	Nieleczeni	ROR (95% CI), wartość p	AKL, n/N (%)	Skorygowany OR (95% CI), wartość p
	AKL, n/N (%)	AKL, n/N (%)			
Romosozumab	9/2 102 (0,43)	91 476/ 8 717 798 (1,05)	0,41 (0,19; 0,78), p<0,01	7/2 976 (0,24)	0,84 (0,40; 1,77), p=0,65

AKL – ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney failure*), ROR – *reporting odds ratio*

Wyniki analizy dotyczące szansy występowania ostrego uszkodzenia nerek u chorych leczonych romosozumabem wskazują, iż leczeniu romosozumabem nie towarzyszy wzrost częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa romosozumabu w kontekście ryzyka występowania ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Celem rzetelnego określenia faktycznego związku pomiędzy zastosowaniem romosozumabu a ryzykiem występowania ostrego uszkodzenia nerek konieczne jest przeprowadzenie szeregu dodatkowych badań w tym badań, dotyczących mechanizmu ostrego uszkodzenia nerek spowodowanego farmakoterapią.

Kotake et al. 2023 [46]

Celem autorów publikacji *Kotake et al. 2023* [46] było określenie ryzyka występowania zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych u pacjentów leczonych romosozumabem. Dodatkowo autorzy analizowali również jakie zmienne mogą wpływać na wzrost ryzyka występowania wskazanych zdarzeń niepożądanych. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane pozyskane z japońskiej bazy danych JADER (ang. *The Japanese Adverse Drug Event Report*, JADER) między kwietniem 2004 r. a majem 2021 r. Baza danych JADER jest systemem spontanicznego zgłaszania zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii danym lekiem w Japonii i jest zarządzana przez Agencję ds. Leków i Urządzeń Medycznych.

W analizie poza romosozumabem uwzględniono także: bisfosfoniary (doustny alendronian, etydronian, ibandronian, minodronian i risendronian), teryparatydy i denosumab. Z analizy wykluczono pacjentów, którzy stosowali więcej niż jeden lek przeciwzłamaniowy, a także inne niż doustne bisfosfoniary. Łącznie włączono dane dla 702 072 pacjentów, w tym 16 544, u których odnotowano zdarzenia sercowe oraz 20 610, u których odnotowano zdarzenia mózgowo-naczyniowe. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do szansy występowania zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących romosozumab

Tabela 39. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących romosozumab

	Wystąpienie zdarzeń sercowych			Wystąpienie zdarzeń mózgowo-naczyniowych		
	Leczeni	Nieleczeni	ROR [95% CI], wartość p	Leczeni	Nieleczeni	ROR [95% CI], wartość p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Romosozumab	102/859 (11,8)	16 442/701 213 (2,3)	5,6 (4,5; 6,9), p<0,01	133/859 (15,5)	19 810/701 213 (2,8)	6,1 (5,0; 7,3), p<0,01

ROR – reporting odds ratio

W grupie pacjentów przyjmujących romosozumab, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowe wynosił 11,8%, podczas gdy w grupie referencyjnej – stanowiącej kohortę nieleczonych – 2,3%. W grupie pacjentów leczonych romosozumabem odnotowano istotnie wyższą szansę występowania zdarzeń sercowych (ROR=5,6 [95%CI: 4,5; 6,9], p<0,01) w porównaniu do pacjentów niestosujących leków przeciw osteoporozie. W grupie pacjentów przyjmujących romosozumab, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia mózgowo-naczyniowe wynosił 15,5%, natomiast u chorych nieleczonych lekami przeciwzłamaniowymi – 2,8%. Wśród tych pacjentów odnotowano istotnie wyższą szansę występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych (ROR=6,1 [95%CI: 5,0; 7,3], p<0,01) w porównaniu do pacjentów niestosujących leków przeciw osteoporozie.

Wieloczynnikowa analiza logistyczna wykazała, iż ryzyko występowania zdarzeń sercowych u pacjentów stosujących romosozumab było istotnie wyższe u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobami serca (OR: 5,9 [95%CI: 3,5; 9,9], p<0,01) i nadciśnieniem tętniczym (OR: 1,6 [95%CI: 1,0; 2,7], p=0,047). Ponadto, ryzyko incydentów mózgowo-naczyniowych u osób stosujących romosozumab było istotnie wyższe u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie zdarzeń mózgowo-naczyniowych (OR: 2,7 [95%CI: 1,2; 6,2], p=0,02) oraz u chorych z jednoczesnym nadciśnieniem tętniczym (OR: 2,6 [95%CI: 1,7; 3,9], p<0,01).

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy potwierdzają, iż konieczne jest dalsze monitorowanie profilu bezpieczeństwa romosozumabu w kontekście zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych. Wyniki badania sugerują potencjalnie wyższe ryzyko zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród osób z wcześniej istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mózgowo-naczyniowego (w tym nadciśnienia tętniczego). W związku z powyższym, pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową, mózgowo-naczyniową lub pacjenci zagrożeni wystąpieniem tych chorób nie powinni być brani pod uwagę w leczeniu romosozumabem.

7.6. Analiza post-hoc (dane z badania FRAME oraz ARCH) - badanie Miller 2021 oraz Miyauchi 2022

Zidentyfikowano dwie prace Miller 2021 [44] oraz Miyauchi 2022 [42] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną.

Celem badania Miller 2021 [44] było przeprowadzenie analizy post-hoc z dwóch randomizowanych badań klinicznych (FRAME oraz ARCH) w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupach pacjentek o wyjściowym zróżnicowanym poziomie niewydolności nerek, natomiast w badaniu Miyauchi 2022 [42] analizowano dane post hoc tylko z badania FRAME. Z uwagi na fakt, iż część danych w obu badaniach została powielona, autorzy niniejszej analizy finalnie zdecydowali przedstawić kompletne dane z badania Miller 2021 [44]. Czas trwania leczenia romosozumabem wynosił 12 miesięcy. Analiza obejmowała dane 7147 pacjentek z badania FRAME oraz 4077 pacjentek z badania ARCH. 81% pacjentów z badania FRAME oraz 85% z badania ARCH miało łagodną lub umiarkowaną zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w momencie przystąpienia do badania. Pacjentki stratyfikowano według zakresu czynności nerek na początku badania, określonego za pomocą eGFR. Czynność nerek podzielono na: prawidłową pracę (eGFR ≥ 90 ml/min), łagodną niewydolność nerek (eGFR 60–89 ml/min) oraz umiarkowaną niewydolność nerek (eGFR 30–59 ml/min). Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15–29 ml/min) nie zostali włączeni do tej analizy ze względu na ich niewielką liczbę.

W badaniu analizowano następujące punkty końcowe:

- Średnia % zmiana w gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego biodra oraz szyjki kości udowej;
- częstość występowania nowych złamań kręgu po 12 miesiącach leczenia;
- zmiany czynności nerek;
- bezpieczeństwo: TEAE, SAE, poszczególne zdarzenia niepożądane.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentek, w podziale na kategorie w zakresie czynności nerek z obu badań.

Tabela 40. Charakterystyka pacjentów z badania FRAME oraz ARCH

Parametr, Badanie FRAME	Prawidłowa czynność nerek		Łagodna niewydolność nerek		Umiarkowana niewydolność nerek		
	eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ²		eGFR 60–89 mL/min/1,73 m ²		eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²		
	ROMO	PLC	ROMO	PLC	ROMO	PLC	
Liczebność, N	431	417	2408	2531	733	627	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	68 (55–88)	69 (55–88)	69 (55–90)	70 (55–90)	75 (57–90)	75 (56–89)	
Rasa, n (%)	Hiszpańska	153 (36)	146 (35)	959 (40)	997 (39)	306 (42)	269 (43)
	Nie hiszpańska	278 (64)	271 (65)	1449 (60)	1534 (61)	427 (58)	358 (57)
eGFR (mL/min/1,73 m ²), średnia (SD)	102,7 (9,3)	-2,8 (1,0)	73,5 (8,2)	73,1 (8,2)	50,2 (6,5)	50,4 (6,5)	
T score, n (%)	Odc. lędźwiowy kręgosłupa	-2,9 (1,0)	-2,8 (1,0)	-2,8 (1,0)	-2,8 (1,0)	-2,5 (1,1)	-2,5 (1,1)
	Biodro	-2,6 (0,4)	-2,5 (0,5)	-2,5 (0,5)	-2,5 (0,5)	-2,5 (0,5)	-2,5 (0,5)

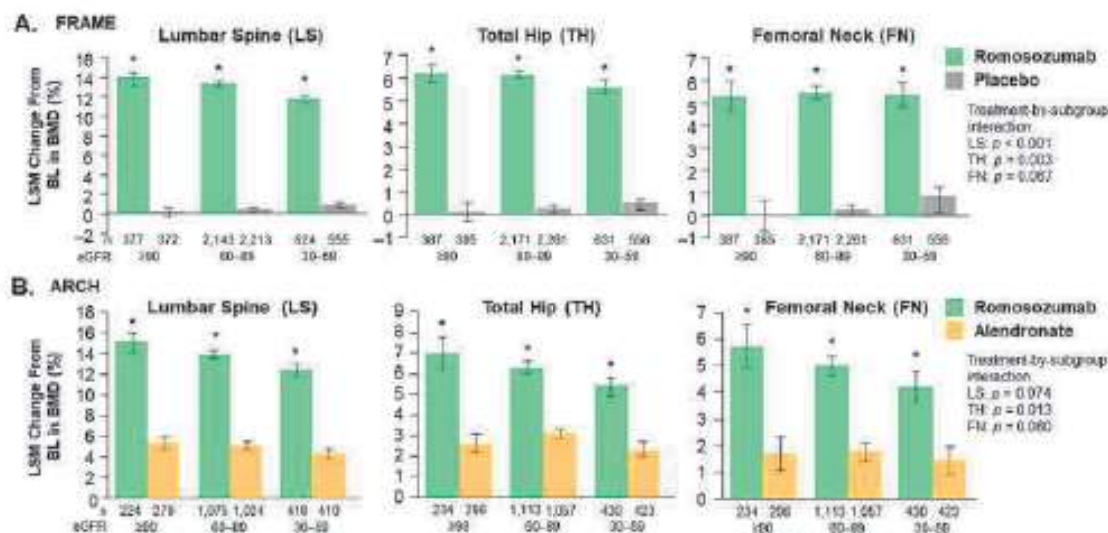
Szyjka kości udowej	-2,8 (0,3)	-2,8 (0,3)	-2,8 (0,3)	-2,7 (0,3)	-2,8 (0,3)	-2,8 (0,3)	
Częstość występowania złamań kręgow, n (%)	83 (19)	65 (16)	440 (18)	470 (19)	145 (20)	107 (17)	
Wcześniejse złamanie osteoporotyczne, n (%)*	151 (35)	134 (32)	832 (35)	916 (36)	281 (38)	201 (32)	
Ciężkie złamanie kręgow, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	
Liczebność, N	430	416	2402	2528	731	627	
Wynik FRAX, mediana (IQR)**	11,3 (7,5; 17,4)	11,4 (7,5; 16,5)	10,6 (7,0; 16,8)	10,9 (7,1; 16,7)	11,3 (7,2; 17,4)	27,2 (23,6; 32,0)	
Parametr Badanie ARCH	Prawidłowa czynność nerek		Łagodna niewydolność nerek		Umiarkowana niewydolność nerek		
	eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ²		eGFR 60–89 mL/min/1,73 m ²		eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²		
	ROMO	ALN	ROMO	ALN	ROMO	ALN	
Liczebność, N	270	336	1261	1217	508	485	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	74 (55–89)	73 (55–90)	74 (55–90)	74 (55–90)	79 (56–90)	79 (56–89)	
Rasa, n (%)	Hiszpańska	102 (38)	129 (38)	386 (31)	392 (32)	140 (28)	140 (29)
	Nie hiszpańska	168 (62)	207 (62)	875 (69)	825 (68)	368 (72)	345 (71)
eGFR (mL/min/1,73 m ²), średnia (SD)	103,6 (13,2)	103,0 (10,4)	72,9 (7,9)	73,0 (8,1)	49,5 (6,9)	50,7 (6,8)	
T score, n (%)	Odc. lędźwiowy kręgosłupa	-3,2 (1,3)	-3,2 (1,3)	-3,0 (1,2)	-3,0 (1,2)	-2,7 (1,3)	-2,7 (1,3)
	Biodro	-2,9 (0,7)	-2,9 (0,7)	-2,7 (0,7)	-2,8 (0,6)	-2,8 (0,7)	-2,8 (0,7)
	Szyjka kości udowej	-3,0 (0,5)	-3,0 (0,6)	-2,9 (0,5)	-2,9 (0,5)	-2,9 (0,5)	-2,9 (0,5)
Częstość występowania złamań kręgow, n (%)	256 (95)	317 (94)	1213 (96)	1172 (96)	494 (97)	467 (96)	
Wcześniejse złamanie osteoporotyczne, n (%)*	263 (97)	333 (99)	1248 (99)	1207 (99)	504 (99)	482 (99)	
Ciężkie złamanie kręgow, n (%)	181 (67)	219 (65)	826 (66)	784 (64)	360 (71)	313 (65)	
Liczebność, N	269	335	1259	1214	508	483	
Wynik FRAX, mediana (IQR)**	17,9 (13,7; 24,2)	18,8 (13,3; 26,2)	17,8 (12,3; 24,9)	17,3 (12,3; 24,3)	18,7 (13,4; 27,1)	18,2 (12,7; 25,4)	

*U pacjentek w wieku ≥ 45 lat; ** Wskazuje 10-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego złamania osteoporotycznego, wyrażonego w procentach i obliczone na podstawie BMD. FRAX wersja 3,9 zawiera korektę dla różnic w ryzyku złamań w zależności od kraju

W obu badaniach charakterystyka wyjściowa oraz kliniczna była porównywalna zarówno w grupach terapeutycznych jak i kategoriach z zakresie czynności nerek. Pacjenci z badania ARCH byli o około 4-5 lat starsi niż pacjenci z badania FRAME.

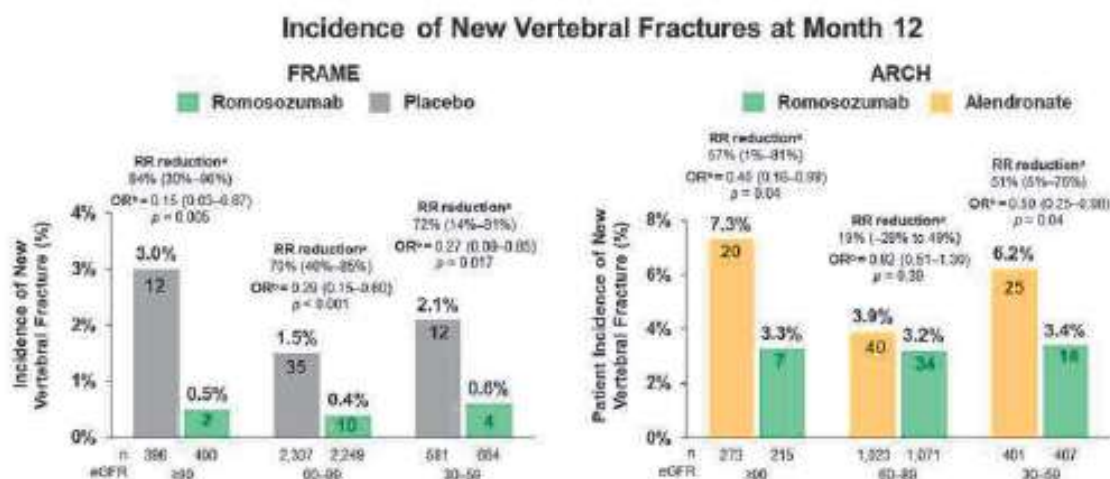
Gęstość mineralną kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze oraz szyjce kości udowej, a także częstość złamań kręgowych oraz częstość występowania złamań pozakręgowych oceniano na początku badania po 12 miesiącu.

Wykres 8. Porównanie procentowej zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra oraz szyjki kości udowej w punkcie wyjściowym oraz po 12 miesiącach trwania terapii w zależności od czynności nerek w badaniu *FRAME* oraz *ARCH*



W obu badaniach średnia procentowa zmiana w gęstości mineralnej kości (BMD) była istotnie wyższa w grupach otrzymujących romosozumab w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich kategoriach w zakresie czynności nerek. Nie stwierdzono, aby uzyskiwane dzięki 12 miesięcznemu leczeniu romosozumabem w badaniach *FRAME* oraz *ARCH* wzrosty wskaźnika BMD (niezależnie od miejsca pomiaru) różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy podgrupami, wydzielonymi w oparciu o wartości eGFR.

Wykres 9. Porównanie częstości występowania nowych złamań kręgu po 12 miesiącach leczenia w zależności od stopnia niewydolności nerek w badaniu *FRAME* oraz *ARCH*



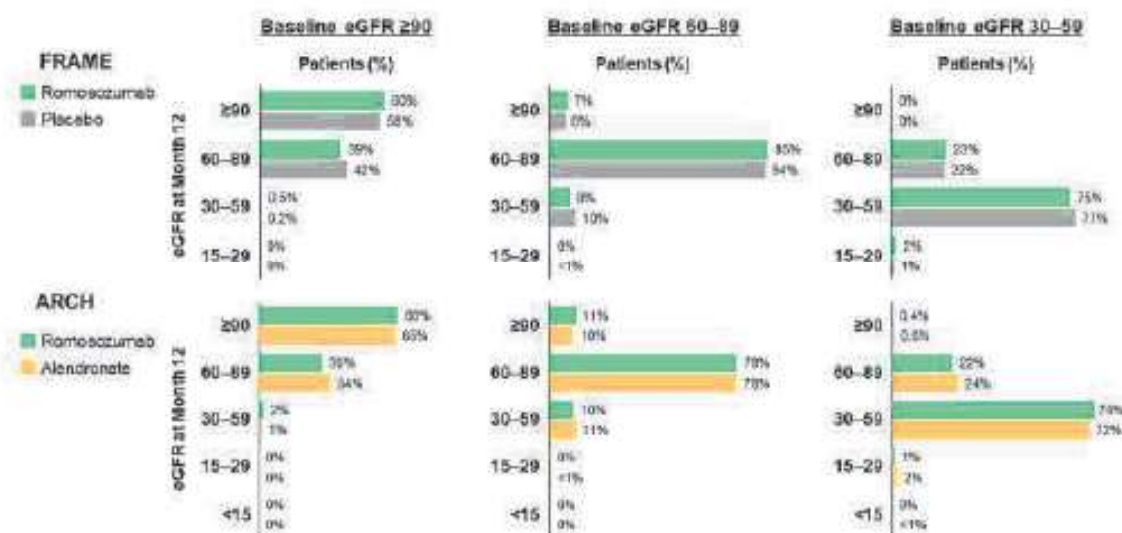
a) Na podstawie metody Mantela-Haenszela; b) Na podstawie modelu logistyczno-regresyjnego

W badaniu *FRAME* romosozumab w porównaniu do placebo istotnie zmniejszał względne ryzyko nowych złamań kręgow po 12 miesiącach trwania terapii wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek o 72% (95%CI: 14-91; $p=0,017$), u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek o 70% (95%CI: 40-85; $p<0,001$) oraz o 84% (95%CI: 30-96; $p=0,005$) u pacjentek z prawidłową czynnością nerek.

W badaniu *ARCH* romosozumab w porównaniu do alendronianu zmniejszał względne ryzyko nowych złamań kręgow po 12 miesiącach trwania terapii wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek o 51% (95%CI: 5-75; $p=0,04$), u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek o 19% (95%CI: -28 do 49; $p=0,39$), natomiast u pacjentów z prawidłową czynnością nerek o 57% (95%CI: 1-81, $p=0,04$).

Porównanie odsetków nowych złamań kręgowych w populacji chorych leczonych romosozumabem przez 12 miesięcy, nie wskazuje, aby wielkość obserwowanych efektów terapeutycznych (redukcja ryzyka nowych złamań kręgowych) była istotnie różna pomiędzy grupami wydzielonymi ze względu na wyjściową wartość eGFR zarówno w badaniu *FRAME* jak i badaniu *ARCH*.

Wykres 10. Porównanie zmiany czynności nerek względem wartości wyjściowej do 12 miesiąca trwania terapii w zależności od stopnia niewydolności nerek, dane z badania *FRAME* oraz *ARCH*



W obu badaniach czynność nerek pozostała stabilna podczas 12-miesięcznego okresu leczenia. Ogółem od 72% do 85% pacjentów z wyjściową łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek pozostawało w tej samej kategorii po 12 miesiącach terapii. Wśród pacjentów z prawidłową czynnością nerek na początku badania, od 30% do 42% pacjentek zmieniło kategorię na łagodną niewydolność nerek, w obu grupach terapeutycznych. Średnia (SD) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej po 12 miesiącu wyniosła -0,7 (10,3) ml/min/1,73m² oraz -1,2 (10,1) ml/min/1,73 m² u pacjentów leczonych romosozumabem i placebo w badaniu *FRAME* oraz 0,7 (11,8) ml/min/1,73 m² i 0,1 (11,9) ml/min/1,73 m² u pacjentów leczonych romosozumabem i alendronianem w badaniu *ARCH*.

Poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w zależności od kategorii w zakresie czynności nerek w badaniu *FRAME* oraz *ARCH*.

