AESTIMO

Analiza Kliniczna

Izamby® (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Wersja 1.0
Kraków 2026

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
[redacted]
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę EGIS Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lutego 2026 r.

Spis treści

Wykaz skrótów 7
Streszczenie 9
ANALIZA KLINICZNA 17
1 Cel opracowania 18
2 Metodyka 18
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych 18
2.1.1 Źródła danych pierwotnych 19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych 22
2.1.4 Źródła danych wtórnych 23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 24
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych 24
2.2 Ocena bezpieczeństwa 24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników 25
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych 25
2.5 Analiza statystyczna 25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 28
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 45
5 Denosumab vs bisfosfoniany – badania RCT 50
5.1 Opis metodyki włączonych badań 50
5.2 Charakterystyka włączonej populacji 54
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania 54
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych 56
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 57
5.4 Skuteczność kliniczna 58
5.4.1 Nowe złamania kręgów lub pogorszenie istniejących 60
5.4.2 Nowe złamania kręgów 60
5.4.3 Nowe złamania pozakręgowe 61
5.4.4 Gęstość mineralna kości (BMD) 61
5.4.5 Markery obrotu kostnego (BTM) 62

5.5 Bezpieczeństwo ... 63
5.5.1 Ogólne kategorie AEs ... 64
5.5.2 AEs specjalnego zainteresowania (AESI) ... 65
5.5.3 SAEs specjalnego zainteresowania (SAEs AESI) ... 66
6 Denosumab vs bisfosfoniany – badania RWE ... 68
6.1 Opis metodyki włączonych badań ... 68
6.2 Charakterystyka włączonej populacji ... 71
6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 71
6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 75
6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 78
6.4 Skuteczność praktyczna ... 79
6.4.1 DEN vs ALN ... 79
6.4.1.1 DEN vs ALN – analiza w podgrupach ... 81
6.4.2 DEN vs RIS ... 84
6.4.3 DEN vs ALN i/lub RIS ... 85
7 Denosumab vs bisfosfoniany – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA) ... 86
7.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz ... 88
7.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego ... 88
7.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim ... 91
7.1.3 Zakres analiz ... 93
7.2 Analiza heterogeniczności ... 94
7.2.1 Metodyka ... 94
7.2.2 Populacja ... 100
7.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 100
7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 106
7.2.3 Interwencje ... 109
7.3 Skuteczność kliniczna ... 112
7.3.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów ... 112
7.3.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych ... 115
7.3.3 Ryzyko wystąpienia złamań biodra ... 118
8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego ... 122
9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA ... 130

10 Badania w toku 134
11 Wyniki 137
12 Dyskusja 145
13 Ograniczenia 149
14 Wnioski końcowe 154
15 Załączniki 155
15.1 Analizy wrażliwości - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA) 155
15.1.1 Wariant 1 – uwzględnienie dodatkowych badań w sieci porównania pośredniego 155
15.1.1.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów 156
15.1.1.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych 159
15.1.1.3 Ryzyko wystąpienia złamań biodra 162
15.1.2 Wariant 2 – uwzględnienie dodatkowych badań, w tym porównujących bezpośrednio oceniane interwencje 164
15.1.2.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów 164
15.1.2.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych 167
15.1.3 Wariant 3 – wykluczenie badania *FIT II* z sieci wariantu podstawowego analizy 170
15.1.3.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów 170
15.1.3.2 Ryzyko wystąpienia złamań biodra 173
15.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie 175
15.2.1 Ocena badania *DIRECT* przy użyciu narzędzia ROB2 175
15.2.2 Ocena badania *FREEDOM* przy użyciu narzędzia ROB2 178
15.2.3 Ocena badania *FIT I* przy użyciu narzędzia ROB2 180
15.2.4 Ocena badania *FIT II* przy użyciu narzędzia ROB2 182
15.2.5 Ocena badania *VERT-NA* przy użyciu narzędzia ROB2 184
15.2.6 Ocena badania *VERT-MN* przy użyciu narzędzia ROB2 186
15.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie 189
15.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) 189
15.3.2 Skala Jadad 194
15.3.3 Skala NICE 194
15.3.4 Skala NOS 195
15.3.5 Skala AMSTAR 2 198

15.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 205
15.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 213
15.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 216
15.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 246
15.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 247
15.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend 255
15.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu 257
15.10.1 Badanie DIRECT 257
15.10.2 Badanie FREEDOM 263
15.10.3 Badanie FIT I 265
15.10.4 Badanie FIT II 268
15.10.5 Badanie VERT-NA 271
15.10.6 Badanie VERT-MN 273
15.10.7 *Behanova 2019* 275
15.10.8 *Curtis 2024* 277
15.10.9 *Everts-Graber 2023* 282
15.10.10 *Imai 2023* 284
15.10.11 *Pedersen 2019* 286
15.10.12 *Tai 2023* 288
15.10.13 Podsumowanie badań wykorzystanych w dodatkowych wariantach porównania pośredniego 290
Wkład autorów w opracowanie raportu 296
Spis Tabel 297
Spis Wykresów 303
Piśmiennictwo 305