Tabela 41. Występowanie zdarzeń niepożądanych w zależności od wyjściowej wartości eGFR, dane z badania *FRAME* oraz *ARCH*

Punkt końcowy, n (%)	Prawidłowa czynność nerek	Łagodna niewydolność nerek	Umiarkowana niewydolność nerek
----------------------	---------------------------	----------------------------	--------------------------------

Badanie <i>FRAME</i>	eGFR ≥90 mL/min/1,73 m ²		eGFR 60–89 mL/min/1,73 m ²		eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²	
	ROMO	PLC	ROMO	PLC	ROMO	PLC
Liczebność, N	431	416	2406	2526	734	625
TEAE	353 (81,9)	332 (79,8)	1881 (78,2)	2015 (79,8)	569 (77,5)	507 (81,1)
SAE	38 (8,8)	24 (5,8)	211 (8,8)	220 (8,7)	93 (12,7)	68 (10,9)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	16 (3,7)	9 (2,2)	64 (2,7)	63 (2,5)	26 (3,5)	22 (3,5)
AE prowadzące do zgonu	1 (0,2)	0 (0)	18 (0,7)	19 (0,8)	8 (1,1)	5 (0,8)
Hipokalcemia	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadwrażliwość	37 (8,6)	34 (8,2)	169 (7,0)	170 (6,7)	36 (4,9)	41 (6,6)
Reakcje w miejscu iniekcji	22 (5,1)	14 (3,4)	137 (5,7)	73 (2,9)	29 (4,0)	15 (2,4)
Nowotwór złośliwy	4 (0,9)	2 (0,5)	33 (1,4)	43 (1,7)	12 (1,6)	10 (1,6)
Hiperostoza	5 (1,2)	5 (1,2)	11 (0,5)	19 (0,8)	2 (0,3)	4 (0,6)
Zapalenie kości i stawów	41 (9,5)	34 (8,2)	185 (7,7)	216 (8,6)	57 (7,8)	66 (10,6)
Dodatkowo zweryfikowane zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV)*	1 (0,2)	1 (0,2)	16 (0,7)	18 (0,7)	12 (1,6)	10 (1,6)
Punkt końcowy, n (%) Badanie <i>ARCH</i>	Prawidłowa czynność nerek		łagodna niewydolność nerek		Umiarkowana niewydolność nerek	
	eGFR ≥90 mL/min/1,73 m ²		eGFR 60–89 mL/min/1,73 m ²		eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²	
	ROMO	ALN	ROMO	ALN	ROMO	ALN
Liczebność, N	267	333	1259	1195	509	479
TEAE	215 (80,5)	269 (80,8)	941 (74,7)	936 (78,3)	385 (75,6)	374 (78,1)
SAE	37 (13,9)	34 (10,2)	149 (11,8)	166 (13,9)	76 (14,9)	75 (15,7)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	10 (3,7)	9 (2,7)	47 (3,7)	37 (3,1)	14 (2,8)	18 (3,8)
AE prowadzące do zgonu	6 (2,2)	1 (0,3)	12 (1,0)	12 (1,0)	12 (2,4)	9 (1,9)
Hipokalcemia	0 (0)	1 (0,3)	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadwrażliwość	14 (5,2)	17 (5,1)	82 (6,5)	71 (5,9)	26 (5,1)	28 (5,8)
Reakcje w miejscu iniekcji	15 (5,6)	15 (4,5)	55 (4,4)	28 (2,3)	20 (3,9)	10 (2,1)
Nowotwór złośliwy	6 (2,2)	4 (1,2)	16 (1,3)	16 (1,3)	10 (2,0)	8 (1,7)

Hiperostozą	0 (0)	2 (0,6)	1 (<0,1)	5 (0,4)	1 (0,2)	5 (1,0)
Zapalenie kości i stawów	25 (9,4)	30 (9,0)	74 (5,9)	85 (7,1)	39 (7,7)	33 (6,9)
Dodatkowo zweryfikowane zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV)*	5 (1,9)	2 (0,6)	22 (1,7)	12 (1,0)	14 (2,8)	8 (1,7)

*Definiowane jako zdarzenia prowadzące do zgonu, poważnego zawału serca lub udaru mózgu.

W obu badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych w leczeniem (TEAE) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) była porównywalna w obu grupach leczenia jak również pomiędzy subpopulacjami o różnym ryzyku niewydolności nerek. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAE, wahał się od 2,2% do 3,8% i był również porównywalny we wszystkich kategoriach eGFR w obu badaniach.

W badaniu *FRAME* częstość występowania dodatkowo zweryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), zdefiniowanych jako zdarzenia sercowo-naczyniowe prowadzące do zgonu, ciężkiego zawału mięśnia sercowego lub udaru, była podobna u pacjentek z różnym stopniem niewydolności nerek. Zdarzenia zgłoszono odpowiednio u 0,2%, 0,7% i 1,6% pacjentów z prawidłową czynnością nerek, łagodną oraz umiarkowaną niewydolnością nerek, zarówno w grupie romosozumabu, jak i placebo. W badaniu *ARCH* częstość występowania dodatkowo zweryfikowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych romosozumabem wynosiła odpowiednio 1,9%, 1,7% i 2,8% u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, łagodną oraz umiarkowaną niewydolnością nerek w porównaniu z 0,6%, 1,0% i 1,7% pacjentów otrzymujących alendronian. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u pacjentów leczonych romosozumabem, ale częstość występowania była porównywalna we wszystkich kategoriach eGFR. Nie zaobserwowano różnic między grupami leczonymi pod względem odsetka pacjentów zgłaszających inne działania niepożądane.

29 pacjentów włączonych do badania *FRAME* i *ARCH* spełniało kryteria ciężkiej niewydolności nerek, lecz nie zostało włączonych do ogólnej analizy ze względu na niewielką liczebność próby. W żadnym z badań nie zgłoszono hipokalcemii w tej podgrupie pacjentów. W badaniu *ARCH* nie stwierdzono pozytywnie rozpoznanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z eGFR <30 ml/min (n=11). W badaniu *FRAME* wśród pacjentów z eGFR <30 ml/min (n=18) u jednego pacjenta w grupie otrzymującej romosozumab stwierdzono pozytywnie rozpoznane zdarzenie sercowo-naczyniowe. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy leczonymi grupami, chociaż wielkość próby była zbyt mała, aby umożliwić wyciągnięcie wiarygodnych wniosków.

Podsumowując, romosozumab jest skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną leczenia kobiet po menopauzie z osteoporozą oraz łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Brak oceny w subpopulacji pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ze względu na niską liczebność grupy. Lek ten nie wpływał na pogorszenie czynności nerek ani nie był związany ze zwiększeniem działań niepożądanych w tych subpopulacjach.

7.7. Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych z powodu osteoporozy pomenopauzalnej

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny poświęcony porównawczej ocenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych towarzyszących terapii u kobiet po menopauzie stosujących leczenie osteoporotyczne - *Seeto 2023* [47]. Szczegółowy opis metodyki, wyniki oraz wnioski przedstawiono w tabelce poniżej. Autorzy publikacji, wskazują, iż stwierdzono, aby leczenie romosozumabem w porównaniu do alendronianu jak również do denosumabu wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka występowania MACE-3, MACE-4 oraz MACE-5.

Tabela 42. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Seeto 2023

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
<p><i>Seeto 2023 [47]</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> niezależne</p> <p><u>Podtyp wg AOTMIT:</u> IA</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR -2:</u> krytycznie niska</p>	<p>Cel: Porównanie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych towarzyszących terapii u kobiet po menopauzie stosujących leczenie osteoporotyczne.</p> <p>Synteza wyników: systematyczny przegląd danych z metaanalizą (NMA)</p> <p>Bazy informacji medycznej: Medline, Embase</p> <p>Słowa kluczowe: brak</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od lipca 2017 od grudnia 2020 roku (aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Barrionuevo 2019</i>)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Populacja: pacjentki po menopauzie z osteoporozą.</p> <p>Interwencja: romosozumab</p> <p>Komparatory:* placebo, alendronian, denosumab</p> <p>Punkty końcowe: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, MACE-3 (suma przypadków zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i zgonu z powodu sercowo lub sercowo-naczyniowego), MACE-4 (MACE-3 oraz niewydolność serca) oraz MACE-5 (MACE-4 oraz migotanie przedsionków)</p> <p>Rodzaj badań: RCT</p> <p>Język: brak zawężeń</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p>Włączone badania: do analizy włączono łącznie 75 badania RCT obejmujących dane dla 136,940 kobiet, spośród tych badań w 27 przypadkach raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym (N=68,699 kobiet). W analizie NMA wykorzystano dane z 5 badań dla romosozumabu, 10 badań dla denosumabu oraz 10 badań dla alendronianu.</p> <p>Wyniki: patrz tabela poniżej.</p> <p>Wnioski: Nie wykazano aby leczenie romosozumabem w porównaniu do alendronianu jak również do denosumabu wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka występowania MACE-3, MACE-4 oraz MACE-5. Nie stwierdzono, aby którykolwiek z analizowanych w ramach niniejszej analizy leków (romosozumab, alendronian, denosumab) w porównaniu z placebo zwiększał ryzyko występowania analizowanych przez autorów zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>		
<p>Iloraz szans występowania zdarzeń niepożądanych: udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego, MACE-3, MACE-4 oraz MACE-5 w badaniach klinicznych dla ROMO, DENO oraz ALN względem placebo</p>					
Parametr OR (95 CI)	Udar mózgu	Zawał mięśnia sercowego	MACE-3	MACE-4	MACE-5
ROMO vs PLC	1,21 (0,50; 2,98)	1,44 (0,44; 4,90)	1,35 (0,92; 2,12)	1,31 (0,89; 2,02)	1,25 (0,79; 2,11)
ROMO vs ALN	-	-	1,37 (0,81; 2,44)	1,22 (0,79; 1,92)	1,22 (0,78; 1,89)
ROMO vs DENO	-	-	1,18 (0,67; 2,56)	1,25 (0,78; 2,22)	1,27 (0,74; 2,22)

ALN vs PLC	1,17 (0,41; 3,54)	0,83 (0,18; 3,49)	0,93 (0,56; 1,57)	1,07 (0,58; 1,70)	1,11 (0,73; 1,76)
Doustne BFs vs PLC**	0,35 (0,09; 1,15)	1,73 (0,28; 15,00)	0,73 (0,29; 1,88)	0,62 (0,28; 1,41)	0,50 (0,25; 1,02)
DENO vs PLC	1,16 (0,71; 1,86)	0,90 (0,21; 1,92)	1,07 (0,64; 1,54)	1,04 (0,71; 1,41)	1,06 (0,75; 1,48)
<p>* autorzy publikacji analizowali również dane dla innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, jednakże ze względu na fakt, iż nie stanowiły one komparatorów dla ocenianej interwencji wyniki dla tych leków nie zostały przedstawione, ** dotyczy wszystkich bisfosfonianów z wyjątkiem ALN oraz ZOL</p>					

8. OGRANICZENIA

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

Mając na uwadze populację docelową dla której opracowano niniejszy raport HTA gdzie populację docelową stanowią kobiety w wieku powyżej 60 roku życia ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- 1) Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej¹⁰
- Udokumentowane świeże¹¹ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej

która to skorzysta z leczenia romosozumabem jak również wybrane w drodze analizy praktyki klinicznej komparatory zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- ✓ populację włączoną do badania ARCH oraz badania STRUCTURE stanowią kobiety z pierwotną osteoporozą po menopauzie pomiędzy 55 a 90 rokiem życia. Pomimo iż kryteria włączenia do badań umożliwiają leczenie romosozumabem chorych w wieku od 50 roku życia, niemniej jednak średnia wieku pacjentek w badaniu wynosiła 74,3 lata w badaniu ARCH, oraz 71,8 lat w badaniu STRUCTURE, stąd można uznać, iż populacja włączona do badań dla ROMO jest zbliżona pod względem wieku do populacji opisanej kryteriami włączenia do programu lekowego;
- ✓ odnośnie do wyjściowego ryzyka T score oraz występowania uprzednich złamań do badania ARCH włączono chore, u których stwierdzono co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
 - z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej (bliższy koniec kości udowej; b.k.k.u.) i \geq jednym umiarkowanym lub poważnym złamaniem kręgow lub ≥ 2 łagodnymi złamaniami kręgow, lub
 - z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodnym lub poważnym złamaniem kręgow lub złamaniem bliższego końca kości udowej w ciągu od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją; analizując charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania ARCH widocznej jest, iż średnia wartość wskaźnika BMD T score w przypadku lędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz szyjce kości udowej również była zbliżona i wynosiła odpowiednio -2,96 oraz, -2,90. Analiza danych odnoszących się do charakterystyki grupy badanej wskazuje, iż 99% chorych doświadczyło w przeszłości złamania osteoporotycznego (w wieku co najmniej 45 lat), a 96,1% chorych doświadczyło złamań kręgu (lokalizacja główna). Brak jest opublikowanych danych dotyczących złamań mających miejsce w ostatnim 12 miesięcznym okresie przed włączeniem do badania, niemniej jednak można uznać, iż w badaniu uczestniczyły chore spełniające kryteria proponowanego programu lekowego.
- ✓ w badaniu STRUCTURE, podobnie jak w próbie klinicznej ARCH włączeniu do badania podlegały kobiety, u których wartość wskaźnika BMD T score wynosiła $\leq -2,5$ w biodrze, szyjce kości udowej (bliższy koniec kości udowej; bkku) lub lędźwiowym odcinku kręgosłupa (na podstawie wyników obrazowania DXA), przy czym analizując wyjściowe cechy populacji włączonej widoczne jest iż wartość T score mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniu wynosiła -2,8, odnośnie do wyjściowego ryzyka złamań,

¹⁰ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamanie takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej, złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej) i złamanie trzonów kręgowych.

¹¹ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

- u wszystkich kobiet włączonych do badania odnotowano wystąpienie w przeszłości złamań osteoporotycznych (100%). Brak jest opublikowanych danych dotyczących złamań mających miejsce w ostatnim 12 miesięcznym okresie przed włączeniem do badania, niemniej jednak można uznać, iż w badaniu uczestniczyły chore spełniające kryteria proponowanego programu lekowego.
- ✓ W zakresie analizy istotnych klinicznie punktów końcowych dla subpopulacji chorych, uprzednio leczonych BFs, autorzy badania *STRUCTURE* wskazali jako pierwszorzędowy punkt końcowy zmianę BMD w całym biodrze. Należy podkreślić, iż niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny różnic w częstości występowania złamań pomiędzy grupami pacjentów. Wystąpienie nowych złamań analizowano wyłącznie jako element oceny bezpieczeństwa, bez konieczności potwierdzenia ich występowania;
 - ✓ Ograniczeniem w kontekście porównania efektywności klinicznej romosozumabu względem drugiego dodatkowego komparatora tj. denosumabu, którego stosowanie ograniczone jest w Polsce do populacji chorych wcześniej leczonych BFs jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie. Mając na uwadze dostępne dowody naukowe dla romosozumabu w populacji chorych uprzednio leczonych bisfosfonianami (w tym ALN) tj. wyniki badania *STRUCTURE* zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT podjęto porównania pośredniego z wykorzystaniem danych z badania *STRUCTURE*, mając na uwadze, iż w przypadku identyfikacji badań porównujących TRPD vs DENO w podobnej populacji wnioskowanie odnośnie do porównawczej efektywności klinicznej ROMO vs DENO odbywać się będzie w oparciu o wyniki z zakresu BMD. Zidentyfikowane dane pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego romosozumabu względem denosumabu, jednakże należy wziąć pod uwagę, iż wyniki te obciążone mogą być ryzykiem błędów ze względu na możliwe istnienie heterogeniczności klinicznej w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji w szczególności wcześniejszego leczenia jak również ryzyka złamań;
 - ✓ Wyniki porównania pośredniego cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań H2H, niemniej jednak takie postępowanie jest zalecane przez Wytyczne AOTMiT [34].

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie publikacji

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku EVENTITY® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagą na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano trzy wiarygodne przeglądy systematyczne – w których przedstawiono aktualnie dostępne dowody naukowe odnoszące się do efektywności klinicznej stosowania EVENTITY® względem innych leków (w tym komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego) stosowanych w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

W wyniku przeglądu literatury do analizy głównej włączono jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne – ARCH porównujące efektywność kliniczną EVENTITY® stosowanego jako element leczenia sekwencyjnego względem terapii alendronianem w leczeniu pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla romosozumabu nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu populacji pacjentek po menopauzie u których uprzednio zastosowano leczenie bisfosfonianami. Zatem zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1], przeprowadzono oddzielny przegląd systematyczny celem identyfikacji badań pozwalających na podjęcie próby przeprowadzenia porównania pośredniego oraz biorąc pod uwagę fakt iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla ROMO zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji dotyczącej kobiet po menopauzie, z wcześniejszymi złamaniami uprzednio leczonych BFs – STRUCTURE, w ramach którego oceniano efektywność kliniczną ROMO względem TRPD, w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator we wnioskowanej populacji w pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną DENO względem TRPD w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które uprzednio stosowały bisfosfoniany.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla komparatora zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne – DATA w ramach którego porównywano efektywność kliniczną DENO versus TRPD w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań.

Ponadto, w ramach dodatkowych analiz uwzględniono dowody kliniczne dotyczące skuteczności praktycznej romosozumabu w leczeniu chorych z osteoporozą, w tym:

- o Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej romosozumabu w leczeniu chorych z osteoporozą;
- o Wyniki retrospektywnych analiz obserwacyjnych porównujących efektywność praktyczną romosozumabu względem denosumabu z uwagi na fakt, iż dane te stanowią mogą dane uzupełniające wnioskowanie dla porównania ROMO względem DENO.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowe wyniki publikacje przedstawiające wyniki danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania EVENITY® z bazy FAERS, opisane w czterech pracach - *Vestergaard 2021* oraz *Chen 2022*, *Mitsubashi 2022* oraz *Kotake 2023*, wyniki metaanalizy badań klinicznych, której celem była ocena ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania leków przeciwosteoporotycznych – *Seeto 2023*. Przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupie chorych z niewydolnością nerek – *Miller 2020* oraz *Miyauchi 2022*.

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [48, 49] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [50].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [50]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [48, 49].

Po przeanalizowaniu informacji zawartych w wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz informacji dotyczącej finansowania technologii medycznych stosowanych w leczeniu pierwotnej osteoporozy w Polsce aktualną praktyką kliniczną leczenia chorych z osteoporozą stanowią doustne bisfosfoniany (alendronian, risendronian), oraz denosumabu, którego finansowanie w Polsce zawężone jest do stosowania u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzonym niepowodzeniem lub nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami.

Alendronian oraz risendronian to reprezentanci doustnych bisfosfonianów stanowiących leki o zbliżonym mechanizmie działania a tym samym o podobnym efekcie terapeutycznym. Oba leki finansowane są w ramach tej samej grupy limitowej tj. 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy co w świetle zapisów ustawy o refundacji wskazuje, iż leki te cechują się zbliżoną skutecznością. Stąd w świetle powyższego uznano, iż w ramach porównania z doustnymi bisfosfonianami wystarczające jest przeprowadzenie porównania romosozumabu względem wybranego reprezentanta tej grupy.

Dodatkowo jako komparator zostanie uwzględniony finansowany ze środków publicznych denosumab w populacji zawężonej do pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzonym niepowodzeniem lub nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tych terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [12].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja określona kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu Lekowego zawiera się w populacji chorych włączonych do badania *ARCH*. Populacja zawarta w badaniu *ARCH* wydaje się być nieznacznie szersza względem populacji określonej zapisami Programu Lekowego. Z drugiej jednak strony populacja opisana kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, stanowi szczególną podgrupę chorych, wyodrębnioną przez ekspertów jako grupa, dla której w Polsce istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna, stąd wprowadzenie finansowania leczenia romosozumabem w tej grupie chorych pozwoli na wprowadzenie wysoce skutecznej formy terapii. Do badania *ARCH* oraz *STRUCTURE* włączono chore po menopauzie wieku od 50 (*STRUCTURE*) lub 55 (*ARCH*) do 90 roku życia z zdiagnozowaną osteoporozą pierwotną spełniające jedno z powyższych kryteriów, dotyczących wskaźnik T score oraz wcześniejsze występowanie złamań kości:

- o z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej (bliższy koniec kości udowej; b.k.k.u.) i ≥ 1 jednym umiarkowanym lub poważnym złamaniem kręgow lub ≥ 2 łagodnymi złamaniami kręgow (badanie *ARCH*), lub
- o z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodnymi lub poważnymi złamaniami kręgow lub złamaniem bliższego końca kości udowej powstałym w okresie od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją (badanie *ARCH*);
- o z wynikiem BMD T score wynoszący $\leq -2,5$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze lub szyjce kości udowej (ocena za pomocą metody DXA), ze złamaniem pozakręgowym po ukończeniu 50 roku życia lub ze złamaniem kręgow (badanie *STRUCTURE*).

Pomimo, iż w kryteriach włączenia obu badań dla romosozumabu wskazano, iż kryterium włączenia stanowi wiek 50 lat, to jednak analizując charakterystyki wyjściowe badań *ARCH* oraz *STRUCTURE* widoczne jest, średni wiek chorych w badaniach był znacząco wyższy i wahał się od 71,2 lat do 74,4 lat w zależności od badania. Podobnie w przypadku wyjściowego BMD T score mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa również była zbliżona i wynosiła odpowiednio -2,96 (badanie *ARCH*) oraz -2,77 (badanie *STRUCTURE*), a miara rozrzutu była niska ($SD < 1$) co pozwala wnioskować, iż populacja włączona do badań dla ROMO jest zbliżona względem tej cechy do populacji docelowej wskazanej we wniosku. Kolejno analizując dane dotyczące występowania udokumentowanych złamań kości przed włączeniem do badania (warunek w proponowanym PL) należy zauważyć, iż zarówno w badaniu *ARCH* jak i próbie klinicznej *STRUCTURE* kryterium włączenia odnosiło się do wcześniejszego występowania złamań (kręgowych oraz pozakręgowych), co więcej analizując charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do obu badań widoczne jest, iż, stwierdzone w historii choroby złamania dotyczyły złamań kręgowych (które stwierdzono u 95% do 100% w zależności od badania), oraz złamań pozakręgowych (od ~40% do 100% w zależności od badania). Pomimo, iż nie zidentyfikowano danych dotyczących wystąpienia złamań wielokrotnych jak również świeżych złamań kości (<12 miesięcy) przed włączeniem do badania, niemniej jednak można uznać, iż w badaniu uczestniczyły chore spełniające kryteria proponowanego programu lekowego.

Dawkowanie, sposób podania romosozumabu określony zapisami PL jest zgodne z dawkowaniem ocenianym w badaniach klinicznych. Czas trwania leczenia ograniczony jest do 12 miesięcy, co na dzień dzisiejszy stanowi aktualną praktykę odnośnie do długości czasu leczenia romosozumabem.

Punkty końcowe ocenione w badaniach romosozumabu (złamania, BMD) dla stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych oraz perspektywy pacjenta. Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne wydają się spełniać kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie

potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na redukcję ryzyka złamań) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych, pomimo istnienia trudnej do oceny ale możliwej rozbieżności w zakresie cech wyjściowych pacjentów włączonych do badania dla romosozumabu powinny być tożsame z tymi obserwowanymi w wyniku leczenia romosozumabem w ramach proponowanego PL.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję z wybranym komparatorem (*ARCH*, *STRUCTURE*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie zaślepionym metodą podwójnej pozoracji – *ARCH* oraz schemacie otwartym – *STRUCTURE*. Randomizacja zastosowana w badaniu w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. W badaniu *ARCH* ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników badania jest niskie, ze względu iż w badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania (ang. *double dummy*). W badaniu *STRUCTURE* ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia wydaje się być wysokie, jednocześnie ryzyko błędu wynikającego z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników jest niskie, gdyż osoby oceniające wyniki badań nie dysponowały danymi dotyczącymi przydziału poszczególnych chorych do grup badanych. W obu badaniach ryzyko błędu związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) oceniono jako niskie, z uwagi na przedstawienie informacji odnośnie do utraty chorych z badania (z podaniem przyczyn utraty). Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określono w obu badaniach jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. Ryzyko wystąpienia innego rodzaju błędu uznano za niskie w obu włączonych badaniach.

Podsumowując, jakość obu badań ocenianą pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”) należy ocenić wysoko.

9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych *Ayers 2023*, *Huang 2023*, *Albert 2021*, *Shen 2022* oraz *Willems 2022* stanowiących podsumowanie dotychczasowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. Kryteria włączenia do przytoczonych przeglądów systematycznych były odmienne niż kryteria włączenia do niniejszej analizy szczególnie w kontekście włączonej populacji (biorąc pod uwagę zapisy PL dla *EVENTY®*), liczby komparatorów (w ramach niniejszej analizy ograniczono się jedynie do leków stanowiących aktualną praktykę kliniczną leczenia osteoporozy w Polsce) rozpatrywanych dla poszczególnych grup chorych.

W ramach opublikowanych przeglądów systematycznych kryteria włączenia odnośnie do populacji umożliwiały włączenie badań w których uczestniczyły kobiety po menopauzie (bez limitu wiekowego), ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, bez względu na wartość T score, bez względu na wyjściowe ryzyko złamań (wielokrotne złamania, świeże złamania), bez względu na obecność wcześniejszego leczenia. Pod kątem interwencji ocenianych do opublikowanych przeglądów systematycznych włączono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania większości aktualnie dostępnych leków osteoporotycznych (m. in. romosozumab,

teryparatyd, abaloparatyd, denosumabu, zoledronian, ibandronian, alendronian, risendronian). W ramach przytoczonych prac poszukiwanymi punktami końcowymi były złamania oraz gęstość mineralna kości (mierzoną najczęściej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej oraz całym biodrze). Ponadto biorąc pod uwagę, iż celem przeglądów była porównawcza ocena efektywności klinicznej poszczególnych leków, a większość z zidentyfikowanych badań klinicznych dotyczyła porównania leków z placebo, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (najczęściej NMA).

W przypadku niniejszej analizy wzięto pod aktualną praktykę kliniczną leczenia osteoporozy w Polsce, uwzględniając fakt, iż doustne bisfosfoniany stanowią leczenie z wyboru w przypadku kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, a leczenie denosumabem finansowane jest jedynie w wąskiej podgrupie chorych w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania. Biorąc pod istotne rozbieżności (różnice) odnoszące się do kryteriów włączenia do obu przeglądów, zrezygnowano z porównywania wyników uzyskanych w ramach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych względem wyników uzyskanych w ramach niniejszego przeglądu.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Osteoporoza jest chorobą szkieletu charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania. Przez wiele lat osteoporoza przebiega subklinicznie, a złamanie jest często pierwszym jej objawem, dlatego określa się ją mianem „cichego złodzieja kości”. Szacuje się, że obecnie w Polsce jest ponad 2 mln chorych, a leczy się mniej niż 10% [53].

Największym powikłaniem osteoporozy są złamania kości, które wiążą się z bólem i powodują obniżenie sprawności fizycznej oraz ograniczenie funkcji społecznych, zaliczanych do wyznaczników jakości życia. W wielu przypadkach złamanie kości powoduje utratę samodzielności, nasilenie bólu i pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem, co może wpływać na stan psychiczny chorego a tym samym powodować ograniczenia życia społecznego [52].

Chorzy z bardzo wysokim ryzykiem złamania stanowią szczególną grupę chorych niezwykle potrzebujących dostępu do nowocześniejszych terapii leczenia osteoporozy, których aktualnie w Polsce brak. Od lat leczenie osteoporozy w Polsce opiera się przede wszystkim na podawaniu doustnych bisfosfonianów mających działanie antyresorpcyjne. Ponadto, w refundacji dostępny jest nowocześniejszy lek o tym samym mechanizmie działania – denosumab, jednakże jest stosowanie ograniczone do określonej zapisami wskazania refundacyjnego populacji chorych.

Podczas gdy w innych krajach Europy obok ww. leków dostępne są również leki anabolizujące zalecane szczególnie w podgrupie chorych o bardzo wysokim ryzyku złamań (np. teryparatyd, romosozumab) w Polsce leki te nadal nie są finansowane pozostawiając pacjentów najbardziej zagrożonych kolejnym złamaniami bez skutecznego leczenia [51].

Romosozumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości bełczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości [54].

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego **EVENTITY®** (substancja czynna: romosozumab, ROMO) w dawce 210 mg raz w miesiącu, podskórnym względem alendronianu (ALN) w dawce tygodniowej wynoszącej 70 mg, doustnie przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz dodatkowo, denosumabu (DENO) w dawce 60 mg podawanej podskórnym co 6 miesięcy w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania w leczeniu pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat, spełniających kryteria włączenia do Programu Lekowego dla **EVENTITY®**.

Wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż leczenie **EVENTITY®** w porównaniu z alendronianem przez pierwszych 12 miesięcy w populacji pacjentek po menopauzie z potwierdzoną osteoporozą oraz wysokim ryzykiem złamań stanowi skuteczniejszą względem osób leczonych wyłącznie alendronianem opcję terapeutyczną, przekładając się bezpośrednio na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nowych złamań kręgow, złamań klinicznych ogółem, wystąpienia nowych złamań lub ≥ 1 stopniowego pogorszenia w zakresie złamań już istniejących zarówno podczas 12 miesięcy leczenia (ROMO vs ALN), jak również podczas dłuższego, tj. 24. lub 33 miesięcznego okresu terapii (ROMO \rightarrow ALN). Leczenie romosozumabem (ROMO lub ROMO \rightarrow ALN) prowadzi do znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia złamań pozakregowych, w tym dużych złamań pozakregowych, złamań biodra, jak również złamań osteoporotycznych. Ponadto terapia zawierająca ROMO posiada korzystny wpływ na gęstość mineralną kości pacjentek, tj. skutkuje uzyskaniem wyższej średniej procentowej gęstości kości względem osób leczonych wyłącznie alendronianem we wszystkich

analizowanych lokalizacjach w których przeprowadzono pomiary. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, iż romosozumab jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich działań niepożądanych. Istotnie częściej w ramieniu romosozumabu względem alendronianu występowały reakcje w miejscu iniekcji (co ma związek z formą podania leku) oraz niedokrwienie serca (12 miesiąc) i udar mózgu (36 miesiąc).

Ponadto, wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego oceniającego efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w populacji chorych kobiet z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną uprzednio przyjmujących bisfosfoniary wskazują, iż leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy związane jest z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego wzrostu wskaźnika BMD (pomiar w lędźwiowym odcinku kręgosłupa oraz całej kości udowej) względem denosumabu. W przypadku BMD mierzonego w szyjce kości udowej trend dotyczący wyższej skuteczności w zakresie przyrostu BMD jest nadal korzystny dla romosozumabu jednakże różnica względem denosumabu jest na granicy istotności statystycznej. Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa ograniczona jest do analizy w zakresie wspólnych dla obu interwencji punktów końcowych i wskazuje, iż oba leki wykazują zbliżony profil bezpieczeństwa.

Przeprowadzona ocena efektywności praktycznej EVENITY® uwzględniająca dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach opublikowanych prospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji kobiet z osteoporozą pierwotną potwierdziła bardzo wysoką skuteczność romosozumabu w zakresie uzyskiwania wysokich wzrostów wskaźnika BMD zarówno w 6 oraz 12 miesiącu leczenia. Obserwacje te wnoszą również dodatkowe dane dotyczące wpływu/braku zastosowania wcześniejszego leczenia osteoporotycznego (w tym jego rodzaju) na skuteczność stosowania romosozumabu. Wyniki prac wskazują, że zastosowanie romosozumabu przez 12 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych daje najlepsze efekty w postaci największego wzrostu BMD (pomiar w LS oraz FN) w porównaniu z analogicznymi wartościami uzyskiwanymi przez chore wcześniej leczone (podgrupa BF_s, DENO oraz TRPD). Co więcej wyniki retrospektywnych analiz porównawczych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia romosozumabem względem denosumabu wskazują, iż oba leki cechują się wysoką skutecznością w zakresie wzrostu wskaźnika BMD we wszystkich punktach pomiaru. Wyniki pracy *Kobayakawa 2022* gdzie zastosowano metodę *propensity score* celem wyrównania różnic w charakterystykach chorych mogących wpływać na wielkość uzyskiwanego efektu terapeutycznego wskazują, iż zastosowanie romosozumabu względem denosumabu w okresie 12 miesięcy wiązało się z uzyskaniem istotnie większego przyrostu wskaźnika BMD bez względu na punkt pomiaru. Ponadto autorzy podali, że porównywane interwencje cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, a ryzyko wystąpienia złamań w okresie 12 miesięcy terapii ocenianych w ramach bezpieczeństwa jest zbliżone.

Podsumowując, finansowanie produktu leczniczego EVENITY® zwiększy wachlarz możliwości dla najciężej chorych pacjentek z osteoporozą, skutecznie redukując ryzyko wystąpienia kolejnych złamań osteoporotycznych, co znacząco wpłynie na ich jakość życia i pozwoli na powrót do prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie. Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z osteoporozą pomenopauzalną, koncentruje się w Polsce wyłącznie wokół leczenia antyresorpcyjnego, które dla najciężej chorych (u chorych z wielokrotnymi złamaniami oraz ze złamaniami świeżymi, gdzie ryzyko wystąpienia kolejnego złamania w ciągu roku jest największe) nie stanowią optymalnej opcji terapeutycznej ze względu na obserwowany w badaniach opóźniony efekt przyrostu BMD. Zastosowanie romosozumabu stanowiącego lek o podwójnym mechanizmie działania (wzmagającym proces kościotworzenia oraz jednocześnie zmniejszającym resorpcję kości), skutecznie zabezpieczy najciężej chore pacjentki przed kolejnym złamaniem.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interwencji

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie *Ovid MEDLINE(R) ALL* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	19
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	409
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	7
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	11
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	4
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	411

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	866
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	1097
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	1037
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	1057
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	1040
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1118

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	1
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	154
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	0
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	30

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	3
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	169

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity OR romosozumab	31

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity OR romosozumab	10

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

11.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla komparatora

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie *Medline (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	2312
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	4276
3.	1 or 2	4276
4.	exp Osteoporosis/	62053
5.	Bone Diseases, Metabolic/	8892
6.	Bone Density/	60087
7.	exp Fractures, Bone/	2055679
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	104491
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	5229
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	12181
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	83274
12.	BMD.ti,ab,ot.	33729

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	299513
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	93064
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	477168
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or (randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	1689039
17.	3 and 15 and 16	584

Data wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	436
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	1235
3.	1 or 2	1235
4.	exp Osteoporosis/	4994
5.	Bone Diseases, Metabolic/	628
6.	Bone Density/	5419
7.	exp Fractures, Bone/	7923
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	12381
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	596
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	1471
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	12582
12.	BMD.ti,ab,ot.	6671
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	24549
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	13523
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	41168
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or	1453846

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	
17.	3 and 15 and 16	728

Data wyszukiwania: 21.02.2023 r.

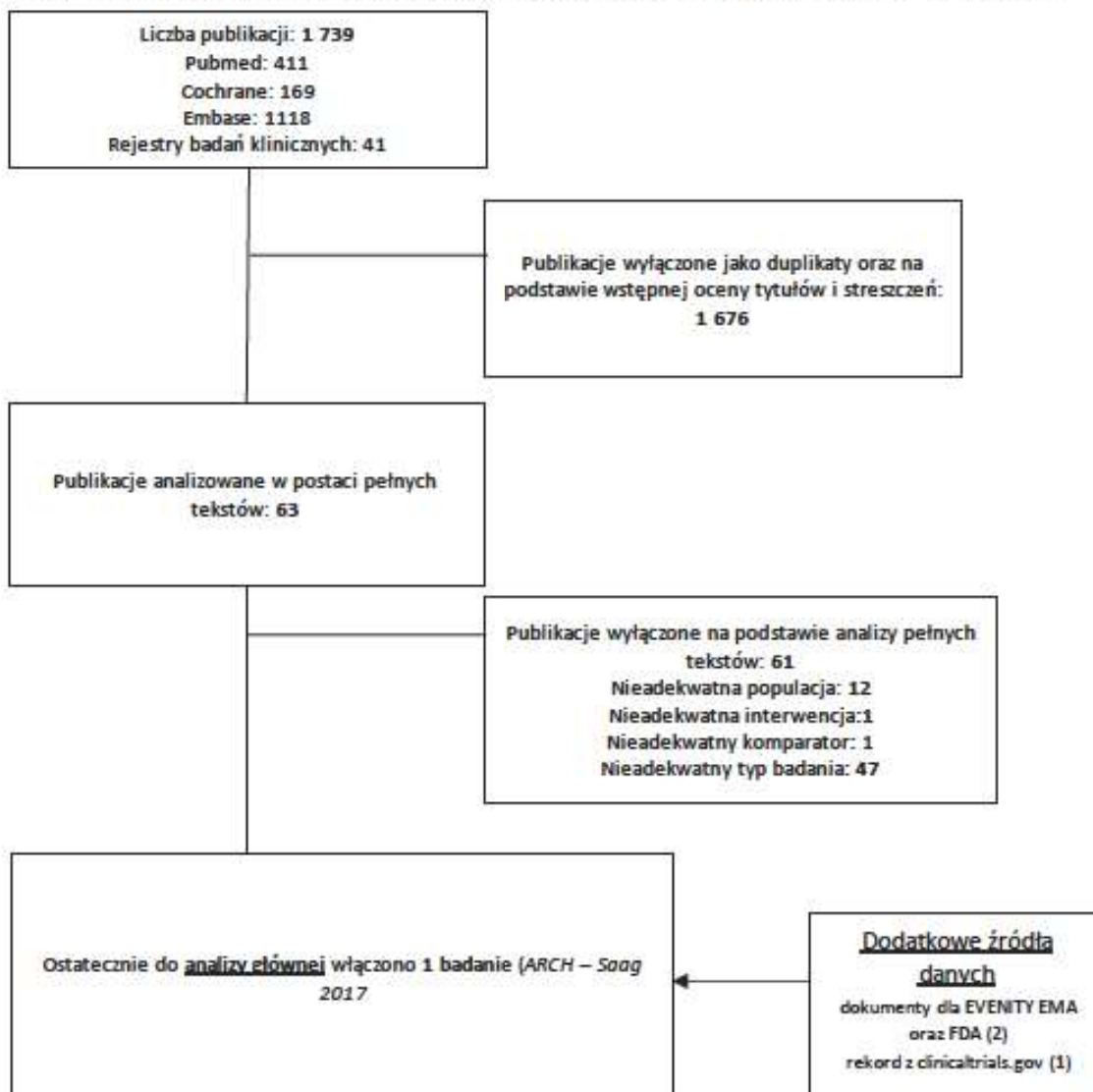
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	12368
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	12981
3.	1 or 2	12981
4.	exp Osteoporosis/	150297
5.	Bone Diseases, Metabolic/	2968
6.	Bone Density/	11349
7.	exp Fractures, Bone/	347282
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	183002
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	9839
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	20801
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	110528
12.	BMD.ti,ab,ot.	58037
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	359836
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	128898
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	638462
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or (randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	2272356
17.	3 and 15 and 16	1600

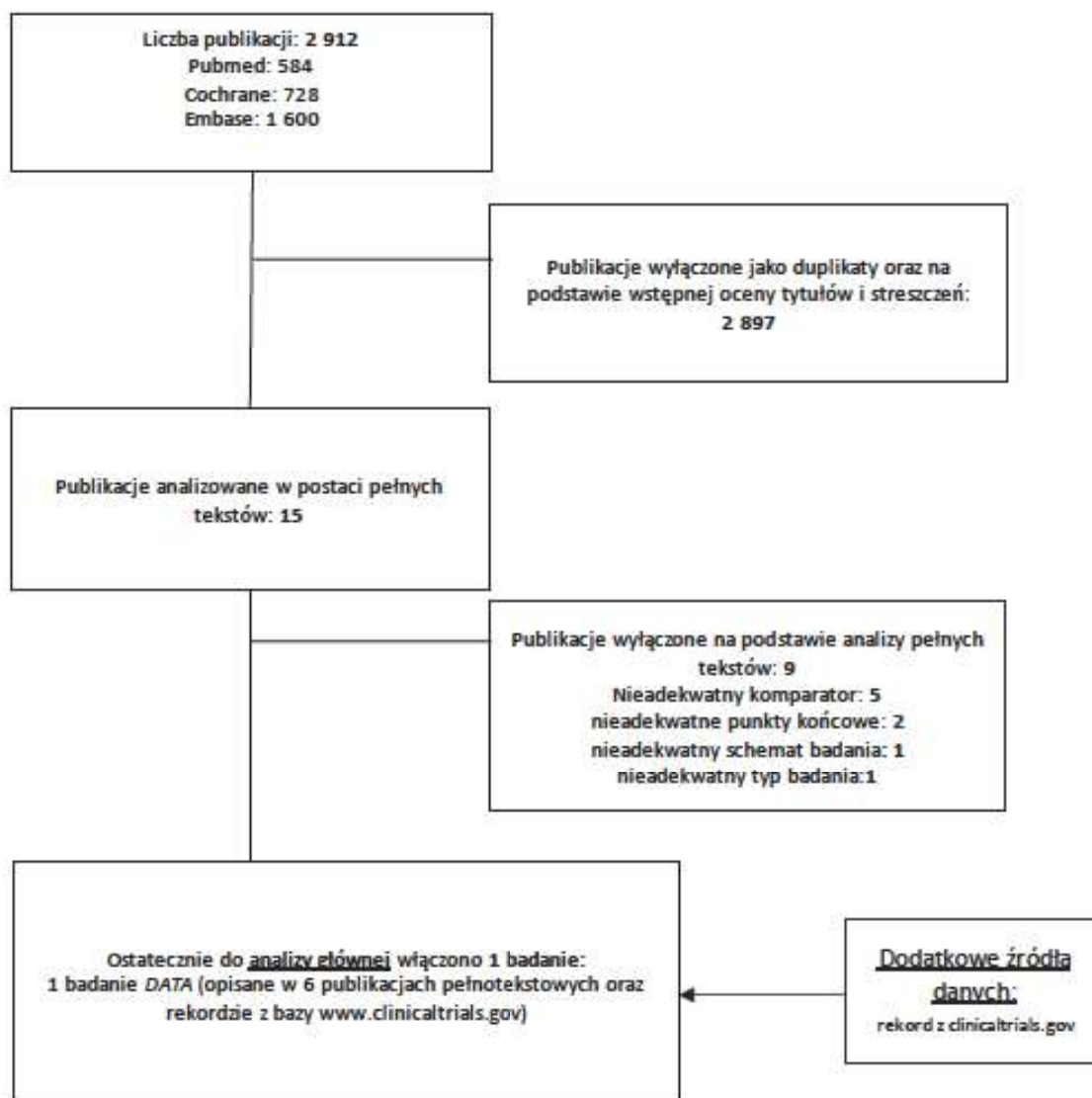
Data wyszukiwania: 21.02.2023 r.

11.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 11. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla interwencji



Wykres 12. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora



11.3. Porównawcza analiza efektywności klinicznej romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu Pierwotnej osteoporozy u kobiet po menopauzie

Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMiT II B), bez zaślepienia próby (ang. *open label*). Wyniki badania przedstawione zostały w publikacji pełnotekstowej *Langdahl 2017* wraz z dostępnym suplementem [Error! Reference source not found.], stanowiąc tym samym główne źródło danych dla badania *STRUCTURE*.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały: opublikowany raport EMA z 2019 r. (*EMA 2019* [11]) oraz dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials.gov* [Error! Reference source not found.].

Do badania *STRUCTURE* zakwalifikowano łącznie 436 osób ($N_{ROMO}=218$ i $N_{TRPD}=218$).

W badaniu porównano efektywność kliniczną romosozumabu (ROMO) z teryparatydem (TRPD) w leczeniu pacjentek w wieku ≥ 55 i ≤ 90 lat będących po menopauzie, u których potwierdzono osteoporozę (wskaźnik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$) oraz obecność złamań w przeszłości. U wszystkich osób zakwalifikowanych do udziału w badaniu stosowano uprzednio terapię bisfosfonianami (w ciągu 3 lat przed skringiem) oraz alendronianem (w ciągu roku przed skringiem).