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
EBM	*Evidence Based Medicine*
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. *Health Related Quality of Life*)
HTA	*Health Technology Assessment*
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Modified Intention To Treat*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. *Not Assessable*, *Not Evaluable*)
ND	Nie dotyczy
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. *National Institutes of Health*)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. *UnTreated*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. *Weighted Mean Difference*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu (produkt leczniczy Izamby) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (**P**, z ang. *population*)**:** dorosłe kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz dorośli mężczyźni z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)
- **Interwencja** (**I**, z ang. *Intervention*): Denosumab s.c. 60 mg co 6 miesięcy
- **Komparatory** (**C**, z ang. *Comparison*):
  - Alendronian p.o. 70 mg/tydzień (lub równoważna 10 mg/dzień)
  - Ryzedronian p.o. 35 mg/tydzień (lub równoważna 5 mg/dzień)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (**O**, z ang. *Outcome*):
  - Złamania kręgów
  - Złamania kliniczne (pozakręgowe i pozostałe wyróżniane, z wyjątkiem złamań kręgów, czaszki, twarzy, żuchwy, śródręcza oraz paliczków palców dłoni i stóp)
  - Duże złamania pozakręgowe (włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebra, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i biodro)
  - Duże złamania osteoporotyczne (włączając kliniczne złamania kręgów, złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej)
  - Śmiertelność
  - Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań** (**S**, z ang. *Study*):
  - Bezpośrednie porównanie denosumabu z bisfosfonianami: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie

pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

– Porównanie pośrednie denosumabu z bisfosfonianami przez wspólny komparator: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 8 przeglądów systematycznych: wszystkie włączone przeglądy systematyczne obejmowały ilościową metaanalizę wyników. W 7 pracach przeprowadzono porównania pośrednie, tylko w jednym przeglądzie poprzestano na klasycznej metaanalizie badań *head-to-head*.

Na 7 przeglądów systematycznych oceniających **złamania kręgów** u chorych na osteoporozę w 5 wykazano istotną redukcję ryzyka tego typu zdarzeń względem ALN i/lub RIS, a w 2 różnice nie były istotne statystycznie. W szczególności, wyniki dwóch przeglądów systematycznych z NMA przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. chorych na osteoporozę, bez względu na płeć i etiologię osteoporozy – *NICE HTA 2020* i *Shen 2022* – zgodnie wskazały, że leczenie denosumabem jest istotnie skuteczniejsze od alendronianu, jak i ryzedronianu w redukowaniu ryzyka złamań kręgów, o około 40% względem każdego wymienionych komparatorów. Porównania przeprowadzone w zakresie **pozostałych kategorii złamań** generalnie nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

DEN vs BIS – badania RCT

Badanie z randomizacją *DIRECT* (NCT00680953) było wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy prowadzoną w Japonii, z podwójnym zaślepieniem, kontrolą placebo i aktywną (niezaślepioną) kontrolą. Badanie miało na celu ocenę skuteczności denosumabu (DEN) w redukcji ryzyka nowych lub pogarszających się złamań kręgów u japońskich kobiet po menopauzie i mężczyzn z osteoporozą, w porównaniu z placebo (PBO). W badaniu obecne były 3 grupy interwencji (przydział w stosunku 2:2:1): denosumab (DEN), placebo (PBO, dopasowane do denosumabu), alendronian (ALN, bez zaślepienia). Badanie było zaprojektowane z wystarczającą mocą do porównania denosumabu z placebo w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Natomiast porównanie denosumabu z alendronianem miało charakter eksploracyjny (analiza *post-hoc*) i nie było pierwotnym celem badania. Celem porównania z alendronianem było

rozważenie klinicznego zastosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy w populacji japońskiej.

Do badania włączano japońskich pacjentów obu płci z osteoporozą – kobiety po menopauzie lub mężczyzn w wieku przynajmniej 50 lat, z obecnymi 1-4 złamaniami kręgów. Zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy, wartość T-score gęstości mineralnej kości musiała być mniejsza niż -1,7 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 w obrębie całego biodra (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%).

Spośród włączonej populacji kobiety stanowiły 95% uczestników, mężczyzn było tylko 5%. Średni wiek pacjentów wynosił w przybliżeniu 70 lat. Większość pacjentów (ponad 60%) miało obecne 1 złamanie kręgu, a ponad 20% chorych miało 2 złamania. Trzy lub więcej złamań kręgów stwierdzono u kilku procent chorych. Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne włączonej populacji były podobne we wszystkich grupach.

Denosumab podawano podskórnie w dawce 60 mg co 6 miesięcy. Z kolei alendronian podawano doustnie w dawce 35 mg co tydzień. Dawka ta jest dwukrotnie mniejsza niż zalecana w Polsce (wg ChPL 70 mg/tygodniowo), jednak jest to dawka dopuszczona i zalecana w Japonii – z tego względu uwzględniono ją w raporcie, z ograniczeniami. Czas trwania leczenia wynosił 24 miesiące. Wszyscy chorzy otrzymywali również codzienną suplementację wapnia (≥ 600 mg dziennie) oraz witaminy D (≥ 400 IU dziennie) przez cały okres badania.