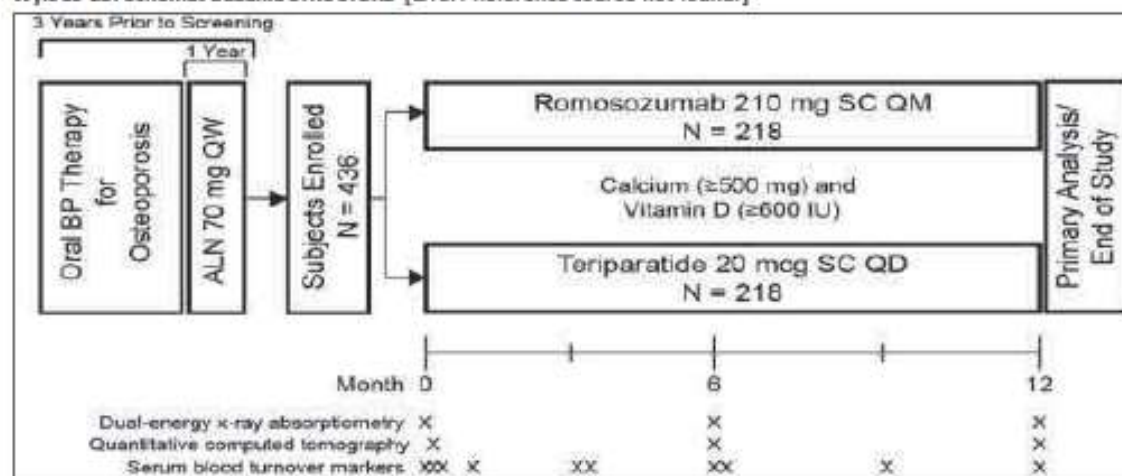
Porównywane grupy pacjentek są do siebie zbliżone zarówno pod względem cech demograficznych, jak również klinicznych. Średnia wieku osób leczonych ROMO i TRPD wynosiła kolejno 71,8 i 71,2 roku. Zdecydowana większość analizowanej populacji to pacjentki rasy białej (88% - 90%).

U wszystkich pacjentek w ciągu 3 lat przed skringiem do badania zastosowano leczenie bisfosfonianami w postaci doustnej, natomiast średni czas trwania niniejszego leczenia w obu porównywanych grupach terapeutycznych wynosił 6,2 roku.

U wszystkich osób w grupie ROMO oraz u 99% w grupie TRPD w ciągu roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu zastosowano alendronian. Średnia długość terapii alendronianem wynosiła 5,5 roku w grupie ROMO i 5,8 roku w grupie TRPD. Zarówno wśród pacjentek w grupie ROMO, jak również TRPD wskaźniki BMD -T score dotyczące biodra, kości udowej oraz lędźwiowego odcinka kręgosłupa były porównywalne. U wszystkich osób w grupie ROMO oraz u 217/218 pacjentek w grupie TRPD (<100%) odnotowano wystąpienie uprzednio złamań.

Schemat badania w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 13. Schemat badania STRUCTURE [Error! Reference source not found.]



Romosozumabu w postaci iniekcji podskórnych zastosowano w dawce 210 mg (3 dawki po 70 mg) w dniu 1, a następnie co miesiąc podczas 12 miesięcznego okresu leczenia. Teryparatyd w dawce 20 µg stosowano podskórnie, raz na dobę.

Dodatkowo, w czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (≥500 mg/dzień) i witaminy D (≥600 IU/ dziennie). W przypadku pacjentów z poziomem 25-hydroksywitaminy D w momencie skriningu do badania zawierającym się w zakresie od 50-100 nmol/L, po przeprowadzeniu randomizacji zastosowano suplementację witaminy D w dawce 50 000-60 000 IU.

Długość okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej (ROMO vs TRPD) oceniano następujące punkty końcowe:

- Gęstość mineralna kości (pomiar w biodrze, DXA) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Gęstość mineralna kości (pomiar w szyjce kości udowej, DXA);
- Gęstość mineralna kości (pomiar w biodrze, DXA);
- Gęstość mineralna kości (pomiar odcinka lędźwiowym kręgosłupa, DXA);
- Gęstość mineralna kości (pomiar w biodrze, qCT)
- Zawartość minerałów w kości (QTC);
- Wytrzymałość biodra;
- Złamania ogółem (oceniane w ramach analizy bezpieczeństwa, bez weryfikacji).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.5).

W ocenie skuteczności badania STRUCTURE nie zachowano reguły ITT. Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Langdahl 2017* [Error! Reference source not found.], chyba że oznaczono inaczej.

11.3.1. Gęstość mineralna kości biodra (metoda DXA)

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *STRUCTURE* była procentowa zmiana w gęstości powierzchniowej kości biodra (ang. *arealBMD; aBMD*) oceniona za pomocą metody DXA (densytometria metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej).

Badanie w BMD metodą DXA wykonano wyjściowo oraz w 6 i 12 miesiącu leczenia.

Dane dla głównego punktu końcowego analizowano wśród pacjentów poddanych randomizacji dla których dostępne były wyniki pomiaru BMD wyjściowo oraz u których przeprowadzono co najmniej jedno badanie BMD po rozpoczęciu udziału w badaniu (ang. *efficacy analysis of population*).

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono jako różnicę w średniej procentowej zmianie BMD (DXA) dla porównania ROMO vs TRPD, uzyskanej zarówno w 6, jak również 12 miesiącu leczenia.

Tabela 51. Różnica średnich procentowych zmian gęstości mineralnej kości biodra oceniona za pomocą DXA do 12 miesięcy leczenia, względem wartości wyjściowej; ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)*	Różnica średnich zmian (95% CI)*	Wartość p*
Do 12 miesięcy	ROMO	206	2,6 (2,2; 3,0)	3,2 (2,7; 3,8)	<0,0001
	TRPD	209	-0,6 (-1,0; -0,2)		

*Obliczono przez autorów badania

Zastosowanie leczenia ROMO istotnie statystycznie zwiększa względem pacjentek leczonych TRPD gęstość mineralną kości biodra ocenianą za pomocą metody DXA podczas 12 miesięcznego okresu obserwacji ($p < 0,0001$).

Obliczona przez autorów badania *STRUCTURE* różnica średnich zmian w średniej procentowej BMD podczas 12 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej wynosi 3,2 (95% CI: 2,7; 3,8) i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentek stosujących romosozumabu.

Dodatkowo, autorzy badania przedstawili dane dla niniejszego punktu końcowego z uwzględnieniem populacji zgodnej z protokołem badania wynoszącą 3,3 (95% CI: 2,7; 3,9). Uzyskany wynik analogicznie jak w przypadku populacji zdefiniowanej jako *efficacy analysis* jest zbliżony oraz istotny statystycznie na korzyść ROM.

Ponadto, średnia procentowa zmiana w zakresie BMD biodra (DXA) w 6 miesiącu leczenia względem wartości wyjściowej wynosiła 2,3% w grupie ROMO oraz -0,8% wśród pacjentek leczonych TRPD, natomiast obliczona przez autorów badania *STRUCTURE* różnica średnich zmian po 6 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej wyniosła 3,1% oraz była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Analogiczny efekt obserwowano dla 12-miesięcznego okresu obserwacji, tj. średnia procentowa zmiana w zakresie BMD biodra (DXA) w 12 miesiącu leczenia wynosiła 2,9% w grupie ROMO oraz -0,5% wśród pacjentek leczonych TRPD, natomiast obliczona przez autorów badania *STRUCTURE* różnica średnich zmian po 12 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej wyniosła 3,4% oraz wykazywała znamienność statystyczną ($p < 0,0001$) [Error! Reference source not found.].

11.3.1. Gęstość mineralna kości (metoda DXA)

Dane dotyczące powierzchniowej gęstości mineralnej kości (aBMD), ocenianej za pomocą metody DXA z uwzględnieniem lokalizacji pomiaru zestawiono poniżej.

Tablica 52. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (DXA) po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian pomiędzy grupami względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]

Punkt końcowy	6 miesięcy						12 miesięcy					
	ROMO		TRPD		ROMO		TRPD		ROMO		TRPD	
	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	Wartość p	
N	206		209		206		209		206		209	
Całe biodro	2,3 (1,9; 2,7)	<0,0001*	-0,8 (-1,2; -0,4)	<0,0001*	2,9 (2,5; 3,4)	<0,0001*	-0,5 (-0,9; -0,0)	<0,0001*	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,40 (95% CI: 2,76; 4,04); p<0,0001^	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,40 (95% CI: 2,76; 4,04); p<0,0001^	0,0357*	
Szyjka kości udowej	2,1 (1,6; 2,7)	<0,0001*	-1,1 (-1,6; -0,5)	0,0003*	3,2 (2,6; 3,8)	<0,0001*	-0,2 (-0,8; 0,4)	0,4566*	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,20 (95% CI: 2,42; 3,98); p<0,0001^	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,20 (95% CI: 2,42; 3,98); p<0,0001^		
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	7,2 (6,6; 7,8)	<0,0001*	3,5 (2,9; 4,0)	<0,0001*	9,8 (9,0; 10,5)	<0,0001*	5,4 (4,7; 6,1)	<0,0001*	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,70 (95% CI: 2,89; 4,51); p<0,0001^	MD _{ROMO vs TRPD} = 4,40 (95% CI: 3,37; 5,43); p<0,0001^		

DXA – badanie densytometryczne metodą absorpcyjometrii podwójnej energii promieniowania X

MD – różnica średnich zmian (95% CI)

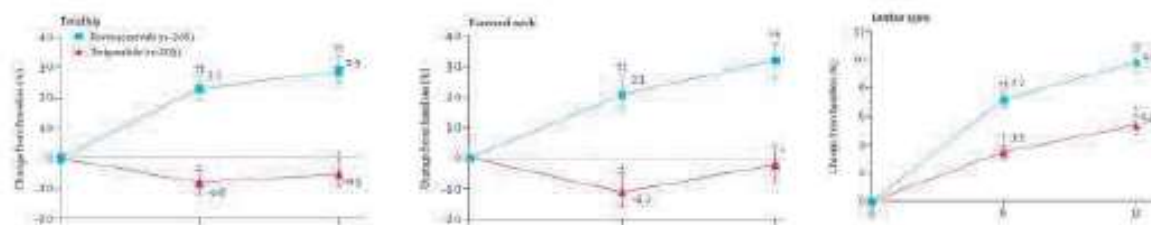
* Wartość p względem wartości wyjściowej

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych; wartość p względem pałeczek leczniczych TRPD

Wśród pacjentek leczonych ROMO średnia procentowa zmiana w zakresie gęstości mineralnej kości ocenianej metodą DXA (aBMD), zarówno w obrębie całego biodra, szyjki kości udowej oraz lędźwiowego odcinka kręgosłupa jest znacząco wyższa względem pacjentek leczonych TRPD. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych romosozumabem.

Dane w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości ocenianej za pomocą metody DXA dla porównania ROMO vs TRPD [STRUCTURE] [Error! Reference source not found.]



Data are least-squares means and 95% CI. * p<0.05 versus baseline. †p<0.0001 versus baseline. ‡p<0.001 versus comparator.

Obliczone pomiędzy grupami pacjentów (ROMO vs TRPD) różnice w procentowej zmianie aBMD zarówno po 6, jak również 12 miesiącach leczenia we wszystkich ocenianych lokalizacjach (całe biodro, szyjka kości udowej oraz lędźwiowy odcinek kręgosłupa) wykazują istotność statystyczną na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem ($p<0,001$).

11.3.2. Gęstość mineralna kości biodra (qTC)

Dane dotyczące wolumetrycznej gęstości mineralnej kości biodra (vBMD) ocenianej za pomocą tomografii komputerowej (qTC) analizowano łącznie (ang. *integral*), jak również z uwzględnieniem struktury kości beleczkowej (ang. *trabecular*) lub korowej biodra (ang. *cortical*).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 53. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości biodra (qCT) po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, w zależności lokalizacji pomiaru: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]

Punkt końcowy	6 miesięcy						12 miesięcy					
	ROMO			TRPD			ROMO			TRPD		
	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	Wartość p	
N	176			178			176			178		
Łącznie	2,3 (1,9; 2,7)	<0,0001*	-0,8 (-1,1; -0,4)	0,0001	3,4 (2,9; 3,8)	<0,0001*	-0,2 (-0,7; 0,3)	0,4250	MD _{ROMO vs TRPD} = 3,60 (95% CI: 2,93; 4,27); p <0,001^			
Warstwa korowa kości	0,7 (0,3; 1,1)	0,0013*	-2,7 (-3,1; -2,3)	<0,0001	1,1 (0,6; 1,6)	<0,0001*	-3,6 (-4,1; -3,1)	<0,0001	MD _{ROMO vs TRPD} = 4,70 (95% CI: 3,99; 5,41); p <0,001^			
Kość bełczątkowa	11,4 (7,2; 15,5)	<0,0001*	6,5 (2,3; 10,6)	0,0023	15,6 (10,1; 21,1)	<0,0001*	9,9 (4,4; 15,4)	0,0004	MD _{ROMO vs TRPD} = 5,70 (95% CI: -2,08; 13,48); p=0,151^			

QTC – kościowa tomografia komputerowa (ang. quantitative computed tomography)

MD – różnica średnich zmian (95% CI)

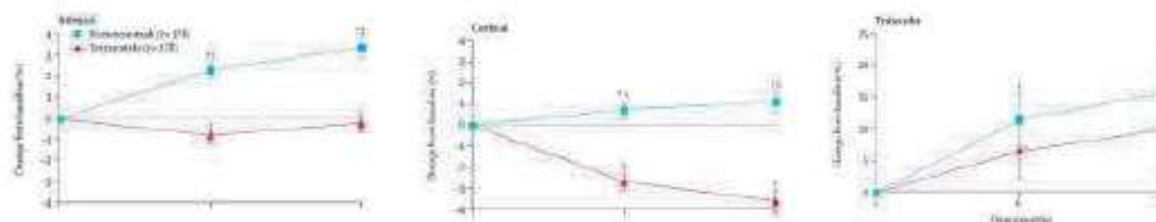
* Wartość p względem wartości wyjściowej

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych; wartość p względem pacjenta leczonych TRPD

Wśród pacjentek leczonych ROMO średnia procentowa zmiana w zakresie gęstości mineralnej kości ocenianej metodą qTC łącznie, jak również w zakresie korowej warstwy kości oraz kości beleczkowej jest znacząco wyższa względem pacjentek leczonych TRPD. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych romosozumabem.

Dane dla porównania ROMO vs TRPD w zakresie gęstości mineralnej kości, ocenianej za pomocą tomografii komputerowej (qTC) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 15. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości ocenianej za pomocą metody qTC: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]



Data are least squares means and 95% CI. * p<0,05 versus baseline. †p<0,0001 versus baseline. ‡p<0,0001 versus teriparatide.

Obliczone pomiędzy grupami pacjentów (ROMO vs TRPD) różnice w procentowej zmianie BMD (qTC) zarówno po 6., jak również 12 miesiącach leczenia łącznie oraz w zakresie korowej warstwy kości wykazują istotność statystyczną na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem (p<0,001).

Obliczona pomiędzy ocenianymi grupami pacjentek różnica w zakresie BMD (qTC) w zakresie kości beleczkowej zarówno podczas 6., jak również 12 miesięcy leczenia nie wykazuje istotności statystycznej. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentek leczonych romosozumabem.

11.3.3. Zawartość minerałów w kości (qTC)

W badaniu STRUCTURE analizowano procentową, wolumetryczną zmianę zawartości minerałów w kości biodra (vBMC) po 6 i 12 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej.

Pomiar przeprowadzono z wykorzystaniem tomografii komputerowej (QTC).

Dodatkowo autorzy badania STRUCTURE analizowali całkowitą średnią procentową zmianę wolumetrycznej zawartości tkanki kostnej biodra w 12 miesiącu terapii względem wartości wyjściowej.

W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane dla BMC w obszarze biodra łącznie, jak również z uwzględnieniem kości beleczkowej oraz warstwy korowej kości.

Tabela 54. Procentowa zmiana zawartości minerałów w kości (QTC) po 6 oraz 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]

Punkt końcowy	6 miesięcy						12 miesięcy					
	ROMO		TRPD		ROMO		TRPD		ROMO		TRPD	
	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	Wartość p	
N	176		178		176		178		176		178	
łącznie	2,4 (2,1; 2,8)	<0,0001*	-0,7 (-1,1; -0,3)	0,0005	3,6 (3,1; 4,1)	<0,0001*	0,0 (-0,4; 0,5)	0,8613*	MD _{ROMO vs TRPD} =3,60 (95% CI: 2,93; 4,27); p<0,001 ^Δ			
Warstwa korowa kości	1,7 (1,4; 2,1)	<0,0001*	-1,5 (-1,9; -1,1)	<0,0001	2,9 (2,5; 3,3)	<0,0001*	-1,3 (-1,7; -0,9)	<0,0001*	MD _{ROMO vs TRPD} =4,20 (95% CI: 3,63; 4,77); p<0,001 ^Δ			
Kość bełcząca	10,9 (9,8; 15,0)	<0,0001*	5,9 (1,8; 10,0)	0,0051	15,6 (10,3; 21,0)	<0,0001*	9,8 (4,4; 15,2)	0,0004*	MD _{ROMO vs TRPD} =5,80 (-1,80; 13,40); p=0,135 ^Δ			

QTC – ilościowa tomografia komputerowa (ang. quantitative computed tomography)

BMC – wskaźnik zawartości minerałów w kości (ang. bone mineral content)

MD – różnica średnich zmian (95% CI)

* Wartość p względem wartości wyjściowej

^Δ Obliczono na podstawie dostępnych danych; wartość p względem pacjenta k leczonych TRPD

Obliczone pomiędzy grupami pacjentów (ROMO vs TRPD) różnice w procentowej zmianie BMC (QTC) zarówno po 6., jak również 12 miesiącach leczenia łącznie oraz w zakresie korowej warstwy kości wykazują istotność statystyczną na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem ($p < 0,001$).

Różnica średnich zmian pomiędzy grupą stosującą ROMO, a pacjentkami leczonymi TRPD w zakresie BMC (QTC) w przypadku kości beleczkowej biodra zarówno podczas 6., jak również 12 miesięcy leczenia nie wykazuje istotności statystycznej. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentek leczonych romosozumabem.

Dodatkowo autorzy badania *STRUCTURE* przedstawili dane dotyczące całkowitej procentowej zmiany w zakresie BMC (QTC) dla każdej z ocenianych grup terapeutycznych (ROMO vs TRPD) podczas całego, 12-miesięcznego okresu leczenia względem wartości wyjściowej.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Całkowita procentowa zmiana zawartości minerałów w kości biodra po 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, w zależności od lokalizacji pomiaru BMC: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Punkt końcowy		12 miesięcy			
		ROMO		TRPD	
		N	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	N	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)
BMC (QCT) biodra	Łącznie	173	512,3 (446,9; 577,8)	174	0,8 (-65,1; 66,-7)
		MD _{ROMO vs TRPD} = 511,50 (418,62; 604,38); $p < 0,001^A$			
	Warstwa korowa kości	171	292,0 (249,5; 334,5)	172	-133,8 (-176,6; -91,1)
		MD _{ROMO vs TRPD} = 425,80 (365,52; 486,08); $p < 0,001^A$			
	Warstwa korowa kości	173	147,5 (117,5; 177,6)	174	133,0 (102,8; 163,2)
		MD _{ROMO vs TRPD} = 14,50 (-28,10; 57,10); $p = 0,505^A$			

BMC (QTC) – zawartość minerałów w kości i (ang. bone mineral content) oceniana za pomocą ilościowej tomografii komputerowej (QTC)

^A Wartość p względem wartości wyjściowej

^A Obliczono na podstawie dostępnych danych; wartość p względem pacjentek leczonych TRPD

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ROMO vs TRPD) różnica w średniej procentowej zmianie BMC (QTC) łącznie, jak również w obrębie warstwy korowej kości biodra podczas 12 miesięcznego okresu leczenia, względem wartości wyjściowej jest istotna statystycznie na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem ($p < 0,001$).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej procentowej zmianie BMC (QCT) w obrębie warstwy korowej kości biodra, niemniej jednak uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych ROMO ($p = 0,505$).

11.3.4. Wytrzymałość biodra

Autorzy badania *STRUCTURE* analizowali wytrzymałość biodra (ang. *hip strength*) z wykorzystaniem metody elementów skończonych FEA (ang. *finite element analysis*). Pomiar oparto na ilościowej tomografii komputerowej (QTC). Ocenie podlegała średnia procentowa zmiana wytrzymałości biodra po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej. Dodatkowo w oparciu o dostępne dane, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek (ROMO vs TRPD) obliczono procentową różnicę średnich zmian w zakresie wytrzymałości biodra dla każdego z ocenianych okresów obserwacji.

Tabla 56. Procentowa zmiana w zakresie wytrzymałości biodra (QTC) po 6 oraz 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]

Punkt końcowy	6 miesięcy				12 miesięcy			
	ROMO		TRPD		ROMO		TRPD	
	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p	% zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)	Wartość p
N	176		178		176		178	
Wytężalność biodra (QTC)	2,1 (1,6; 2,5)	<0,0001*	-1,0 (-1,5; -0,6)	<0,0001*	2,5 (1,7; 3,2)	<0,0001*	-0,7 (-1,5; 0,1)	0,0710*
Ogółem	MD ROMO vs TRPD = 3,10 (2,46; 3,74); p < 0,001 ^Δ				MD ROMO vs TRPD = 3,20 (2,10; 4,30); p < 0,001 ^Δ			

QTC – ilościowa mierzalność komputerowa (ang. quantitative computed tomography)

MD – różnica średnich zmian (95% CI)

* Wartość p względem wartości wyjściowej

^Δ Obliczono na podstawie dostępnych danych; wartość p względem pacjeńki leczonych TRPD

Dane w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Zarówno po 6, jak również 12 miesiącach leczenia wśród pacjentek leczonych ROMO odnotowano poprawę w zakresie wytrzymałości biodra względem obserwowanego pogorszenia w grupie TRPD. Obliczone pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek różnice średnich zmian w zakresie wytrzymałości biodra są istotne statystycznie na korzyść pacjentek leczonych ROMO ($p < 0,001$).