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), osób poddanych randomizacji, z wyjątkiem tych, u których nie stwierdzono osteoporozy w trakcie skryningu, nie otrzymały interwencji, lub dla których nie były dostępne dane dotyczące skuteczności po pierwszej dawce interwencji. Populację FAS stanowiło około 95% całej populacji poddanej randomizacji, 472 chorych w grupie DEN i 242 pacjentów w grupie ALN. Porównanie ALN vs DEN było wykonywane w ramach analizy *post-hoc* i nie było predefiniowane w protokole (analiza eksploracyjna).

Nowe złamania kręgów lub pogorszenie istniejących w okresie 24 miesięcy stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy – wystąpiły u 3,6% chorych w grupie DEN i 7,2% w grupie ALN; wynik porównania między grupami istotny statystycznie: **HR = 0,466 (95% CI: 0,236; 0,923), p = 0,0251**.

Nowe złamania kręgów w okresie 24 miesięcy, drugorzędowy punkt końcowy, raportowano u 2,2% chorych w grupie DEN i 5,1% w grupie ALN; wynik porównania między grupami istotny statystycznie: **HR = 0,416 (95% CI: 0,180; 0,962), p = 0,0344**.

Nowe złamania pozakręgowe w okresie 24 miesięcy odnotowano u 4,1% chorych w grupie DEN i 2,7% w grupie ALN. Duże (*major*) złamania pozakręgowe stwierdzono u 1,6% i 2,3% chorych odpowiednio z grup DEN i ALN, natomiast złamania nieduże (*nonmajor*) odpowiednio 2,5% i 0,4%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Gęstość mineralną kości (BMD) oceniano w kręgosłupie lędźwiowym (L1–L4), biodrze, szyjce kości udowej oraz dystalnej części kości

promieniowej. W grupach DEN i ALN w większości przypadków zaobserwowano zwiększenie BMD – największa poprawa wystąpiła w ocenie kręgosłupa lędźwiowego (procentowe zmiany BMD 9,1% w grupie DEN i 7,5% w grupie ALN). W ocenie biodra zmiany były mniejsze (odpowiednio 4,6% i 3,6%), podobnie jak w ocenie szyjki kości udowej (odpowiednio 4,0% i 2,9%), a w dalszej części kości promieniowej (odpowiednio 0,5% i -0,2%). Porównanie zmian pomiędzy grupami wykazało istotne statystycznie różnice w ocenie każdego odcinka kości na korzyść DEN względem ALN ($p < 0,05$ dla każdej z ocen).

Markery obrotu kostnego (BTM). Stężenie markera resorpcji kości CTX-1 oraz markera formowania BSAP oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. W obydwu grupach raportowano zmniejszenie stężenia BTM po 24 miesiącach leczenia – procentowa redukcja stężenia CTX-1 była istotnie mniejsza w grupie denosumabu niż alendronianu ($p < 0,05$), natomiast procentowa redukcja stężenia BSAP była istotnie większa w grupie DEN względem ALN ($p < 0,05$).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji osób, które otrzymały ≥1 dawkę ocenianych interwencji (mITT), czyli dla 475 chorych z grupy DEN i 242 pacjentów z grupy ALN.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u prawie 95% pacjentów w grupach DEN i ALN, SAEs raportowano u około 13% pacjentów. AEs skutkowały zgonem u 5 pacjentów (1,1%) z grupy DEN, w grupie ALN nie stwierdzono takich przypadków. Około 1% pacjentów zakończyło badanie z powodu AEs. AEs skutkowały zakończeniem stosowania denosumabu u 4,8% chorych, a alendronianu u 7,4%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny częstości AEs ogółem, SAEs, a także AEs prowadzących do zgonu, zakończenia badania i zakończenia leczenia. Leczenie denosumabem było dobrze tolerowane.

Najczęstszymi AESI były zakażenia, u 60,2% chorych leczonych DEN i 54,1% ALN; najczęstsze: zapalenie nosa i gardła (44,4% i 38,4% w grupach DEN i ALN) oraz zapalenie pęcherza moczowego (odpowiednio 5,9% i 3,7%). Wszystkie zakażenia miały łagodny przebieg.

U kilkunastu procent chorych w obu grupach raportowano AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością (prawie 19% w obu grupach) i egzemę (14,7% w DEN i 12,8% w ALN).

Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości zaburzeń układu sercowo-naczyniowego: DEN: 14,3% vs ALN: 8,7%; **RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), NNH = 18 (95% CI: 10; 112), p = 0,0345.**

U dwóch pacjentów z grupy DEN (0,4%) i ALN (0,8%) wystąpiła hipokalcemia biochemiczna bez objawów klinicznych. Nowotwory złośliwe lub nieokreślone raportowano u 1,9% chorych z grupy DEN i 0,8% pacjentów z grupy ALN.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków opóźnionego gojenia złamań, ONJ, ani atypowego złamania kości udowej. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej denosumab nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące denosumab. AESI uznane za ciężkie raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (nie więcej niż u 1,5%). Dla żadnego z raportowanych ciężkich AESI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ALN. Nie odnotowano ciężkich przypadków hipokalcemii, bakteryjnego zapalenie tkanki łącznej i egzemy.

DEN vs BIS – badania RWE

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono sześć badań RWE, które umożliwiały porównanie DEN z ALN i/lub RIS: *Behanova 2019*, *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023*, *Pedersen 2019* i *Tai 2023*. Próby miały charakter retrospektywny, a większość z nich (*Behanova 2019*, *Curtis 2024*) została przeprowadzona w oparciu o dane z baz dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom, więc uznano je w ocenie metodologii za wieloośrodkowe. Tylko 1 badanie, *Everts-Graber 2023*, zostało przeprowadzone w jednym ośrodku.

Wszystkie analizowane próby skupiały się na ocenie częstości występowania poszczególnych złamań lub ocenie śmiertelności u pacjentów z osteoporozą (albo zdefiniowaną jednoznacznie w kryteriach włączenia albo określoną w postaci stosowania leczenia przeciwosteoporotycznego, z jednoczesnym wykluczeniem innych wskazań umożliwiających zastosowanie takiej terapii). W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat analizy bezpieczeństwa. Ocenę jakości włączonych badań RWE przeprowadzono za pomocą skali NICE – wszystkie uzyskały 6/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną.

Porównanie DEN vs ALN było możliwe na podstawie danych z prób *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*, zestawienie DEN vs RIS w oparciu o informacje z badania *Imai 2023*, a wyniki porównanie DEN vs ALN i/lub RIS odnaleziono w próbach *Behanova 2019* i *Tai 2023*. W czterech z badań zastosowano metody, które redukowały różnicę między wyjściowymi charakterystykami pacjentów w analizowanych grupach – w badaniu *Behanova 2019* była to metoda *propensity score matching* (PSM), a w próbach *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023* i *Pedersen 2019* metoda *inverse probability of treatment weights* (IPTW).

We wszystkich analizowanych próbach dane pozyskano z baz danych lub rejestrów dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom. Na podstawie badań, w których sprecyzowano informacje dotyczące liczebności poszczególnych grup leczenia można wskazać, że we włączonych próbach DEN stosowało 96668 chorych, ALN 482797 pacjentów, a ALN i/lub RIS 1910 chorych. Większość analizowanych prób stanowiły kobiety – w badaniu *Curtis 2024* w ogóle nie włączono mężczyzn, a w pozostałych badaniach ich odsetek mieścił się w przedziale od około 5% do 24% w zależności od grupy interwencji. W próbach, w których przedstawiono takie informacje, średni wiek oscylował w granicach 75 lat, a mediana w okolicach 70 lat. W badaniach, w których nie podano wartości średnich i median wieku, większość pacjentów stanowili jednak chorzy w wieku ≥70 lat.

Skuteczność praktyczna

DEN vs ALN

W badaniu *Curtis 2024* wykazano, że w najdłuższym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia poważnych złamań osteoporotycznych: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74)**, złamań pozakręgowych: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74)**, złamań pozakręgowych: **RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,64)** i złamań biodra: **RR = 0,64 (95% CI: 0,39; 0,90)**, było istotnie mniejsze podczas terapii DEN w porównaniu do leczenia ALN. Podobne obserwacje odnośnie do złamań pozakręgowych, jak i złamań biodra poczyniono także w próbie *Everts-Graber 2023*, po dopasowaniu IPTW HR wyniosły odpowiednio **0,38 (95% CI: 0,29; 0,50)** i **0,54**

(95% CI: 0,29; 0,98). Dodatkowo w badaniu *Imai 2023* ryzyko złamania trzonu kości udowej było znamiennie niższe podczas terapii denosumabem, odpowiednio IRR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96).

Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic między DEN, a ALN w przypadku złamań kręgów wymagających hospitalizacji (*Curtis 2024*), złamań biodra (*Pedersen 2019*) oraz złamań ogółem (*Pedersen 2019*). Z kolei wszystkie złamania kości udowej występowały istotnie częściej wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących ALN, IRR = 1,15 (95% CI: 1,11; 1,18) (*Imai 2023*).

Analiza w podgrupach

W przypadku badania *Curtis 2024* podano, że wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów w wieku > 80 lat oraz u chorych z wcześniejszymi złamaniami i bez nich były spójne z rezultatami z populacji ogólnej w 5-letnim okresie obserwacji. Podobnie w większości przypadków było także dla badania *Pedersen 2019*.

DEN vs RIS

W oparciu o dane z badania *Imai 2023* wykazano, że częstość złamań trzonu kości udowej i ogółem kości udowej jest znamiennie większa wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących RIS, odpowiednio IRR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,28) i IRR = 1,22 (95% CI: 1,18; 1,25).