11.3.5. Złamania ogółem

Autorzy badania *STRUCTURE* w ramach oceny bezpieczeństwa uwzględnili dane dotyczące częstości złamań wśród pacjentek w obu ocenianych grupach pacjentów.

Należy podkreślić, iż niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny różnic w częstości występowania złamań pomiędzy grupami pacjentów. Opis metodologii badania *STRUCTURE* wskazuje, iż zostało ono zaprojektowane w taki sposób, aby z 99% mocą testu wykazać różnice pomiędzy grupami (ROMO vs TRNP) w zakresie gęstości mineralnej kości biodra ocenianej metodą DXA (główny punkt końcowy). Niemniej jednak analiza dotycząca wytrzymałości biodra z zastosowaniem metody elementów skończonych FEA wskazała istotny statystycznie wzrost w zakresie tego punktu końcowego po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej.

Dane dotyczące częstości złamań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Złamania ogółem: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	% zdarzeń	OR (95% CI)*	Wartość p *
12 miesięcy	ROMO	218 ^A	7 (3)	7	0,87 (0,31; 2,44)	0,793
	TRPD	218 ^A	8 (4)	9		

^AObliczono z uwzględnieniem *safety population* czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Podczas 12 miesięcznego okresu obserwacji w obu porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną częstość występowania złamań (3% w grupie ROMO i 4% w grupie TRPD).

Wśród 7 pacjentek w grupie ROMO odnotowano 7 złamań w obrębie: szyjki kości udowej (n=1), stopy (n=2), żebra (n=2), mostka (n=1) i kości łokciowej (n=1). U 8 osób w grupie stosującej TRPD wystąpiło 9 złamań: kość ramienna (n=1), stopa (n=1), przedramię (n=1), kość łonowa (n=2), kość promieniowa (n=3) oraz piszczel (n=1).

W żadnej z ocenianych grup pacjentów nie odnotowano martwicy kości szczęki lub atypowego złamania kości udowej.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Zgony ogółem;
- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane;

- Ciężkie zdarzenia niepożądane;

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku (ROMO lub TRPD) do 12 miesiąca leczenia.

Wyjątek stanowił punkt końcowy taki jak utrata z badania, dla którego wyniki przedstawiono z uwzględnieniem populacji ITT.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3)

11.3.6. Zgony

W badaniu *STRUCTURE* raportowano liczbę i odsetek chorych, u których doszło do wystąpienia zgonu.

Dane zestawiono w tabeli.

Tabela 58. Zgony: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy	ROMO	218	1 (0,46)*	0,98 (0,06; 15,79) p=0,99	-
	TRPD	214	1 (0,47)*		

* u jednej pacjentki odnotowano wystąpienie zgonu w ciągu 3 dni od zakończenia udziału w badaniu

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. OR obliczono metodą Peto

W każdej z ocenianych grup terapeutycznych odnotowano wystąpienie po jednym przypadku zgonu. Obserwowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,99).

11.3.7. Utrata z badania

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem, przedstawiono poniżej.

Tabela 59. Utrata z badania ogółem: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNH (95% CI)
Do 12 miesięcy	ROMO	218	20 (9,20)*	1,12 (0,58; 2,19) p=0,734	-
	TRPD	218	18 (8,30)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość utraty pacjentów z badania w obu grupach (ROMO vs TRPD) jest zbliżona. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,734).

11.3.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania (ang. *event leading to discontinuation of investigational product*) przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy	ROMO	218	6 (3)	0,48 (0,18; 1,29) p=0,146	-
	TRPD	214	12 (6)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentek leczonych ROMO odnotowano niższą względem grupy TRPD częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (3% vs 6%). Obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,146$).

11.3.9. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane: ROMO vs TRPD (STRUCTURE) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*	NNT/NNH (95% CI)*
Do 12 miesięcy	Ogółem				
	ROMO	218	164 (75)	1,35 (0,89; 2,07) p=0,16	-
	TRPD	214	148 (69)		
	Zapalenie nosogardzieli [^]				
	ROMO	218	28 (13)	1,29 (0,71; 2,33) p=0,406	-
	TRPD	214	22 (10)		
	Ból stawów [^]				
	ROMO	218	22 (10)	1,74 (0,85; 3,54) p=0,130	-
	TRPD	214	13 (6)		
	Hyperkalcemia ^{^^^}				
	ROMO	218	2 (<1)	0,08 (0,02; 0,35) p<0,001	11 (8; 20)
	TRPD	214	22 (10)		
	Reakcja w miejscu iniekcji ^{^^}				
	ROMO	218	17 (8)	2,93 (1,13; 7,59) p=0,027	21 (11; 125)
TRPD	214	6 (3)			
Hipokalcemia ^{^^^}					
ROMO	218	3 (1)	7,04 (0,36; 138,79) p=0,199	-	
TRPD	214	0 (0)			

[^] Zdarzenie niepożądane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej

^{^^} Uwzględniono różne rodzaje reakcji w miejscu iniekcji, z uwzględnieniem reakcji najczęściej występującej w grupie ROMO czyli bólu

^{^^^} Zdarzenia niepożądane obejmujące hipokalcemię oraz spadek poziomu wapnia we krwi

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia hiperkalcemii jest istotny statystycznie na korzyść pacjentek leczonych romosozumabem ($p<0,001$).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek obserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentek leczonych TRPD ($p=0,027$).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, bólu stawów oraz hipokalcemii nie wykazują znamienności statystycznej.

11.3.10. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 62. Ciężkie zdarzenia niepożądane: ROMO vs TRPD (*STRUCTURE*) [Error! Reference source not found.]

Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)
Do 12 miesięcy	ROMO	218	17 (8)	0,70 (0,36; 1,36) p=0,292	-
	TRPD	214	23 (11)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentek leczonych ROMO odnotowano niższą względem osób leczonych TRPD częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (8% vs 11%). Obliczony iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego nie wykazuje istotności statystycznej.

11.4. Porównawcza ocena efektywności klinicznej denosumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie

Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne – *DATA [17-23]* w ramach którego porównywano efektywność kliniczną DENO versus TRPD w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań. Do badania włączono 94 kobiety po menopauzie ze stwierdzoną osteoporozą w wieku od 44 lat z wysokim ryzykiem wystąpienia złamania. Wysokie ryzyko złamań zdefiniowano jako: T score $\leq -2,5$ mierzone w odcinku I¹ T score $\leq -2,0$ oraz obecność co najmniej 1 czynnika ryzyka (wystąpienie złamania po 50 r.ż., pozytywna historia rodzinna złamań, palenie tytoniu, udokumentowana w historii choroby nadczynność tarczycy, inne) lub T score -1 oraz stwierdzenie złamań osteoporotycznych. Średnia wieku chorych włączonych do badania wynosiła ~77 lat.

Chore przyjmowały denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy podskórnym lub teryparatyd 20 µg codziennie. Oba leki przyjmowano podskórnym. Czas trwania leczenia wynosił w 12 miesięcy. Ponadto oceny efektów leczenia dokonano również w 24 miesiącu leczenia (zaplanowana protokołem badania faza extension z zachowaną randomizacją). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była średnia procentowa zmiana gęstości mineralnej (BMD) kości względem wartości wyjściowej (baseline) mierzona DXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Oceniano również bezpieczeństwo leczenia stosowanych interwencji.

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej DENO vs TRPD analizowano następujące punkty końcowe:

- Gęstość mineralna kości (pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, DXA) – pierwszorzędowny punkt końcowy;
- Gęstość mineralna kości (pomiar w szyjce kości udowej, DXA);
- Gęstość mineralna kości (pomiar w biodrze, DXA);
- Gęstość mineralna kości (pomiar w (dystalna część 1/3 długości kości promieniowej, DXA);

- Gęstość mineralna kości (pomiar w kości piszczelowej oraz promienieje, qCT);
- Wytrzymałość kości.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.5)

Analizy wyników dokonano dla populacji mITT zdefiniowanej jako pacjentki losowo przydzielone do poszczególnych ramion badania, dla których dostępne były dane z co najmniej jednej wizyty kontrolnej.

11.4.1. Gęstość mineralna kości (metoda DXA)

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *DATA* była średnia procentowa zmiana w gęstości powierzchniowej kości biodra (ang. areal BMD; aBMD) względem wartości wyjściowej oceniona za pomocą metody DXA (densytometria metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej). Ocenę gęstości mineralnej kości metodą DXA wykonano wyjściowo w 12 oraz 24 miesiącu leczenia.

Różnicę średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości dla 12 oraz 24 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli. Analizy dokonano dla populacji określonej jako mITT.

Tabela 63. Gęstość mineralna kości (BMD, DXA): DENO vs TRPD (*DATA*)

BMD (punkt pomiaru)	Interwencja	N	Średnia % zmiana (SD)	Różnica średnich % zmian [95% CI]*	Wartość p**
12 miesięcy [17]					
BMD (odcinek lędźwiowy kręgosłupa)	DENO	33	5,5 (3,3)	-0,7 (-2,67; 1,27)	0,5346
	TRPD	31	6,2 (4,6)		
BMD (szyjka kości udowej)	DENO	33	2,1 (3,8)	1,30 (-0,64; 3,24)	0,1939
	TRPD	31	0,8 (4,1)		
BMD (biodro)	DENO	33	2,5 (2,6)	1,80 (0,50; 3,10)	0,0097
	TRPD	31	0,7 (2,7)		
BMD (kość promieniowa)***	DENO	33	1,7 (3,2)	3,50 (1,83; 5,17)	0,0009
	TRPD	31	-1,8 (3,6)		
24 miesiące [19]					
BMD (odcinek lędźwiowy kręgosłupa)	DENO	33	8,3 (3,4)	-1,2 (-3,58; 1,18)	0,73
	TRPD	31	9,5 (5,9)		
BMD (szyjka kości udowej)	DENO	33	4,1 (3,8)	1,3 (-0,59; 3,19)	0,23
	TRPD	31	2,8 (3,9)		
BMD (biodro)	DENO	33	3,2 (2,5)	1,2 (-0,16; 2,56)	0,08
	TRPD	31	2,0 (3,0)		
BMD (kość promieniowa)***	DENO	33	2,1 (3,1)	3,8 (1,87; 5,73)	0,004
	TRPD	31	-1,7 (4,6)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** obliczono przez autorów badania; *** pomiar na długości 1/3 trzonu, część dystalna

Na podstawie przeprowadzonej przez autorów badania analizy statystycznej wskazano, iż leczenie denosumabem w dawce 60mg co 6 miesięcy w porównaniu do leczenia teryparatydem w dawce 20 µg dziennie

stosowane u chorych przez 12 miesięcy skutkuje uzyskaniem istotnie wyższego wskaźnika gęstości mineralnej kości w przypadku jej pomiaru w kości biodrowej ($p = 0,0097$) oraz części dystalnej wskazanego w badaniu fragmentu kości promieniowej ($p = 0,009$).

W przypadku pomiaru gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie szyjki kości udowej różnica w wielkości uzyskanego efektu terapeutycznego pomiędzy porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie.

Na podstawie przeprowadzonej przez autorów badania analizy statystycznej wskazano, iż leczenie denosumabem w dawce 60 mg co 6 miesięcy w porównaniu do leczenia teryparatydem w dawce 20 µg dziennie stosowane u chorych przez 24 miesiące skutkuje uzyskaniem istotnie wyższego wskaźnika gęstości mineralnej kości jedynie w przypadku jej pomiaru w kości promieniowej ($p = 0,004$).

W przypadku pomiaru gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w obrębie szyjki kości udowej oraz biodra różnica w wielkości uzyskanego efektu terapeutycznego pomiędzy porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie.

11.4.2. Gęstość mineralna kości (metoda qCT)

W próbie klinicznej **DATA** oceniano również średnią procentową zmianę w gęstości wolumetrycznej (ang. volumetric BMD; vBMD) względem wartości wyjściowej dla kości piszczelowej oraz promieniowej za pomocą metody qCT (ilościowa tomografia komputerowa). Ocenę gęstości mineralnej kości metodą qCT wykonano wyjściowo w 12 oraz 24 miesiącu leczenia.

Różnicę średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości dla 12 oraz 24 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej przedstawiono w poniższej tabeli. Analizy dokonano dla populacji określonej jako mITT.

Tabela 64. Gęstość mineralna kości (BMD, qCT) DENO vs TRPD (**DATA**)

BMD (punkt pomiaru)	Interwencja	N	Średnia % zmiana (SD)	Różnica średnich % zmian (95% CI)*	Wartość p**
12 miesięcy [20]					
BMD (kość piszczelowa)	DENO	33	2,2 (1,9)	2,50 (1,56; 3,44)	p<0,05
	TRPD	30	-0,3 (1,9)		
BMD (kość promieniowa)	DENO	33	1,6 (2,1)	2,40 (1,08; 3,72)	p<0,05
	TRPD	30	-0,8 (3,1) ^{^*}		
24 miesiące [21]					
BMD (kość piszczelowa)	DENO	33	2,6 (1,7)	3,10 (1,65; 4,55)	p<0,05
	TRPD	30	-0,5 (3,7) ^{^*}		
BMD (kość promieniowa)	DENO	33	3,0 (2,0)	4,00 (0,43; 7,58)	p<0,05
	TRPD	30	-1,3 (9,8) ^{^*}		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** obliczono przez autorów badania; [^]wartości przybliżone, czytane z wykresu

Na podstawie przeprowadzonej przez autorów badania analizy statystycznej wskazano, iż leczenie denosumabem w dawce 60 mg co 6 miesięcy w porównaniu do leczenia teryparatydem w dawce 20 µg dziennie stosowane u chorych przez 12 miesięcy skutkuje uzyskaniem istotnie wyższego wskaźnika gęstości mineralnej kości (pomiar qCT) w przypadku jej pomiaru w kości piszczelowej ($p < 0,05$) jak również w kości promieniowej ($p < 0,05$). Podobnie leczeniem denosumabem dawce 60 mg co 6 miesięcy w porównaniu do leczenia teryparatydem w dawce 20 µg dziennie stosowane u chorych przez 24 miesiące skutkuje uzyskaniem istotnie

wyższego wskaźnika gęstości mineralnej kości jedynie w przypadku jej pomiaru w kości promieniowej oraz piszczelowej ($p < 0,05$).

11.4.3. Wytrzymałość kości

Autorzy badania *DATA* analizowali wytrzymałość kości piszczelowej oraz promieniowej z wykorzystaniem metody elementów skończonych FEA (ang. *finite element analysis*). Pomiary oparto na ilościowej tomografii komputerowej (QTC). Ocenie podlegała średnia procentowa zmiana wytrzymałości kości piszczelowej oraz promieniowej po 12 oraz 24 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej. Dodatkowo w oparciu o dostępne dane, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentek (DENO vs TRPD) obliczono procentową różnicę średnich zmian w zakresie wytrzymałości dla każdej z kości w 12 oraz 24 miesiącu leczenia.

Tabela 65. Procentowa zmiana w zakresie wytrzymałości kości piszczelowej oraz promieniowej (qTC) po 12 oraz 24 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: DENO vs TRPD (*DATA*)

Punkt pomiaru)	Interwencja	N	Średnia % zmiana (SD)	Różnica średnich % zmian (95% CI)*	Wartość p*
12 miesięcy [20]					
Kość piszczelowa	DENO	33	2,3 (5,3)	1,80 (-1,20; 4,80)	p>0,05
	TRPD	30	0,5 (6,8) [^] *		
Kość promieniowa	DENO	33	1,6 (3,7) [^] *	1,80 (-1,20; 4,80)	p>0,05
	TRPD	30	-0,2 (4,6) [^] *	1,80 (-0,25; 3,85)	
24 miesiące [21]					
Kość piszczelowa	DENO	33	4,5 (6,6) [^] *	0,90 (-2,49; 4,29)	p>0,05
	TRPD	30	3,6 (7,1) [^] *		
Kość promieniowa	DENO	33	4,0 (4,7)	3,20 (-0,21; 6,61)	p>0,05
	TRPD	30	0,8 (8,4) [^] *		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]wartości przybliżone, zczytane z wykresu

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów raportu wskazują, iż brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej procentowej poprawy wytrzymałości dla obu kości pomiędzy porównywanymi grupami dla obu analizowanych okresów leczenia.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Utrata pacjentów z badania z powodu AE;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentek losowo przydzielonych do poszczególnych ramion badania, dla których dostępne były dane z co najmniej jednej wizyty kontrolnej (mITT).

Wyjątek stanowił punkt końcowy dotyczący utraty chorych z badania, dla którego wyniki przedstawiono z uwzględnieniem wszystkich pacjentek losowo przydzielonych do poszczególnych ramion badania.

11.4.4. Utrata z badania ogółem

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem przedstawiono poniżej.

Tabela 66. Utrata z badania ogółem- 12 miesięcy: DENO vs TRPD (DATA) [17]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Utrata z badania ogółem	DENO	34	1 (2,9)*	0,19 (0,02; 1,70) p=0,136	-
	TRPD	36	5 (13,9)*		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno podczas 12 miesięcy terapii obserwowano numerycznie niższą częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem w ramieniu chorych stosujących denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy w porównaniu do ramienia chorych stosujących teryparatydu w dawce 20 µg codziennie. Obliczony iloraz szans jest nieistotny statystycznie.

11.4.5. Utrata z badania z powodu AE

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu AE przedstawiono poniżej.

Tabela 67. Utrata z badania ogółem – 12 miesięcy: DENO vs TRPD (DATA) [17]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Utrata z badania z powodu AE	DENO	34	1 (2,9)*	0,52 (0,05; 5,96) p=0,546	-
	TRPD	36	2 (5,6)*		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Zastosowanie denosumabu w dawce 60 mg podawanego co 6 miesięcy związane jest z numerycznie wyższym wystąpieniem utraty z badania z powodu AE w porównaniu do terapii teryparatydem dawce 20 µg stosowanym codziennie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów w zakresie analizowanego punktu końcowego.

11.4.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 68. AE ogółem-12 miesięcy: DENO vs TRPD (DATA) [23]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
AE ogółem	DENO	33	5 (15,2)	0,61 (0,17; 2,18) P=0,449	-
	TRPD	31	7 (22,6)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** oszacowano jako liczbę pacjentów doświadczających SAE oraz AE innych niż SAE

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była numerycznie niższa w ramieniu pacjentek stosujących denosumab w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy w porównaniu do grupy chorych stosujących

teryparatyd w dawce 20 µg stosowanym codziennie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów w zakresie analizowanego punktu końcowego.

11.4.7. Ciężkie AE

Dane dotyczące występowania ciężkich AE przedstawiono poniżej.

Tabela 69. Ciężkie AE-12 miesięcy: DENO vs TRPD (DATA) [23]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Ciężkie AE	DENO	33	1 (3,03)	0,45 (0,04; 5,26) p=0,527	-
	TRPD	31	2 (6,45)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Po 12 miesiącach leczenia częstość występowania ciężkich AE była nieznacznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących teryparatyd w dawce 20 µg dziennie w porównaniu do analogicznej częstości odnotowanej w ramieniu pacjentek przyjmujących denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy. Obliczony iloraz szans wynosi 0,45 (95% CI: 0,04; 5,26). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. W kolejnym 12 miesięcznym okresie obserwacji odnotowano po jednym dodatkowym przypadku SAE w ramieniu DENO oraz TRPD. Żadne z zareportowanych SAE nie zostało uznane przez prowadzącego badanie za związane z przyjmowaniem poszczególnych interwencji [19].

11.4.8. Poszczególne AE

Dane dotyczące występowania poszczególnych AE występujących w okresie 12 miesięcy przedstawiono poniżej.

Tabela 70. Poszczególne AE – 12 miesięcy DENO vs TRPD (DATA)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Łagodna hiperkalcemia [17]	DENO	33	1 (3,2)*	0,94 (0,06; 15,67) p=0,964	-
	TRPD	31	1 (3,2)*		
Hipokalcemia [17]	DENO	33	0 (0)	-	-
	TRPD	31	0 (0)		
Reakcje w miejscu iniekcji [23]	DENO	33	0 (0)	0,18 (0,01; 3,82) p=0,269	-
	TRPD	31	2 (6,45)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania poszczególnych AE ((odpowiednio łagodna hiperkalcemia, hipokalcemia oraz reakcje w miejscu iniekcji) w porównywanych ramionach badania.

11.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 71. Charakterystyka badania ARCH

Badanie	ARCH
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA

Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe z 125 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie, Centralnej oraz południowej Ameryce oraz rejonie Azji/Pacyfiku
Metodyka	<p>Badanie RCT III fazy z grupami równoległymi zostało przeprowadzone 2-etapowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> I faza badania: do 12 miesięcy leczenia: <i>double blind</i>; II faza badania: <i>double blind</i> (do 12 mies. leczenia) oraz <i>double blind</i> i <i>open label</i> łącznie (w zależności od analizowanego punktu końcowego dostępne były dane do 24 miesięcy leczenia i/lub mediany obserwacji wynoszącej 2,7 roku, tj. 33 miesiące (ang. <i>primary analysis</i>)).
	<p>Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowanej (IVRS). Stratyfikacja pacjentów ze względu na wiek (<75 vs ≥75 lat).</p>
	<p>Podwójne (pacjenci i badacze): I faza badania, tj. do 12 mies., następnie u wszystkich pacjentów zastosowano alendronian do zakończenia udziału w badaniu (z zachowaniem zaślepienia w odniesieniu do wyjściowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych).</p>
	<p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>, pozwalającej z 94% mocą testu na wykrycie 30% redukcji ryzyka klinicznych złamań w grupie ROMO→ALN względem grupy ALN→ALN podczas głównego okresu obserwacji wynoszącego 2,7 roku (mediana) oraz z 95% mocą testu na wykrycie 50% redukcji ryzyka nowych złamań kręgow podczas 24 miesięcy leczenia.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność: I-rzędowe: Nowe złamania kręgow do 24 miesięcy leczenia i złamania kliniczne podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące. II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Złamania kliniczne kręgow; Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań; Złamania pozakręgowe; Lokalizacja złamań innych niż złamania kręgow; Złamania biodra; Złamania osteoporotyczne; Gęstość mineralna kości <p>Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania; zdarzenia niepożądane podczas leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz immunogenność.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	<p>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania:</p> <p>I faza badania: do 12 miesięcy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ROMO: 224 (10,5%) ALN: 215 (11%) <p>II faza badania: mediana obserwacji wynosząca 33 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ROMO→ALN: 471 (23%) ALN→ALN: 472 (23%)
Analiza ITT	<p>W ocenie skuteczności zachowana z wyjątkiem punktu końcowego: nowe złamania lub ≥1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań oraz gęstość mineralna kości (BMD). W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT z wyjątkiem punktu końcowego takiego jak utrata pacjentów z badania. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ROMO lub ALN podczas pierwszej fazy badania czyli podczas 24 miesięcznego okresu <i>double blind</i>.</p>
Źródła finansowania	Amgen, Astellas, and UCB Pharma
Inne akronimy badania	NCT01631214

Publikacje do badania	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja: <i>Saag 2017</i> wraz z suplementem i protokołem [9] Dokument EMA: <i>EMA 2019</i> [11] Dokument FDA: <i>FDA 2021</i> [12] Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [10] 		
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 do ≤ 90 r.ż w momencie randomizacji); Udokumentowana osteoporoza, tj. wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 1 umiarkowane lub poważne złamanie kręgow lub ≥ 2 łagodne złamanie kręgow Udokumentowana osteoporoza, tj. wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodne lub poważne złamanie kręgow lub złamanie bliższego końca kości udowej powstałe w ciągu od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją; Wysokie ryzyko złamań. 			
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> Niemożliwość doustnego przyjmowania alendronianu lub przeciwwskazanie do stosowania alendronianu włączając eGFR poniżej 35 ml/minutę/1,73m² powierzchni ciała; Choroby metaboliczne lub związane z kośćmi z wyjątkiem osteoporozy* Stosowanie leków wpływających na metabolizm kostny*; Niedobór witaminy D*; Przeszczep narządów lub szpiku kostnego w historii choroby*; Hiper- lub hipokalcemia*; Nadczynność lub niedoczynność tarczycy* 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów[^]			
Cecha populacji /parameter	Romosozumab	Alendronian	
Liczebność, N	2046	2047	
Wiek, w latach, średnia (SD)	74,2 (7,5)	74,2 (7,5)	
Liczba pacjentów w wieku ≥ 75 lat (%)	1073 (52,4)	1071 (52,3)	
Rasa, n (%)	Latynoska	631 (30,8)	662 (32,2)
	Nielatynoska	1415 (69,2)	1385 (67,7)
Rejon geograficzny, n (%)	Europa centralna i wschodnia lub bliski wschód	835 (40,8)	798 (39,0)
	Ameryka Łacińska	674 (32,9)	727 (35,5)
	Europa Zachodnia, Australia oraz Nowa Zelandia	269 (13,1)	264 (12,9)
	Rejon Azji i Pacyfiku lub Afryki Południowej	213 (10,4)	216 (10,6)
	Ameryka Północna	55 (2,7)	42 (2,1)
BMI (SD)	25,46 (4,41)	25,36 (4,42)	
Wskaźnik BMT score (SD)	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa	-2,94 (1,25)	-2,99 (1,24)
	Biodro	-2,78 (0,68)	-2,81 (0,67)
	Kość udowa	-2,89 (0,49)	-2,90 (0,50)
Wcześniejsze złamanie osteoporotyczne w wieku ≥ 45 lat, n (%)	2022 (98,8)	2029 (99,1)	
Złamanie kręgow, n (%)	1969 (96,2)	1964 (95,9)	
	Łagodny	73 (3,6)	68 (3,3)

Stopień poważnych złamań, n (%) ^{1,2,3}	Umiarkowany	570 (27,8)	532 (26,0)
	Ciężki	1321 (64,5)	1369 (66,9)
Wcześniejsze złamania pozakręgowie w wieku ≥ 45 lat, n (%)		767 (37,5)	770 (37,6)
Wcześniejsze złamania biodra, n (%) ⁴		175 (8,6)	179 (8,7)
Ryzyko złamań wg wskaźnika FRAX (SD)		20,2 (10,2)	20,0 (10,1)
Mediana stężenia Beta-CTX (IQR), ng/litr ⁵		276,0 [166,0; 407,0]	230 [137,0; 388,0]
Mediana stężenia P1NP (IQR), ng/litr ⁵		50,6 [37,5; 64,7]	44,7 [32,7; 64,4]
Wcześniejsze leczenie, n (%) ^{6,7}	Bisfosfoniany	136 (6,6)	130 (6,3)
	Denosumab	6 (0,3)	8 (0,4)
	Inne	73 (3,5)	80 (4)
Charakterystyka interwencji			
		Romosozumab	Alendronian
Dawkowanie		Podawany przy użyciu jednorazowych ampułko-strzykawkę, w 3 wstrzyknięciach, po 70 mg raz w miesiącu, łącznie podano 12 dawek	Alendronian doustnie podawany w dawce 70 mg raz w tygodniu
Sposób podawania leku		Podskornie/3 wstrzyknięcia raz na miesiąc	Doustnie/raz na tydzień
Leczenie dodatkowe		W czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/ dziennie).	
Okres leczenia		Faza <i>double blind</i> : ROMO vs ALN: 12 miesięcy, następnie Faza <i>open label</i> : ROMO→ALN vs ALN→ALN: mediana obserwacji 2,7 roku (zakres IQR: 2,2; 3,3 roku) [33 miesiące]	
Schemat badania			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	

<p>Nowe złamania kręgow</p>	<p>Ocenę złamań kręgów podczas bocznego skanowania kręgosłupa przeprowadzono z zastosowaniem metody Genant (ang. <i>Genant Semiquantative Scoring Method</i>):</p> <p>Stopień 0 – brak złamań, Stopień 1: łagodne złamanie, zmniejszenie wysokości trzonu kręgu o 20-25% (wysokość przednia, środkowa, tylna), stopień 2: umiarkowane złamanie, zmniejszenie wysokości trzonu kręgu o 25-40%, stopień 3 ciężkie złamanie, zmniejszenie wysokości trzonu kręgu o ponad 40%. Złamania oceniano centralnie, niezależnie przez 2 radiologów, w razie niezgodności korzystano z oceny 3 radiologa.</p> <p>Nowe złamanie zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej 1 stopniowego wzrostu złamania kręgu względem stopnia (krąg prawidłowy) w odcinku kręgosłupa T4-L4 w oparciu o półilościową metodę oceny złamań opartą o radiogramy boczne kręgosłupa opisane wg klasyfikacji Genant (ang. <i>Genant Semiquantative Scoring Method</i>). W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których ocenę radiogramów przeprowadzono wyjściowo oraz co najmniej jednokrotnie podczas trwania badania. W przypadku utraty danych dotyczących oceny radiograficznej przeprowadzonej po rozpoczęciu badania (ang. <i>missing data</i>), zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji. Dodatkowo, w ramach analizy <i>post hoc</i> dla ocenianego punktu końcowego, uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji oraz zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, uwzględniającej cechy demograficzne oraz kliniczne pacjentów (wiek, długość okresu po menopauzie, wskaźnik masy ciała, liczbę oraz ciężkość złamań kręgow, wskaźnik T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej).</p> <p>Punkt końcowy analizowano z zastosowaniem 2 metod statystycznej agregacji danych: wielokrotna imputacja oraz metoda LOCF.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)
<p>Złamania kliniczne</p>	<p>W badaniu ARCH analizowano złamania istotne klinicznie zdefiniowane jako złamania obejmujące wszystkie złamania objawowe, w tym złamania pozakręgowe oraz złamania kręgu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)

<p>Nowe złamania lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań</p>	<p>W badaniu ARCH analizowano częstość występowania nowych złamań kręgow oraz pogorszenie w zakresie występujących złamań zdefiniowane jako wzrost o co najmniej jeden stopień wg skali półilościowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)
<p>Złamania pozakręgow</p>	<p>W przypadku istotnych klinicznie złamań pozakręgowych radiogramy oceniano centralnie w celu potwierdzenia obecności złamania, jego lokalizacji oraz ilości.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)
<p>Złamania biodra</p>	<p>Częstość występowania złamań biodra.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)
<p>Złamania osteoporotyczne</p>	<p>Częstość występowania złamań osteoporotycznych ogółem, jak również z wyszczególnieniem dużych złamań osteoporotycznych (ang. <i>major osteoporotic fracture</i>).</p> <p>Złamania osteoporotyczne obejmują wszelkie złamania osteoporotyczne pozakręgow, które nie są związane z ciężkim urazem lub złamaniami patologicznymi oraz nowe lub pogarszające się złamania kręgow, niezależnie od ciężkości urazu lub złamań patologicznych;</p> <p>Duże złamania osteoporotyczne obejmują złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej, które nie są związane z patologicznym złamaniem niezależnie od ciężkości urazu oraz kliniczne złamania kręgow.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik ryzyka (95%CI) ▪ Względne zmniejszenie ryzyka (95%CI) ▪ Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)
<p>Gęstość mineralna kości (BMD)</p>	<p>Różnicę średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości podczas 12., 24., oraz 36 miesięcy leczenia względem wartości wyjściowej wśród pacjentek leczonych ROMO (12 miesięcy) lub ROMO→ALN (24 oraz 36 miesięcy), względem osób stosujących wyłącznie terapię alendronianem.</p> <p>Punkt końcowy analizowano z zastosowaniem 2 metod statystycznej agregacji danych: wielokrotna imputacja oraz metoda LOCF.</p>	<p>Różnica średnich % zmian (95% CI)</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Zgony, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania; zdarzenia niepożądane podczas leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz immunogenność.</p>	<p>n (%) OR (95% CI)</p>

Beta-CTX – marker resorpcji kości (C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I, CTx); P1NP – marker kościotworzenia (N-końcowy propeptyd kolagenu typu I, P1NP); IQR – zakres międzykwartylowy; SD – odchylenie standardowe

[^] Charakterystyka wyjściowa pacjentów dotyczy pacjentów poddanych randomizacji do 12 miesięcznego podwójnie zaslepionego okresu badania; ^{^^} Ocena ciężkości złamania przeprowadzona została zgodnie z klasyfikacją *Genant grading scale*; # W ocenie nie uwzględniono patologicznych złamań lub pourazowych złamań biodra; § w ocenie danej cechy uwzględniono dane pozyskane od 266 pacjentów (128 w

grupie ALN i 138 w grupie ROMO). W ocenie biomarkerów uwzględniono dane dla pacjentów, u których niniejszą ocenę przeprowadzono wyjściowo oraz u których wykonano co najmniej jeden pomiar podczas badania.

*Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214?term=nct01631214&draw=2&rank=1>

** Dane dostępne w dokumencie NICE: Romosozumab for treating severe osteoporosis. 4th November 2021

[ID3936]<https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/documents/1>

Tabela 72. Charakterystyka badania STRUCTURE

Badanie	STRUCTURE
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe z 46 ośrodków, pacjenci z ośrodków badawczych w Ameryce Północnej, Ameryce Łacińskiej i Europie
Typ badania	Badanie z randomizacją (RCT), faza 3b, z grupami równoległymi, prowadzone bez zaślepienia próby (ang. <i>open label</i>)
Randomizacja	W ciągu 35 dni od screeningu, kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) w sposób otwarty do grupy romosozumabu (ROMO) lub teriparatydu (TRPD), stosowanych przez 12-miesięczny okres leczenia. Randomizacja została przeprowadzona za pośrednictwem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej zgodnie z wygenerowanym komputerowo harmonogramem przygotowanym przez sponsora przed rozpoczęciem badania.
Zaślepienie	Badanie otwarte Ocena CT odnośnie wytrzymałości biodra – zaślepienie badaczy dotyczące skuteczności byli nieświadomi przydziału pacjentów do poszczególnych grup.
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości terapii ROMO nad TRPD w zakresie głównego punktu końcowego (BMD; DXA) u kobiet z osteoporozą. W oparciu o dane literaturowe założono, iż średnia % zmiana w BMD biodra (DXA) po 12 mies. leczenia względem wartości wyjściowej powinna wynosić 0,8% w grupie ROMO i -1,2% w grupie TRPD. Oszacowano, iż do badania należy włączyć po 200 pacjentek w każdej grupie by w oparciu o test dwustronny z 5% poziomem istotności statystycznej oraz 99% mocą testu wykazać pomiędzy grupami ROMO vs TRPD różnice w zakresie średniej % zmiany BMD i z około 90% mocą testu średnią procentową zmianę względem wartości wyjściowej w obszarze biodra, szyjki kości udowej i lędźwiowego odcinka kręgosłupa (metoda pomiaru DXA), BMD biodra i warstwy korowej kości w oparciu o metodę QCT w 6 i 12 miesiącu leczenia, przy założeniu że roczna utrata pacjentów z badania wyniesie 5%.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: <i>I-rzędowe:</i> procentowa zmiana gęstości mineralnej kości biodra (ang. <i>areal BMD</i>) po 12 miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej (średnia z 6 i 12 miesiąca); <i>II-rzędowe:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Gęstość mineralna kości biodra (DXA); • Gęstość mineralna kości • Gęstość mineralna kości biodra (QTC); • Zawartość minerałów w kości (QTC) • Wytrzymałość biodra; • Złamania ogółem Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosogardzieli, ból stawów, hiperkalcemia, związane z iniekcją, hipokalcemia), ciężkie zdarzenia niepożądane.

Informacja o utracie pacjentów z badania	<p>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania:</p> <p>ROMO, n (%): 20/218 (9,2%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15/218 (6,8%) → wycofanie zgony; - 3/218 (1,4%) → utrata z <i>follow up</i>; - 1/218 (<0,5%) → zgon; - 1/218 (<0,5%) → inne. <p>TRPD, n (%): 18/218 (8,3%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15/218 (6,8%) → wycofanie zgony; - 3/218 (1,4%) → utrata z <i>follow up</i>; - 0/218 (0%) → zgon**. 		
Analiza ITT	W ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana (wyjątek stanowił punkt końcowy utrata pacjentów z badania ogółem).		
Źródła finansowania	Amgen, Astellas, and UCB Pharma		
Inne akronimy badania	NCT01796301		
Publikacje do badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacja: <i>Langdahl 2017</i> wraz z suplementem [Error! Reference source not found.] ▪ Dokument EMA: <i>EMA 2019</i> [11] ▪ Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [10] 		
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety po menopauzie (wiek ≥ 50 do ≤ 90 r.ż w momencie randomizacji); • Przyjmowanie przez co najmniej 3 lata BF w dawce zatwierdzonej do stosowania w osteoporozie oraz alendronian (70 mg tygodniowo) w ciągu roku bezpośrednio poprzedzającym screening; • Obecne złamanie pozakręgowe po ukończeniu 50 r.ż lub złamanie kręgow; • Udokumentowana osteoporoza wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze lub szyjce kości udowej (ocena za pomocą metody DXA) 			
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kości; • Niedobór witaminy D zdefiniowany jako stężenie 25-hydroksywitaminy D < 50 nmol/l; • Inna niż osteoporoza choroba metaboliczna lub kostna, która mogłaby zakłócać interpretację wyników badania; • Obecna hiper lub hipokalcemia^A; • Niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy^A. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parameter	Romosozumab	Teryparatyd	
Liczebność, N	218	218	
Wiek, w latach, średnia (SD)	71,8 (7,4)	71,2 (7,7)	
Rasa, n (%)	Biała	191 (88)	196 (90)
	Inne	23 (11)	18 (8)
	Rasa żółta/alaska	4 (2)	1 (<1)
	Mieszana	0 (0)	1 (<1)
Wcześniejsze złamania pozakręgowe, n (%)	218 (100)	217 (<100)	
Stosowanie doustnych BF w ciągu 3 lat przed screeniowaniem, n (%)	218 (100)	218 (100)	
Czas trwania wcześniejszego stosowania BF, w latach, średnia (SD)	6,2 (2,9)	6,2 (2,9)	
Stosowanie alendronianu w ciągu roku przed skiniowaniem, n (%)	218 (100)	216 (99)	

Stosowanie alendronianu w ciągu 3 lat przed skłiningiem, n (%)	192 (88)	202 (93)	
BMD T-score mierzone w	Biodrze	-2,27 (0,75)	-2,21 (0,72)
	szyjce kości udowej	-2,49 (0,67)	-2,43 (0,66)
	odcinku lędźwiowym kręgosłupa	-2,83 (1,10)	-2,87 (1,04)
Wcześniejsze złamania kręgosłupa, n (%)	218 (100)	217 (<100)	
Mediana stężenia Beta-CTX (IQR), pmol/L, mediana (IQR)	982 (654; 1348)	1012 (732; 1378)	
Mediana stężenia P1NP (IQR), μmol/L, mediana (IQR)	0,33 (0,24; 0,45)	0,33 (0,27; 0,44)	
BMD korowej warstwy kości, QCT (mg/cm ³), średnia (SD)	472,8 (64,3)	475,8 (57,8)	
BMD korowej warstwy kości, QCT (mg/cm ³), średnia (SD)	194,9 (38,9)	194,5 (34,4)	
Charakterystyka interwencji			
	Romosozumab	Teryparatyd	
Dawkowanie	Podawany przy użyciu jednorazowych ampulko-strzykawek, w 3 wstrzyknięciach, po 70 mg raz w miesiącu, łącznie podano 12 dawek	Podawany przy użyciu pena (Forteo, USA; Forsteo, Europe), w dawce 20 μg, raz dziennie	
Sposób podawania leku	Podskórnie	Podskórnie	
Leczenie dodatkowe	W czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/ dziennie). Pacjenci w grupie ROMO ze stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącym pomiędzy 50 nmol/l a 100 nmol/l przy badaniu przesiewowym otrzymywali 50000-60000 IU witaminy D po randomizacji, co było opcjonalnie dla pacjentów z wyższymi stężeniami w badaniu przesiewowym oraz dla pacjentów z grupy TRPD.		
Okres leczenia	12 miesięcy		
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Gęstość mineralna kości biodra (DXA)	Zmierzony za pomocą DXA (Lunar, Madison, WI, USA, lub Hologic, Waltham, MA, USA) po 6 oraz 12 miesiącach, natomiast wynik końcowy podano jako różnicę średnich zmian z pomiaru w 6 i 12 miesiącu badania.	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Różnica średnich % zmian (95% CI)	
Gęstość mineralna kości (DXA)	Zmierzony za pomocą DXA (Lunar, Madison, WI, USA, lub Hologic, Waltham, MA, USA) w całym biodrze, szyjce kości udowej oraz odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4), w punkcie wyjściowym, po 6 oraz 12 miesiącach	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Różnica średnich % zmian (95% CI)	

Gęstość mineralna kości biodra (QTC)	Zmierzony za pomocą ilościowej tomografii komputerowej po 6 oraz 12 miesiącach leczenia. W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane dla biodra łącznie, oraz korowej warstwy kości, jak również kości beleczkowej.	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Różnica średnich % zmian (95% CI)
Zawartość mineralów w kości (BMC)	Punkt końcowy mierzono za pomocą ilościowej tomografii komputerowej po 6 oraz 12 miesiącach leczenia. Wyniki przedstawiono również jako całkowitą procentową zmianę w poszczególnych grupach terapeutycznych podczas całego okresu leczenia. W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane dla biodra łącznie, oraz korowej warstwy kości, jak również kości beleczkowej.	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Różnica średnich % zmian (95% CI)
Wytrzymałość biodra	Wytrzymałość biodra na symulowany upadek boczny został oszacowany za pomocą analizy elementów skończonych, przy użyciu oprogramowania <i>VirtuOst</i> (<i>OV Diagnostics, Berkeley, CA, USA</i>), po 6 oraz 12 miesiącach.	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej Różnica średnich % zmian (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania	n (%) OR (95% CI)
Utrata z badania	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem	n (%) OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (AE), poszczególne AE (w tym: zapalenie nosogardzieli, ból stawów, hiperkalcemia, reakcji związanych z iniekcją, hipokalcemia) oraz ciężkich AE.	n (%) OR (95% CI)

*Nie przedstawiono charakterystyki tego punktu końcowego z uwagi na fakt, iż nie jest on przedmiotem niniejszej analizy.