DEN vs ALN i/lub RIS

Na podstawie danych z badania *Tai 2023* wykazano, że ryzyko zgonu u pacjentów leczonych DEN jest mniejsze (zarówno w populacji ogółem próby, jak i z wykluczeniem chorych, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu) niż w przypadku pacjentów otrzymujących ALN i/lub RIS, odpowiednio HR = 0,64 (95% CI: 0,60; 0,69) i HR = 0,75 (95% CI: 0,68; 0,83). Z kolei w próbie *Behanova 2019* nie stwierdzono istotnych różnic między DEN, a doustnymi bisfosfonianami pod względem zgonów i kolejnych złamań biodra (tak w populacji ogólnej, jak i wśród mężczyzn oraz kobiet).

DEN vs BIS – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Celem weryfikacji i poszerzenia wyników skuteczności klinicznej na podstawie badań bezpośrednich przeprowadzono również porównanie pośrednie na podstawie badań klinicznych z randomizacją. Z uwagi na dużą liczbę badań, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Zaplanowano analizę główną, opartą na danych z dużych badań RCT ukierunkowanych na ocenę ryzyka wystąpienia złamań (złamania kręgów oraz złamania pozakręgowe), a także dodatkowe warianty analizy, uwzględniające również mniejsze badania z randomizacją, w których ocena ryzyka złamań nie była głównym celem badania, ale była raportowana w ramach oceny skuteczności klinicznej – z uwagi na fakt, że w przypadku analizy złamań w ramach oceny bezpieczeństwa najczęściej raportowano złamania kliniczne, bez weryfikacji radiologicznej, w porównaniach pośrednich nie uwzględniono badań, które przedstawiały ocenę złamań jedynie w ocenie bezpieczeństwa.

Ogółem, w ramach głównej analizy porównania pośredniego uwzględniono 5 dużych badania RCT ukierunkowane na ocenę złamań, prowadzone w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą:

- *FREEDOM*, w którym porównano denosumab z placebo (DEN vs PBO)

- *FIT*, w ramach którego porównano alendronian z placebo – badanie to prowadzono w dwóch osobnych kohortach traktowanych jako niezależne próby kliniczne: pacjentek z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów oraz pacjentek bez obecnych wyjściowo takich złamań; oba te warianty oznaczano w niniejszej analizie jako odpowiednio *FIT I* oraz *FIT II*
- *VERT-NA*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z Ameryki Północnej
- *VERT-MN*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z różnych krajów (badanie międzynarodowe)

Pozostałe odnalezione badania posłużyły jedynie analizie wrażliwości, z uwagi na różne oceniane populacje i brak ukierunkowania na ocenę ryzyka złamań

Skuteczność kliniczna

Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

W porównaniu denosumabu z alendronianem odnotowano istotne zmniejszenie (o około 38%) ryzyka złamań kręgów u pacjentek z osteoporozą – **HR = 0,62 (95% CrI: 0,44; 0,88)**. Podobnie, denosumab w porównaniu z ryzedronianem istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia złamań kręgów, o 47%: **HR = 0,53 (95% CrI: 0,37; 0,73)**.

Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik, wskazując na istotnie wyższą skuteczność denosumabu w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań kręgów.

Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych

W porównaniu denosumabu z alendronianem oraz ryzedronianem, obserwowano podobny wpływ leczenia na ryzyko wystąpienia pozakręgowych złamań, odpowiednio HR = 1,00 (95% CrI: 0,74; 1,35) oraz HR = 1,21 (95% CrI: 0,85; 1,72). Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik.

Ryzyko wystąpienia złamań biodra

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a ocenianymi komparatorami – alendronianem: HR = 1,28 (95% CrI: 0,61; 2,72) oraz ryzedronianem: HR = 0,75 (95% CrI: 0,35; 1,60). Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik.

Wnioski

Osteoporoza stanowi istotny problem zdrowia publicznego w Polsce. Szacuje się, że choroba dotyczy kilku milionów osób, a jej konsekwencje – w tym złamania osteoporotyczne, zwłaszcza kręgów i biodra – wiążą się z poważnym pogorszeniem jakości życia, utratą samodzielności, a także zwiększoną śmiertelnością. Aktualny zakres refundacji denosumabu w Polsce jest zawężony wyłącznie do kobiet po 60. roku życia z osteoporozą pomenopauzalną oraz mężczyzn powyżej 60. roku życia z osteoporozą, u których stwierdzono T-score ≤ –2,5 lub wystąpiło złamanie osteoporotyczne, jedynie po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami bądź w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji wobec tej grupy leków. Część pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, w tym osoby młodsze, musi rozpoczynać leczenie od bisfosfonianów, podczas gdy w ich przypadku wczesne wdrożenie skuteczniejszego leczenia

mogłoby znacząco zmniejszyć częstość złamań, zapobiec ciężkim powikłaniom, poprawić jakość życia oraz ograniczyć długoterminowe koszty systemowe. Dlatego istotne jest wprowadzanie nowych rozwiązań refundacyjnych, pozwalających na wybór leczenia i na dostęp do skutecznych terapii.