**Jeden zgon wystąpił 3 dni po zakończeniu badania;

^ Dane dostępne w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov

DXA – badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania X

QTC – ilościowa tomografia komputerowa

BF – bisfosfoniany

Tabela 73. Charakterystyka badania DATA

Badanie	DATA
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Nie oceniano
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe, <i>Massachusetts General Hospital, Boston, MA</i>

Metodyka	Typ badania	Badanie otwarte z randomizacją, RCT
	Randomizacja	<p>Pacjentki zostały zrekrutowane przy użyciu poczty elektronicznej lub skierowania od lekarza. Zostały one losowo przydzielone w stosunku 1:1:1 do otrzymywania 60 mg denosumabu podskórnym co 6 miesięcy (<i>Prolia; Amgen, Inc</i>), 20 µg teryparatydu podskórnym raz na dobę (<i>Forsteo; Eli Lilly, Inc</i>) lub oba leki przez okres 12 miesięcy, a następnie kontynuowały przypisane leczenie przez dodatkowe 12 miesięcy (<i>faza extension</i>), 24 miesiące całkowitej terapii. Przed początkową randomizacją pacjentki stratyfikowano na podstawie wieku (<65 lub ≥65 lat) i wcześniejszego stosowania bisfosfonianów (tak/nie).</p>
	Zaślepienie	Brak, badanie <i>open label</i> , jednakże badacze oceniający punkty końcowe dotyczące skuteczności byli nieświadomi przydziału do grup.
	Hipoteza badawcza	Testowano hipotezę wyższości <i>superiority</i> długotrwałego leczenia skojarzonego denosumabem i teryparatydem nadal monoterapią w BMD stawu biodrowego i kręgosłupa po 12 miesiącach + 12 miesiącach <i>faza extension</i>
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p><i>I-rzędowy:</i> procentowa zmiana obszaru gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p><i>II-rzędowy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana obszaru gęstości mineralnej biodra, szyjki kości udowej i trzonu promieniowego po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej; • zmiana po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej markerów obrotu kostnego (OC, P1NP, CTX)** (<i>Tsai 2013</i>); • Gęstość beleczkową, korową oraz mikroarchitekturę dystalnej kości promieniowej i piszczelowej oceniano po 0, 3, 6 i 12 miesiącach za pomocą HR-pQCT (<i>XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Szwajcaria</i>) (<i>Tsai 2015</i>); • Średnia procentowa różnica w sztywności (<i>stiffness</i>) oraz <i>failure load</i> kości promieniowej i piszczelowej po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej. <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Utrata pacjentów z badania, utrata pacjentów z badania z powodu wystąpienia AE, zdarzenia niepożądane (m.in. hiperkalcemia, stężenie wapnia >10,8 mg/dl), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane (m.in. zapalenie pęcherzyka żółciowego</p>

	wymagającego cholecystektomii, zapalenie uchyłków wymagającego kolektomii esicy).	
Informacja o utracie pacjentów z badania	<p>Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania:</p> <p>TRPD, n (%): 5/36 (13,9%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2/36 (5,6%) → zdarzenia niepożądane; - 3/36 (8,3%) → wycofanie zgony <p>Po roku: TRPD, n (%): 1/31 (3,2%)</p> <p>DENO, n (%): 1/34 (2,9%) → zdarzenia niepożądane;</p> <p>Po roku: DENO, n (%) (po roku): 0/33 (0%)</p>	
Analiza ITT	Nie, główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji <i>modified intention to treat</i> (mITT), do której zostali włączeni wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych, którzy odbyli co najmniej jedną wizytę.	
Utrata pacjentów z badania	<p>TRPD, n (%): 5/36 (13,9%)</p> <p>DENO, n (%): 1/34 (2,9%)</p>	
Źródła finansowania	Amgen, UCB Pharma	
Inne akronimy badania	NCT00926380	
Publikacje do badania	Leder 2016 [17], Tsai 2013 [18] Leder 2014 [19], Tsai 2015 [20], Tsai 2016 [21], Tsai 2016(1) [22] oraz rekord z www.clinicaltrials.gov dla badania DATA [23]	
Kryteria włączenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 36 miesięcy (lub wykonano zabieg histerektonii, jeśli poziom FSH wynosił >40 U/l); • Pacjentki z wysokim ryzykiem złamania (wynik T BMD wynoszący ≤ -2,0 z co najmniej jednym niezależnym od BMD czynnikiem ryzyka (złamanie po 50 roku życia, złamanie szyjki kości udowej po 50 roku życia, wcześniejsza nadczynność tarczycy, niezdolność do wstania z krzesła z podniesionymi ramionami lub aktualne palenie tytoniu), lub wynik T BMD wynoszący ≤ -1,0 z historią zespołu kruchości (ang. fragility fracture). 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z nadczynnością przytarczyc; • Niedobór witaminy D (poziom w surowicy mniejszy niż 20 ng/ml); • Inna wrodzoną lub nabytą chorobę kości; • Nowotwór (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry); • Historia radioterapii jonizującej; • Choroba sercowo-płucna, choroba wątroby lub nerek; • Poważna chorobę psychiczną lub nadmierne spożywanie alkoholu; • Przyjmowanie pozajelitowo bisfosfonianów, teryparatydu lub ranelinianu strontu. • Przyjmowanie glikokortykoidów lub doustnych bisfosfonianów w ciągu 6 miesięcy od włączenia; • Przyjmowanie estrogeny, selektywnego modulatora receptora estrogenowego lub kalcytoninę w ciągu 3 miesięcy od włączenia. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*		
Cecha	Tryparatyd	Denosumab

Liczebność, N	31	33	
Wiek, średnia (SD), lata	65,5 (7,9)	66,3 (8,3)	
Rasa, n (%)	Biała		
	31 (100)	30 (91)	
Wcześniejsze złamania, n (%)	16 (52)	12 (36)	
Stosowanie doustnych BF, n (%)	13 (42)	12 (36)	
Czas trwania wcześniejszego stosowania BFs, w miesiącach, średnia (SD)	40 (25)	43 (27)	
25-hydroksywitamina D, ng/ml, średnia (SD)	31,2 (8,5)	35,3 (10,5)	
BMD T-score mierzone w, g/cm ²	tylno-przednim (ang. <i>posterior-anterior</i> , PA) odcinku kręgosłupa lędźwiowego	-2,0 (1,0)	-1,6 (0,8)
	szyjki kości udowej	-1,9 (0,5)	-1,9 (0,8)
	Biodra	-1,5 (0,6)	-1,5 (0,8)
	Kość promieniowa (pomiar na długości 1/3 trzonu, strona dystalna)	-1,4 (1,1)	-1,5 (1,4)
Charakterystyka interwencji			
	Teryparatyd	Denosumab	
Dawkowanie	20 µg teryparatydu na dobę (Forteo; Eli Lilly, Inc)	60 mg denosumabu co 6 miesięcy (Prolia; Amgen, Inc)	
Sposób podawania leku	Podskórnie	Podskórnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjentki otrzymywały węglan wapnia i suplementację witaminą D, jeśli było to konieczne, aby osiągnąć całkowite dzienne spożycie 1200 mg wapnia i utrzymać poziom 25-hydroksywitaminy D w surowicy co najmniej 20 ng/ml.		
Okres leczenia	12 miesięcy + 12 miesięcy (faza extension)		
Okres obserwacji	12 miesięcy + 12 miesięcy (faza extension)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Obszar gęstości mineralnej kości (ang. <i>areal BMD</i>)	Zmierzony za pomocą DXA (QDR 4500A Hologic) w tylnoprzodnym (ang. <i>posterior-anterior</i> , PA) odcinku kręgosłupa lędźwiowego, szyjce kości udowej, biodrze oraz w trzonie dystalnej 1/3 kości promieniowej przez okres 24 miesięcy. Pomiary poszczególnych pacjentek wykonano na tym samym densytometrze.	Procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	

HR-pQCT	Gęstość beczkową, korową oraz mikroarchitekturę dystalnej kości promieniowej i piszczelowej oceniano po 0, 3, 6 i 12 miesiącach za pomocą HR-pQCT (<i>XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Szwajcaria</i>). Za pomocą rozszerzonej analizy korowej oceniono gęstość mineralną tkanki korowej (Ct.TMD, mgHA /cm ³) i porowatość korową (Ct.Po, %) wyjściowo oraz w 12 miesiącu. Ct.TMD jest gęstością kości korowej z wyłączeniem kanałów i porów Haversa. Porowatość korowa to objętość rozwiązanych kanałów Haversa i wewnątrzkorowej przestrzeni porów znormalizowana przez sumę ich objętości plus objętość tkanki stałej kory. Oceniono również średnią procentową różnicę w sztywności (<i>stiffness</i>) oraz <i>failure load</i> po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej.	Średnia procentowa (%) zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, wartość p
Przerwanie leczenia/ udziału w badaniu	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych etc.	n (%)
Bezpieczeństwo	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie AE (w tym: hiperkalcemia, stężenie wapnia >10,8 mg/dl), utratę pacjentów z badania z powodu wystąpienia AE, poważnych AE (m.in. zapalenie pęcherzyka żółciowego wymagającego cholecystektomii, zapalenie uchyłków wymagające kolektomii esicy), utraty pacjentów z badania. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione przez badaczy oraz niezależną radę monitorującą bezpieczeństwo.	n (%)

* Nie przedstawiono danych kohorty pacjentów leczonych zarówno denosumabem jak i teryparatydem, z uwagi na fakt, iż nie jest ona przedmiotem niniejszej analizy; ** Nie przedstawiono charakterystyki tego punktu końcowego z uwagi na fakt, iż nie jest on przedmiotem niniejszej analizy.

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

11.5.1. Ocena jakości badań RCT według *Cochrane Colaboration*

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [3]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego: ARCH zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem <i>Interactive Response Technology</i> (IRT). Randomizacja blokowa. Nie zastosowano stratyfikacji ze względu na nasilenie choroby/wiek chorego*.
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie*.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: double-blind (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników badania jest niskie, biorąc pod uwagę iż w badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania (ang. <i>double dummy</i>).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia błędu detekcji.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *STRUCTURE* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Randomizacja komputerowa, przeprowadzona centralnie przy zastosowaniu systemu IVRS.
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)	Opis metodologii badania wskazuje, iż zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (<i>open label</i>), co sugeruje wystąpienie wysokiego ryzyka błędu.
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Brak zaślepienia- wysokie ryzyko błędu detekcji, niemniej jednak osoby oceniające punkty końcowe nie posiadali wiedzy odnośnie przydzielenia pacjentów do danej grupy.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego: *DATA* zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie z użyciem <i>Interactive Response Technology</i> (IRT). Randomizacja blokowa. Nie zastosowano stratyfikacji ze względu na nasilenie choroby/wiek chorego*.
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Randomizacja przeprowadzona centralnie*.
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów: double-blind (pacjenci i personel medyczny nie posiadali wiedzy, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia uczestników

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
			badania jest niskie, biorąc pod uwagę iż w badaniu zastosowano technikę podwójnego maskowania (ang. double dummy).
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)	Brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia błędu detekcji.
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

11.5.2. Ocena jakości badań w skali AMSTAR-2

Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (Ayers 2023, Huang 2023, Albert 2021, Shen 2022, Willems 2022)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Ayers 2023	Huang 2023	Albert 2021	Shen 2022	Seeto 2023	Willems 2022
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	TAK	NIE	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK

11.6. Formularze ekstrakcji danych

11.6.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizy (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

11.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

11.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

11.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

11.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

11.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
				średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	

12. PIŚMIENNICTWO

12.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 1 z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
7. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
8. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
9. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50 (6).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) EVENITY®

12.2. Przeglądy systematyczne

1. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 Feb;176(2):182-195. doi: 10.7326/M22-0684. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592455
2. Huang W, Nagao M, Yonemoto N, Guo S, Tanigawa T, Nishizaki Y. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023 Jan 26. doi: 10.1002/pds.5594. Epub ahead of print. PMID: 36703260.
3. Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. *Endocr Pract.* 2021 Nov;27(11):1082-1092. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.015. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34252583.
4. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther.* 2022 Jan;44(1):81-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.015. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35058055.

5. Shen J, Ke Z, Dong S, Lv M, Yuan Y, Song L, Wu K, Xu K, Hu Y. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2022 Apr 17;28:e935491. doi: 10.12659/MSM.935491. PMID: 35430576; PMCID: PMC9022483.
6. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, Varthya SB. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Jan;33(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432115; PMCID: PMC9003152.
7. Poutogiidou F, Samoladas E, Raikos N, Kouvelas D. Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Densitom.* 2022 Jul-Sep;25(3):401-415. doi: 10.1016/j.jocd.2021.11.005. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34920938.
8. Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, Ma X. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. *Orthop Surg.* 2021 Oct;13(7):1941-1950. doi: 10.1111/os.13136. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34643048; PMCID: PMC8528978.

Badanie ARCH

9. Saag KG, Petersen J, Brandt ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
10. Wyniki dla badania *Saag 2017* zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 03.03.2023 r): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214?term=nct01631214&draw=2&rank=1>.

Dodatkowe źródła

11. Dokument EMA: Assessment report EVENITY®. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Dokument FDA: *Romosozumab for treating severe osteoporosis [ID3936]*. 4th November 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/documents/1>

12.4. Badania uwzględnione pod kątem porównania pośredniego

Badanie STRUCTURE

13. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hylidstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755782.
14. Wyniki dla badania *Langdahl 2017* zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 03.03.2023 r): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796301?term=NCT01796301&draw=2&rank=1>

Dodatkowe źródła

15. Dokument EMA: Assessment report EVENITY®. International non-proprietary name: romosozumab. 17 October 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Dokument FDA: *Romosozumab for treating severe osteoporosis [ID3936]*. 4th November 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/documents/1>

Badanie DATA

17. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein AV, Wallace PM, Burnett-Bowie SA. Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom.* 2016 Jul-Sep;19(3):346-51. doi: 10.1016/j.jocd.2016.01.004. Epub 2016 Feb 15.

18. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*. 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15.
19. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440. Epub 2014 Feb 11.
20. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRPOCT Study. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):39-45. doi: 10.1002/jbmr.2315.
21. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRPOCT study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2023-30. doi: 10.1210/jc.2016-1160. Epub 2016 Mar 10.
22. Tsai JN, Burnett-Bowie SM, Lee H, Leder BZ. Relationship between bone turnover and density with teriparatide, denosumab or both in women in the DATA study. *Bone*. 2017 Feb;95:20-25. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.009. Epub 2016 Nov 11.
23. Effects of Teriparatide or Denosumab on Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753856>.

12.5. Badania uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej EVENITY®

24. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020 Nov;140:115574. doi: 10.1016/j.bone.2020.115574.
25. Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2021 Oct;88(5):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219.
26. Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Miyama A, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Noguchi T, Takami K, Goshima A, Miura T, Fukuda Y, Kurihara T, Okada S, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Aug;33(8):1807-1813. doi: 10.1007/s00198-022-06386-y. Epub 2022 Apr 1.
27. Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, Saito M, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. *Bone Rep*. 2021 Apr 16;14:101068. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101068.
28. Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Effects of romosozumab with and without active vitamin D analog supplementation for postmenopausal osteoporosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Apr;48:267-274. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.002. Epub 2022 Feb 15.
29. Jeong C, Kim J, Lim Y, Ha J, Kang M, Baek KH. Effect of Romosozumab on Trabecular Bone Score Compared to Anti-Resorptive Agents in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2021 Nov;28(4):317-323. doi: 10.11005/jbm.2021.28.4.317. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34905678; PMCID: PMC8671022.
30. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11801. doi: 10.1038/s41598-021-91248-6. PMID: 34083636; PMCID: PMC8175428.
31. Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N. Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients. *J Bone Miner Metab*. 2021 Sep;39(5):868-875. doi: 10.1007/s00774-021-01226-1. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33847831; PMCID: PMC8042469.
32. Kashii M, Kamatani T, Nagayama Y, Miyama A, Tsuboi H, Ebina K. Baseline serum PINP level is associated with the increase in hip bone mineral density seen with Romosozumab treatment in previously untreated women with

- osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023 Mar;34(3):563-572. doi: 10.1007/s00198-022-06642-1. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36585509.
33. Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Suzuki T, Fujiwara Y, Kanamori N, Makuuchi M, Honda H. One-Year Romosozumab Treatment Followed by One-Year Denosumab Treatment for Osteoporosis in Patients on Hemodialysis: An Observational Study. *Calcif Tissue Int.* 2023 Jan;112(1):34-44. doi: 10.1007/s00223-022-01031-6. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36287217.


12.6. Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa EVENITY®

34. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
35. ChPL Evenity® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_pl.pdf [stan na 03.03.2023 r]
36. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
37. <http://www.ema.europa.eu> [stan na 03.03.2023 r]
38. <http://www.fda.gov> [stan na 03.03.2023 r].
39. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 03.03.2023 r].
40. <https://www.who-umc.org> [stan na 03.03.2023 r].
41. Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med.* 2021 Apr 13;10(8):1660. doi: 10.3390/jcm10081660. PMID: 33924496; PMCID: PMC8070537.
42. Miyauchi A, Hamaya E, Nishi K, Tolman C, Shimauchi J. Efficacy and safety of romosozumab among Japanese postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 2022 Jul;40(4):677-687. doi: 10.1007/s00774-022-01332-8. Epub 2022 May 31. PMID: 35639174.
43. Chen Z, Li M, Li S, Li Y, Wu J, Qiu K, Yu X, Huang L, Chen G. A pharmacovigilance analysis of FDA adverse event reporting system events for romosozumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Oct 5:1-4. doi: 10.1080/14740338.2023.2130891. Epub ahead of print. PMID: 36178002.
44. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, Langdahl BL, Miyauchi A, Oates M, Reid IR, Santiago NR, Vanderkelen M, Wang Z, Yu Z. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2022 Aug;37(8):1437-1445. doi: 10.1002/jbmr.4563. Epub 2022 May 20. PMID: 35466448; PMCID: PMC9544335.
45. Mitsuboshi S, Kaseda R, Narita I. Association Between Antiosteoporotic Drugs and Risk of Acute Kidney Injury: A Cross-Sectional Study Using Disproportional Analysis and a Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol.* 2022 Nov;62(11):1419-1425. doi: 10.1002/jcph.2091. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35665942.
46. Kotake K, Mitsuboshi S, Omori Y, Kawakami Y, Kawakami Y. Evaluation of Risk of Cardiac or Cerebrovascular Events in Romosozumab Users Focusing on Comorbidities: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *J Pharm Technol.* 2023 Feb;39(1):23-28. doi: 10.1177/87551225221144960. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36755759; PMCID: PMC9899965.
47. Seeto AH, Tadrous M, Gebre AK, Lewis JR, Fink HA, Ebeling PR, Rodríguez AJ. Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Bone.* 2023 Feb;167:116610. doi: 10.1016/j.bone.2022.116610. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36372197.

12.7. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków

48. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

49. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

- 
52. Górczewska, B., & Jakubowska-Pietkiewicz, E. Predyktory jakości życia u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.
 53. Czerwiński, E., & Berwecka, M. (2020). Osteoporoza-zapomniana choroba milionów złamań. *Lekarz POZ*, 6(3).
 54. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) EVENITY®
 55. Projekt programu lekowego „LECZENIE KOBIET Z CIĘŻKĄ OSTEOPOROZĄ POMENOPAUZALNĄ ZE ZŁAMANIEM (ICD-10: M80.0).

12.8. Publikacje wykluczone

12.8.1. Romosozumab

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbinì CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143. (nieadekwatna populacja/komparator)
2. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L, Horlait S. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1;103(9):3183-3193. doi: 10.1210/clinem.2017-02163. PMID: 29931216. (nieadekwatna populacja - mężczyźni)
3. Baek KH, Chung YS, Koh JM, Kim UJ, Kim KM, Min YK, Park KD, Dinavahi R, Maddox J, Yang W, Kim S, Lee SJ, Cho H, Lim SK. Romosozumab in Postmenopausal Korean Women with Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Feb;36(1):60-69. doi: 10.3803/EnM.2020.848. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33677928; PMCID: PMC7937846. (nieadekwatna populacja/nieadekwatny komparator)
4. Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, Libanati C, Maddox J, Fan M, Chen L, Grauer A. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. *Bone*. 2017 Oct;103:209-215. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.005. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28687496. (nieadekwatna populacja/nieadekwatny komparator)
5. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24382002. (nieadekwatna populacja - osteopenia)
6. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, Goemaere S, Fuerst T, Yang YC, Grauer A, Libanati C. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res*. 2017 Jan;32(1):181-187. doi: 10.1002/jbmr.2932. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27487526. (nieadekwatna populacja - osteopenia)
7. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, Brown JP, Langdahl BL, Yan C, Grauer A, Libanati C. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res*. 2017 Sep;32(9):1956-1962. doi: 10.1002/jbmr.3176. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28543940. (nieadekwatna populacja - osteopenia)
8. Poole KE, Treece GM, Pearson RA, Gee AH, Bolognese MA, Brown JP, Goemaere S, Grauer A, Hanley DA, Mautalen C, Recknor C, Yang YC, Rojeski M, Libanati C, Whitmarsh T. Romosozumab Enhances Vertebral Bone Structure in Women With Low Bone Density. *J Bone Miner Res*. 2022 Feb;37(2):256-264. doi: 10.1002/jbmr.4465. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34738660; PMCID: PMC9299688. (nieadekwatna populacja - osteopenia)

9. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Effects of romosozumab or denosumab treatment on the bone mineral density and disease activity for 6 months in patients with rheumatoid arthritis with severe osteoporosis: An open-label, randomized, pilot study. *Osteoporos Sarcopenia*. 2021 Sep;7(3):110-114. doi: 10.1016/j.afos.2021.08.001 Epub 2021 Aug 27. PMID: 34632114; PMCID: PMC8486617. (nieadekwatna populacja – wtórna osteoporoza)
10. Hsu CP, Maddox J, Block G, Bartley Y, Yu Z. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Romosozumab. *J Clin Pharmacol*. 2022 Sep;62(9):1132-1141. doi: 10.1002/jcph.2050. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35304747; PMCID: PMC9542825. (nieadekwatna populacja – zdrowi ochotnicy)
11. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, Jang G. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;54(2):168-78. doi: 10.1002/jcph.239. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24272917. (nieadekwatna interwencja)
12. Bhandari M, Schemitsch EH, Karachalios T, Sancheti P, Poolman RW, Caminis J, Daizadeh N, Dent-Acosta RE, Egbuna O, Chines A, Miclau T. Romosozumab in Skeletally Mature Adults with a Fresh Unilateral Tibial Diaphyseal Fracture: A Randomized Phase-2 Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Aug 19;102(16):1416-1426. doi: 10.2106/JBJS.19.01008. PMID: 32358413. (nieadekwatna populacja – chorzy po złamaniach piszczeli)
13. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, Caminis J, Daizadeh N, Dent-Acosta RE, Egbuna O, Chines A, Maddox J, Grauer A, Bhandari M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr 15;102(8):693-702. doi: 10.2106/JBJS.19.00790. PMID: 31977817; PMCID: PMC7508283. (nieadekwatna populacja – chorzy po złamaniach biodra)
14. Langdahl B, Hofbauer LC, Ferrari S, Wang Z, Fahrleitner-Pammer A, Gielen E, Lakatos P, Czerwinski E, Gimeno EJ, Timoshanko J, Oates M, Libanati C. Romosozumab efficacy and safety in European patients enrolled in the FRAME trial. *Osteoporos Int*. 2022 Dec;33(12):2527-2536. doi: 10.1007/s00198-022-06544-2. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36173415; PMCID: PMC9652294. (nieadekwatny typ badania – analiza post hoc)
15. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):419-428. doi: 10.1002/jbmr.3622. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508316. (nieadekwatny typ badania – extension)
16. Inage K, Orita S, Eguchi Y, Shiga Y, Koda M, Aoki Y, Kotani T, Akazawa T, Furuya T, Nakamura J, Takahashi H, Suzuki-Narita M, Maki S, Hagiwara S, Inoue M, Norimoto M, Kinoshita H, Sato T, Sato M, Enomoto K, Takaoka H, Mizuki N, Hozumi T, Tsuchiya R, Kim G, Otagiri T, Mukaihata T, Hishiya T, Ohtori S. Time-Course Changes in Bone Metabolism Markers and Density in Patients with Osteoporosis Treated with Romosozumab: A Multicenter Retrospective Study. *Yonsei Med J*. 2021 Sep;62(9):829-835. doi: 10.3349/ymj.2021.62.9.829. PMID: 34427069; PMCID: PMC8382732. (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
17. Inose H, Ariga A, Motoyoshi T, Fukushima K, Tomizawa S, Kato T, Takahashi K, Yoshii T, Okawa A. The Real-World Effect of 12 Months of Romosozumab Treatment on Patients With Osteoporosis With a High Risk of Fracture and Factors Predicting the Rate of Bone Mass Increase: A Multicenter Retrospective Study. *JBMR Plus*. 2022 Jun 5;6(7):e10637. doi: 10.1002/jbmr.4.10637. PMID: 35866147; PMCID: PMC9289984. (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
18. Tominaga A, Wada K, Okazaki K, Nishi H, Terayama Y, Kodama Y, Kato Y. Effect of the duration of previous osteoporosis treatment on the effect of romosozumab treatment. *Osteoporos Int*. 2022 Jun;33(6):1265-1273. doi: 10.1007/s00198-021-06261-2. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35059774. (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
19. Tominaga A, Wada K, Kato Y, Nishi H, Terayama Y, Okazaki K. Early clinical effects, safety, and appropriate selection of bone markers in romosozumab treatment for osteoporosis patients: a 6-month study. *Osteoporos Int*. 2021 Apr;32(4):653-661. doi: 10.1007/s00198-020-05639-y. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32979066. (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
20. Tominaga A, Wada K, Okazaki K, Nishi H, Terayama Y, Kato Y. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study. *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1999-2009. doi: 10.1007/s00198-021-05925-3. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770201; PMCID: PMC7996128. (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
21. Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med*. 2021 Apr 13;10(8):1660. doi: 10.3390/jcm10081660. PMID: 33924496; PMCID: PMC8070537. (nieadekwatny typ badania)
22. Miyauchi A, Hamaya E, Nishi K, Tolman C, Shimauchi J. Efficacy and safety of romosozumab among Japanese postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*.

- 2022 Jul;40(4):677-687. doi: 10.1007/s00774-022-01332-8. Epub 2022 May 31. PMID: 35639174. (nieadekwatny typ badania)
23. Chen Z, Li M, Li S, Li Y, Wu J, Qiu K, Yu X, Huang L, Chen G. A pharmacovigilance analysis of FDA adverse event reporting system events for romosozumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2022 Oct 5;1-4. doi: 10.1080/14740338.2023.2130891. Epub ahead of print. PMID: 36178002. (nieadekwatny typ badania)
24. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, Langdahl BL, Miyauchi A, Oates M, Reid IR, Santiago NR, Vanderkelen M, Wang Z, Yu Z. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2022 Aug;37(8):1437-1445. doi: 10.1002/jbmr.4563. Epub 2022 May 20. PMID: 35466448; PMCID: PMC9544335. (nieadekwatny typ badania - badanie obserwacyjne)
25. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 Feb;176(2):182-195. doi: 10.7326/M22-0684. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592455. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
26. Huang W, Nagao M, Yonemoto N, Guo S, Tanigawa T, Nishizaki Y. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023 Jan 26. doi: 10.1002/pds.5594. Epub ahead of print. PMID: 36703260. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
27. Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. *Endocr Pract.* 2021 Nov;27(11):1082-1092. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.015. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34252583. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
28. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther.* 2022 Jan;44(1):81-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.015. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35058055. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
29. Shen J, Ke Z, Dong S, Lv M, Yuan Y, Song L, Wu K, Xu K, Hu Y. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2022 Apr 17;28:e935491. doi: 10.12659/MSM.935491. PMID: 35430576; PMCID: PMC9022483. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
30. Seeto AH, Tadrous M, Gebre AK, Lewis JR, Fink HA, Ebeling PR, Rodriguez AJ. Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Bone.* 2023 Feb;167:116610. doi: 10.1016/j.bone.2022.116610. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36372197. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
31. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, Varthya SB. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Jan;33(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432115; PMCID: PMC9003152. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
32. Poutoglidou F, Samoladas E, Raikos N, Kouvelas D. Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Densitom.* 2022 Jul-Sep;25(3):401-415. doi: 10.1016/j.jocd.2021.11.005. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34920938. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
33. Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, Ma X. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. *Orthop Surg.* 2021 Oct;13(7):1941-1950. doi: 10.1111/os.13136. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34643048; PMCID: PMC8528978. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
34. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, Almasri J, Farah W, Sarigianni M, Muthusamy K, Al Nofal A, Haydour Q, Wang Z, Murad MH. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1494. PMID: 30907957. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)
35. Ding LL, Wen F, Wang H, Wang DH, Liu Q, Mo YX, Tan X, Qiu M, Hu JX. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int.* 2020 May;31(5):961-971. doi: 10.1007/s00198-019-05183-4. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32002571. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)

36. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
37. Hernandez AV, Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P, Herrera A. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2019 Nov;129:12-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.08.003. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31547908. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
38. Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 31;20(1):399. doi: 10.1186/s12891-019-2769-8. PMID: 31472671; PMCID: PMC6717630. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
39. Kaveh S, Hosseini Fard H, Ghadimi N, Vojdani M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3261-3276. doi: 10.1007/s10067-020-04948-1. Epub 2020 May 8. PMID: 32385757. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
40. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, Wu J. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):189-195. doi: 10.1080/13697137.2018.1433655. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29424257. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
41. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115121. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678488. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
42. Mariscal G, Nuñez JH, Bhatia S, Barrios C, Domenech-Fernández P. Safety of Romosozumab in Osteoporotic Men and Postmenopausal Women: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2020 Apr;39(2):29-36. doi: 10.1089/mab.2019.0049. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32195618. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
43. Möckel L, Bartneck M, Möckel C. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Osteoporos Sarcopenia*. 2020 Mar;6(1):20-26. doi: 10.1016/j.afos.2020.02.003. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32226829; PMCID: PMC7093685. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
44. Reginster J-, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019 Jul;30(7):1465-1473. doi: 10.1007/s00198-019-04947-2. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30953114; PMCID: PMC6614166. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
45. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115081. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626995. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
46. Tan X, Wen F, Yang W, Xie JY, Ding LL, Mo YX. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause*. 2019 Aug;26(8):929-939. doi: 10.1097/GME.0000000000001321. PMID: 31021904. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
47. Wen F, Du H, Ding L, Hu J, Huang Z, Huang H, Li K, Mo Y, Kuang A. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One*. 2020 Jun 3;15(6):e0234123. doi: 10.1371/journal.pone.0234123. PMID: 32492050; PMCID: PMC7269244. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
48. Wu CH, Hung WC, Chang IL, Tsai TT, Chang YF, McCloskey EV, Watts NB, McClung MR, Huang CF, Chen CH, Wu KL, Tsai KS, Chan DC, Chen JF, Tu ST, Hwang JS, Xia W, Matsumoto T, Chung YS, Cooper C, Kanis JA, Yang RS, Chan WP. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. *Bone Rep*. 2020 Oct 27;13:100729. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100729. PMID: 33195764; PMCID: PMC7645632. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
49. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of

- romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020 Nov;140:115574. doi: 10.1016/j.bone.2020.115574. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
50. Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2021 Oct;88(5):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
51. Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Miyama A, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Noguchi T, Takami K, Goshima A, Miura T, Fukuda Y, Kurihara T, Okada S, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Aug;33(8):1807-1813. doi: 10.1007/s00198-022-06386-y. Epub 2022 Apr 1. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
52. Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, Saito M, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. *Bone Rep*. 2021 Apr 16;14:101068. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101068. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
53. Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Effects of romosozumab with and without active vitamin D analog supplementation for postmenopausal osteoporosis. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Apr;48:267-274. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.002. Epub 2022 Feb 15. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
54. Jeong C, Kim J, Lim Y, Ha J, Kang M, Baek KH. Effect of Romosozumab on Trabecular Bone Score Compared to Anti-Resorptive Agents in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2021 Nov;28(4):317-323. doi: 10.11005/jbm.2021.28.4.317. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34905678; PMCID: PMC8671022. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
55. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11801. doi: 10.1038/s41598-021-91248-6. PMID: 34083636; PMCID: PMC8175428. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
56. Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N. Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients. *J Bone Miner Metab*. 2021 Sep;39(5):868-875. doi: 10.1007/s00774-021-01226-1. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33847831; PMCID: PMC8042469. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
57. Kashii M, Kamatani T, Nagayama Y, Miyama A, Tsuboi H, Ebina K. Baseline serum PINP level is associated with the increase in hip bone mineral density seen with Romosozumab treatment in previously untreated women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2023 Mar;34(3):563-572. doi: 10.1007/s00198-022-06642-1. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36585509. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
58. Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Suzuki T, Fujiwara Y, Kanamori N, Makuuchi M, Honda H. One-Year Romosozumab Treatment Followed by One-Year Denosumab Treatment for Osteoporosis in Patients on Hemodialysis: An Observational Study. *Calcif Tissue Int*. 2023 Jan;112(1):34-44. doi: 10.1007/s00223-022-01031-6. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36287217. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
59. Mitsuboshi S, Kaseda R, Narita I. Association Between Antiosteoporotic Drugs and Risk of Acute Kidney Injury: A Cross-Sectional Study Using Disproportional Analysis and a Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol*. 2022 Nov;62(11):1419-1425. doi: 10.1002/jcph.2091. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35665942. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)
60. Kotake K, Mitsuboshi S, Omori Y, Kawakami Y, Kawakami Y. Evaluation of Risk of Cardiac or Cerebrovascular Events in Romosozumab Users Focusing on Comorbidities: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *J Pharm Technol*. 2023 Feb;39(1):23-28. doi: 10.1177/87551225221144960. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36755759; PMCID: PMC9899965. (nieadekwatny typ badania – badanie obserwacyjne)

12.8.2. Denosumab

61. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Recknor CP, Lewiecki EM, Miller PD, Rao SD, Kendler DL, Lindsay R, Krege JH, Alam J, Taylor KA, Janos B, Ruff VA. Differential Effects of Teriparatide and Denosumab on Intact PTH and Bone Formation Indices: AVA Osteoporosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1353-63. doi: 10.1210/jc.2015-4181. Epub 2016 Feb 9. (nieadekwatne punkty końcowe – brak oceny ryzyka złamań i BMD)
62. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Recknor CP, Lewiecki EM, Miller PD, Rao SD, Kendler DL, Lindsay R, Krege JH, Alam J, Taylor KA, Melby TE, Ruff VA. Remodeling- and Modeling-Based Bone Formation With Teriparatide Versus Denosumab: A Longitudinal Analysis From Baseline to 3 Months in the AVA Study. *J Bone Miner Res*. 2018

- Feb;33(2):298-306. doi: 10.1002/jbmr.3309. Epub 2017 Nov 15. (nieadekwatne punkty końcowe – brak oceny ryzyka złamań i BMD)
63. Idolazzi L, Rossini M, Viapiana O, Braga V, Fassio A, Benini C, Kunnathully V, Adami S, Gatti D. Teriparatide and denosumab combination therapy and skeletal metabolism. *Osteoporos Int.* 2016 Nov;27(11):3301-3307. doi: 10.1007/s00198-016-3647-y. Epub 2016 Jun 1.. (nieadekwatny komparator – porównanie denosumab vs denosumab + teryparatyd)
 64. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144908; PMCID: PMC4620731. (nieadekwatny komparator – porównanie denosumab vs denosumab + teryparatyd)
 65. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Ikegami S, Murakami K, Uchiyama S, Taguchi A, Kato H. Two-year clinical outcome of denosumab treatment alone and in combination with teriparatide in Japanese treatment-naïve postmenopausal osteoporotic women. *Bone Res.* 2017 Jun 13;5:16055. doi: 10.1038/boneres.2016.55. PMID: 28690911; PMCID: PMC5494185. (nieadekwatny komparator – porównanie denosumab vs denosumab + teryparatyd)
 66. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Efficacy of 4-year denosumab treatment alone or in combination with teriparatide in Japanese postmenopausal osteoporotic women. *Mod Rheumatol.* 2019 Jul;29(4):676-681. doi: 10.1080/14397595.2018.1524997. Epub 2018 Nov 28. (nieadekwatny komparator – porównanie denosumab vs denosumab + teryparatyd)
 67. Tsai JN, Lee H, David NL, Eastell R, Leder BZ. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Oct;7(10):767-775. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30255-4. Epub 2019 Aug 22. (nieadekwatny komparator – porównanie denosumab vs denosumab + teryparatyd)
 68. Tsai JN, Jiang LA, Lee H, Hans D, Leder BZ. Effects of Teriparatide, Denosumab, or Both on Spine Trabecular Microarchitecture in DATA-Switch: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom.* 2017 Oct-Dec;20(4):507-512. doi: 10.1016/j.jocd.2017.05.007. Epub 2017 Jun 16. (nieadekwatny schemat badania – denosumab/ teryparatyd vs teryparatyd/denosumab)
 69. Sun Y, Li Y, Li J, Xie X, Gu F, Sui Z, Zhang K, Yu T. Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022 May 24;13:888208. doi: 10.3389/fphar.2022.888208. (nieadekwatny typ badania - przegląd systematyczny)

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna.....	17
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna - komparator	18
Tabela 3. Badanie dla romosozumabu zidentyfikowane na stronach rejestrów publikujących badania trwające	23
Tabela 4. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych	28
Tabela 5. Nowe złamania kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9, 13].....	43
Tabela 6. Złamania kliniczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9, 13].....	45
Tabela 7. Złamania kliniczne kręgow: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9].....	47
Tabela 8. Nowe złamania lub ≥1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN [9, 13]	47
Tabela 9. Złamania pozakregowe oraz duże złamania pozakregowe: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9, 13].....	48
Tabela 10. Lokalizacja złamań innych niż złamanie kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [13]	50
Tabela 11. Złamania biodra: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	51
Tabela 12. Złamania osteoporotyczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9]	52
Tabela 13. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości względem wartości wyjściowej: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9].....	54
Tabela 14. Zgony: ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	56
Tabela 15. Utrata z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	57
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	57
Tabela 17. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	58
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	58
Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN →ALN (ARCH) [9]	59
Tabela 20. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	59
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: ROMO vs ALN oraz ROMO→ALN vs ALN→ALN (ARCH) [9]	61
Tabela 22. Immunogenność: ROMO v (ARCH) [9].....	63
Tabela 35. Ocena heterogeniczności badań ocenianych pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: ROMO vs DENO (STRUCTURE, DATA)	65
Tabela 36. Gęstość mineralna kości (BMD, DXA): ROMO vs DENO 12 miesięcy leczenia	67
Tabela 37. Bezpieczeństwo: ROMO vs DENO dla 12 miesięcy leczenia.....	68
Tabela 38. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Ebina 2021</i> [23].....	71
Tabela 39. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Ebina 2022</i> [24].....	73
Tabela 40. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Kabayakawa 2021</i> [25].....	76
Tabela 41. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Kabayakawa 2022</i> [26].....	79

Tabela 42. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Koshi 2023</i> [30].....	81
Tabela 43. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Saito 2023</i> [31].....	83
Tabela 44. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Jeong 2021</i> [27].....	85
Tabela 45. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Kobayakawa 2022</i> [28].....	88
Tabela 46. Charakterystyka i wyniki publikacji <i>Shimizu 2021</i> [29].....	90
Tabela 47. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu EVENITY® do obrotu w oparciu o ChPL [33].....	92
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przyjmujących romosozumab	95
Tabela 49. Obserwowane zdarzenia niepożądane wśród chorych przyjmujących romosozumab	96
Tabela 50. Iloraz szans wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek oszacowany niezależnie na podstawie danych z dwóch baz FAERS oraz MDV dla romosozumabu	97
Tabela 51. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń sercowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących romosozumab	98
Tabela 52. Charakterystyka pacjentów z badania <i>FRAME</i> oraz <i>ARCH</i>	99
Tabela 53. Występowanie zdarzeń niepożądanych w zależności od wyjściowej wartości eGFR, dane z badania <i>FRAME</i> oraz <i>ARCH</i>	102
Tabela 54. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego <i>Seeto 2023</i>	105
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Ovid MEDLINE(R) ALL</i> (badania pierwotne i wtórne).....	116
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne)	116
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register</i> (badania pierwotne i wtórne)	116
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie <i>www.clinicaltrials.gov</i>	117
Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i>	117
Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline (via Ovid)</i>	117
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid)</i>	118
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase (via Ovid)</i>	119
Tabela 23. Różnica średnich procentowych zmian gęstości mineralnej kości biodra oceniona za pomocą DXA do 12 miesięcy leczenia, względem wartości wyjściowej; ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	124
Tabela 24. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (DXA) po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian pomiędzy grupami względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	125
Tabela 25. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości biodra (qCT) po 6 i 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, w zależności lokalizacji pomiaru: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	127
Tabela 26. Procentowa zmiana zawartości minerałów w kości (QTC) po 6 oraz 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	129
Tabela 27. Całkowita procentowa zmiana zawartości minerałów w kości biodra po 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, w zależności od lokalizacji pomiaru BMC: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	130
Tabela 28. Procentowa zmiana w zakresie wytrzymałości biodra (QTC) po 6 oraz 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	131
Tabela 29. Złamania ogółem: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	132
Tabela 30. Zgony: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11]	133
Tabela 31. Utrata z badania ogółem: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11]	133
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	133
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	134

Tabela 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11]	135
Tabela 63. Gęstość mineralna kości (BMD, DXA): DENO vs TRPD (<i>DATA</i>)	136
Tabela 64. Gęstość mineralna kości (BMD, qCT) DENO vs TRPD (<i>DATA</i>)	137
Tabela 65. Procentowa zmiana w zakresie wytrzymałości kości piszczelowej oraz promieniowej (qTC) po 12 oraz 24 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej, jak również różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: DENO vs TRPD (<i>DATA</i>)	138
Tabela 66. Utrata z badania ogółem- 12 miesięcy: DENO vs TRPD (<i>DATA</i>) [15]	139
Tabela 67. Utrata z badania ogółem – 12 miesięcy: DENO vs TRPD (<i>DATA</i>) [15]	139
Tabela 68. AE ogółem-12 miesięcy: DENO vs TRPD (<i>DATA</i>) [21]	139
Tabela 69. Ciężkie AE-12 miesięcy: DENO vs TRPD (<i>DATA</i>) [21]	140
Tabela 70. Poszczególne AE – 12 miesięcy DENO vs TRPD (<i>DATA</i>)	140
Tabela 63. Charakterystyka badania <i>ARCH</i>	140
Tabela 72. Charakterystyka badania <i>STRUCTURE</i>	146
Tabela 73. Charakterystyka badania <i>DATA</i>	149
Tabela 66. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [3]	153
Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego: <i>ARCH</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	154
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego: <i>STRUCTURE</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	155
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego: <i>DATA</i> zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	155
Tabela 70. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (Ayers 2023, Huang 2023, Albert 2021, Shen 2022, Willems 2022)	156

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Schemat badania <i>ARCH</i> [9].....	42
Wykres 2. Nowe złamania kręgu: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN [9].....	45
Wykres 3. Złamania kliniczne: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN →ALN (<i>ARCH</i>) [9].....	46
Wykres 4. Złamania pozakręgowo: ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (<i>ARCH</i>) [9].....	49
Wykres 5. Różnica średniej procentowej gęstości mineralnej kości, względem wartości wyjściowej ROMO vs ALN i ROMO→ALN vs ALN→ALN (<i>ARCH</i>) [9].....	55
Wykres 9. Średnia % zmiana BMD dla a) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, b) całej kości biodrowej oraz c) szyjki kości udowej oraz po 6 oraz 12 miesiącach trwania leczenia; **P<0,01 and ***P<0,001 względem wartości wyjściowej; †P<0,05, ††P<0,01 oraz †††P<0,001 względem DENO.....	87
Wykres 11. Średnia % zmiana BMD dla a) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, b) szyjki kości udowej oraz c) kości biodrowej po 6 oraz 12 miesiącach trwania leczenia (w podziale na status wcześniejszego leczenia).....	90
Wykres 12. Porównanie procentowej zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra oraz szyjki kości udowej w punkcie wyjściowym oraz po 12 miesiącach trwania terapii w zależności od czynności nerek w badaniu <i>FRAME</i> oraz <i>ARCH</i>	101
Wykres 13. Porównanie częstości występowania nowych złamań kręgu po 12 miesiącach leczenia w zależności od stopnia niewydolności nerek w badaniu <i>FRAME</i> oraz <i>ARCH</i>	101
Wykres 14. Porównanie zmiany czynności nerek względem wartości wyjściowej do 12 miesiąca trwania terapii, w zależności od stopnia niewydolności nerek, dane z badania <i>FRAME</i> oraz <i>ARCH</i>	102
Wykres 15. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z <i>PRISMA</i> – dla interwencji.....	120
Wykres 16. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z <i>PRISMA</i> – dla komparatora.....	121
Wykres 6. Schemat badania <i>STRUCTURE</i> [11].....	123
Wykres 7. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości ocenianej za pomocą metody DXA dla porównania ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	126
Wykres 8. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości ocenianej za pomocą metody qCT: ROMO vs TRPD (<i>STRUCTURE</i>) [11].....	128