Dostępne badania bezpośrednie kliniczne oraz wyniki porównań pośrednich wskazują na istotnie lepszą skuteczność denosumabu w zmniejszaniu ryzyka złamań osteoporotycznych, a przede wszystkim złamań kręgów, w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami (alendronianem, ryzedronianem). Również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają obserwowaną skuteczność denosumabu w populacji chorych z osteoporozą.

Lek Izamby może stanowić odpowiedź na te niezaspokojone potrzeby, poprzez uwzględnienie go na liście refundacji aptecznej, z jednoczesnym poszerzeniem wskazań do zastosowania, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i praktyką międzynarodową. Zapewniłoby to dostęp do skutecznego leczenia wszystkim dorosłym osobom z osteoporozą, niezależnie od ich wieku czy przebytego wcześniej leczenia.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu (produkt leczniczy Izamby) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ([redacted]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([redacted]) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 17 lutego 2026 roku r.):

- World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO): 2014-2025;
- Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR): 2010-2025;
- Annual European Congress of Rheumatology (EULAR): 2012-2025;
- ISPOR Annual Conference: 1998-2025

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	denosumab[all] OR denosumab[mh] OR denosumab[nm]
2	alendronate[nm] OR alendronate[mh] OR alendronate[all] OR alendronic[tw]
3	risedronate[all] OR risedronic acid[nm] OR risedronic acid[mh] OR risedronic[tw]
4	#1 AND #2
5	#1 AND #3
6	bisphosphonate[ti] OR bisphosphonates[ti]
7	#1 AND #6
8	#4 OR #5 OR #7
9	osteoporosis[mh] OR osteoporosis[all] OR "osteoporosis, postmenopausal"[mh]
10	#8 AND #9
11	#1 OR #2 OR #3
12	#9 AND #11
13	randomized controlled trial[pt]
14	random allocation[mh]
15	random*[tiab]
16	controlled[tiab]
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#12 AND #17
19	#10 OR #18

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	denosumab AND [embase]/lim
2	(alendronate OR alendronic) AND [embase]/lim
3	(risedronate OR risedronic) AND [embase]/lim
4	#1 AND #2
5	#1 AND #3
6	(bisphosphonate:ti OR bisphosphonates:ti) AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
7	#1 AND #6
8	#4 OR #5 OR #7
9	(osteoporosis OR 'postmenopause osteoporosis'/exp) AND [embase]/lim
10	#8 AND #9
11	#1 OR #2 OR #3
12	#9 AND #11
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
14	randomization:de AND [embase]/lim
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#12 AND #17
19	#10 OR #18

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	denosumab OR [mh "denosumab"]
2	alendronate OR [mh "alendronate"] OR alendronic
3	risedronate OR [mh "risedronic acid"] OR risedronic
4	#1 AND #2
5	#1 AND #3
6	bisphosphonate:ti OR bisphosphonates:ti
7	#1 AND #6
8	#4 OR #5 OR #7
9	osteoporosis OR [mh "osteoporosis"] OR [mh "osteoporosis, postmenopausal"]
10	#8 AND #9
11	#1 OR #2 OR #3
12	#9 AND #11
13	#12 in Trials
14	#10 OR #12

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 lutego 2026 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Izamby 2026*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
Populacja (**P.** z ang. *Population*)	▪ Dorosłe kobiety z osteoporozą pomenopauzalną oraz dorośli mężczyźni z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)	▪ Brak zwiększonego ryzyka złamań (w przypadku badań RWE dopuszczano badania prowadzone w populacji z osteoporozą, nie prezentujące jej szczegółowej definicji, jak obecność wcześniejszych złamań lub wartości BMD T score) ▪ Dzieci i młodzież
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	▪ Denosumab s.c. 60 mg co 6 miesięcy	▪ Dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	▪ Alendronian p.o. 70 mg/tydzień (lub równoważna 10 mg/dzień) ▪ Ryzedronian p.o. 35 mg/tydzień (lub równoważna 5 mg/dzień)	▪ Dawkowanie niezgodne z ChPL ▪ Dopuszczono badania prowadzone w populacji, gdzie zastosowane inne dawkowanie, o ile wynikało ono z odmiennych regulacji dla tej populacji (np. mniejsza dawka alendronianu w populacji japońskiej)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O.** z ang. *Outcomes*)	▪ Złamania kręgów ▪ Złamania kliniczne (pozakręgowe i pozostałe wyróżniane, z wyjątkiem złamań kręgów, czaszki, twarzy, żuchwy, śródręcza oraz paliczków palców dłoni i stóp) ▪ Duże złamania pozakręgowe (włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebra, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i biodro) ▪ Duże złamania osteoporotyczne (włączając kliniczne złamania kręgów, złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej) ▪ Śmiertelność ▪ Bezpieczeństwo	▪ Brak oceny klinicznie istotnych punktów końcowych (złamań osteoporotycznych): ▪ Badania kwalifikowane do bezpośredniego porównania ocenianych interwencji, oraz do podstawowego wariantu porównania pośredniego musiały być ukierunkowane na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, tj. złamań osteoporotycznych i posiadać odpowiednią moc statystyczną do wykazania różnic w takim efekcie (badanie powinno mieć oszacowaną liczebność populacji konieczną do oceny tego typu punktów końcowych) ▪ Badania kwalifikowane do poszerzonego porównania pośredniego nie musiały spełniać warunku dotyczącego ukierunkowania na ocenę złamań osteoporotycznych, o ile przedstawiono ocenę złamań w sposób wystarczający (podano definicję ocenianych złamań, zastosowane metody oceny, sposoby weryfikacji) ▪ Ocenę surogatowych punktów końcowych, jak gęstość mineralna kości (BMD), biochemiczne markery obrotu kostnego,

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
		a także jakość życia, dopuszczano jako dodatkową analizę we włączonych badaniach bezpośrednio porównujących denosumab z bisfosfonianami ▪ Ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design***)**	▪ Bezpośrednie porównanie denosumabu z bisfosfonianami: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo ▪ Porównanie pośrednie denosumabu z bisfosfonianami przez wspólny komparator: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	▪ badania wczesnej, I/II fazy ▪ badania jednoramienne ▪ badania *in vitro*, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ▪ opisy przypadków, serie przypadków ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
    - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały denosumab w populacji kobiet z osteoporozą po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby ([redacted]).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy ([redacted]), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby ([redacted]) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy

oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5" – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (*Lu 2004*, *Hawkins 2009*). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (*Wells 2009*):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego 17 lutego 2026 roku zidentyfikowano 2638 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy. W wyniku tej oceny wybrano 57 prac, które poddano analizie na podstawie pełnotekstowych artykułów.

Do przeglądu własnego kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena denosumabu (DEN) w populacji pacjentów z osteoporozą – bez względu na płeć i etiologię choroby, w porównaniu do alendronianu (ALN) i/lub ryzedronianu (RIS) pod względem ryzyka złamań. Uwzględniano także prace analizujące denosumab w węższej populacji chorych (np. kobiet z osteoporozą pomenopauzalną) oraz oceniające szerszy zakres interwencji, o ile wyodrębniono w nich wyniki liczbowe dla co najmniej jednego z poszukiwanych porównań (tj. DEN vs ALN, DEN vs RIS lub DEN vs ALN lub RIS). Włączano przeglądy analizujące ryzyko złamań dowolnego typu i umiejscowienia, tj. zarówno prace oceniające złamania określone jako „osteoporotyczne" lub „niskoenergetyczne", złamania bliższego końca szyjki kości udowej, jak i złamania „ogółem", złamania pozakręgowe i złamania w innych raportowanych lokalizacjach. Do przeglądu własnego nie włączano natomiast przeglądów przeprowadzonych dla populacji mieszanych, obejmujących, poza osteoporozą, osoby z niską gęstością kości lub leczonych lekami przeciwosteoporotycznymi z uwagi na obecność czynników ryzyka utraty masy kostnej związanych z inną chorobą lub leczeniem – lecz bez wymaganego rozpoznania osteoporozy. Z uwagi na wysokie ryzyko braku aktualności nie włączano także przeglądów opublikowanych przed rokiem 2020.

Kryteria włączenia spełniło 8 przeglądów systematycznych, opisanych w 9 publikacjach: *Albert 2021*, *Li 2024*, *Moshi 2023*, *NICE HTA 2020* (publikacje *Davis 2020* i *Simpson 2020*), *Shen 2022*, *Wei 2023*, *Wen 2020*, *Willems 2022*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci artykułów pełnotekstowych przedstawiono w załączniku.

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne obejmowały ilościową metaanalizę wyników. W 7 pracach przeprowadzono porównania pośrednie, przy czym w 6 z nich przyjętą metodę określono jako metaanalizę sieciową (NMA; *NICE HTA 2020*, *Shen 2022, Moshi 2023, Wei 2023, Wen 2020, Willems 2022*), a w jednej (*Albert 2021*) nie opisano w sposób precyzyjny przyjętej metodyki porównania pośredniego. Tylko w jednym przeglądzie (*Li 2024*) poprzestano na klasycznej metaanalizie *head-to-head*, bez porównań pośrednich. Do każdego z włączonych przeglądów kwalifikowano wyłącznie badania z randomizacją

(RCTs). W 2 pracach (*Li 2024*, *Wen 2020*) wymagano dodatkowo co najmniej rocznego okresu obserwacji.

Tylko dwa spośród 8 włączonych przeglądów systematycznych zostały przeprowadzone w szerokiej populacji chorych na osteoporozę, najbardziej zbliżonej (z pewnymi ograniczeniami) do docelowej populacji w prezentowanej analizie klinicznej: *NICE HTA 2020* i *Shen 2022*. W 5 przeglądach ocena dotyczyła węższej grupy pacjentów, zdefiniowanej jako kobiety w wieku pomenopauzalnym z rozpoznaniem osteoporozy (*Albert 2021, Moshi 2023, Wei 2023, Wen 2020, Willems 2022*), a w jednej pracy – chorych na osteoporozę pierwotną, wcześniej nieleczonych bisfosfonianami (*Li 2024*). Dodatkowo przegląd *Moshi 2023* był zawężony do badań przeprowadzonych w krajach zaliczanych przez WHO do „warstwy A" pod względem śmiertelności (do których nie jest zaliczana Polska).

W większości opisywanych przeglądów systematycznych ocena dotyczyła szerokiego i zróżnicowanego pomiędzy poszczególnymi pracami zakresu interwencji, pod względem stosowanych leków, ich formulacji i dawkowania; w każdej jednak zaprezentowano także wyniki oceny ryzyka złamań dla predefiniowanych porównań denosumabu z wybranymi komparatorami – adekwatne do problemu decyzyjnego rozpatrywanego w analizie własnej. Tylko w jednej pracy (*Moshi 2023*) przedmiotem oceny było wyłącznie leczenie denosumabem. Zakres komparatorów był szerszy niż w analizie własnej w każdym z omawianych opracowań wtórnych – poza ALN i RIS obejmował co najmniej także inne bisfosfoniany (stosowane doustnie [PO], podskórnie [SC] lub dożylnie [IV]; w dawkach zarejestrowanych, zdefiniowanych w kryteriach włączenia lub niezdefiniowanych), lub także leki z innych grup (w tym leki zdefiniowane jako „oceniane interwencje"), lub placebo. W przeglądach *NICE HTA 2020, Wen 2020* i *Willems 2022* uwzględniano badania, w których pacjenci przyjmowali wapń i/lub witaminę D, o ile taka suplementacja była stosowana zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora; w pozostałych przeglądach nie zawarto kryteriów włączenia lub wykluczenia odnoszących się do leczenia podstawowego / suplementacji.

Najczęstszym ocenianym we włączonych przeglądach typem złamań były złamania kręgów (*Albert 2021, Moshi 2023, NICE HTA 2020, Shen 2022, Wei 2023, Wen 2020, Willems 2022* – ten punkt końcowy nie został oceniony dla poszukiwanych porównań tylko w przeglądzie *Li 2024*), złamania pozakręgowe (*Moshi 2023, NICE HTA 2020, Shen 2022, Wen 2020, Willems 2022*) oraz złamania biodra (*Albert 2021, NICE HTA 2020, Willems 2022*). Ryzyko złamań nadgarstka i złamań kości ramiennej poddano ocenie wyłącznie w pracy *NICE HTA 2020*. Dodatkowo w przeglądach *Shen 2022* i *Li 2024* oceniono punkt końcowy „złamania" (ogółem).

Poza wynikami oceny złamań, z włączonych opracowań wtórnych ekstrahowano także wyniki innych punktów końcowych, które zostały poddane ocenie przez autorów przeglądów i były dostępne w publikacjach dla poszukiwanych porównań. W 5 pracach (*Moshi 2023, NICE HTA 2020, Shen 2022, Wei 2023, Wen 2020*) ocenie poddano bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane [AEs]) lub tolerancję/akceptowalność leczenia (przerwanie leczenia, wycofanie z badania). Dodatkowo w 3 przeglądach (*NICE HTA 2020, Moshi 2023, Willems 2022*) dostępne były wyniki oceny surogatowego punktu końcowego skuteczności, w postaci zmiany gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density* [BMD]) – w obrębie szyjki kości udowej (*NICE HTA 2020, Moshi 2023, Willems 2022*), odcinka lędźwiowego kręgosłupa (*Moshi 2023, Willems 2022*) lub całego stawu biodrowego (*Willems 2022*).

Ocenę jakości szczegółowo analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2, a wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)*.

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Wiarygodność
Populacja: osteoporoza, bez względu na płeć i etiologię								
NICE HTA 2020	+	+/–	+	+/–	+	+/–	+/–	Umiarkowana
Shen 2022	+	+/–	–	+	+	+	+	Niska
Populacja: subpopulacje pacjentów z osteoporozą								
Albert 2021	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska
Li 2024	+	+/–	–	+	+	–	+	Krytycznie niska
Moshi 2023	+/–	+/–	–	+	+	+	+	Krytycznie niska
Wei 2023	+	+/–	+	+	+	–	–	Krytycznie niska
Wen 2020	+	+/–	–	+	+	+	+	Niska
Willems 2022	–	+/–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska

* oznaczenia w tabeli: „+" – spełniono, „–" – nie spełniono; „+/–" – częściowo spełniono; „nd." – nie dotyczy

Najwyższą ocenę jakości, z uwagi na brak ograniczeń w domenach kluczowych, otrzymał przegląd *NICE HTA 2020* (co najmniej częściowe spełnienie najważniejszych wymogów – „umiarkowana wiarygodność"). Pozostałe przeglądy cechowały się wiarygodnością „niską" (*Shen 2022, Wen 2020*) lub „krytycznie niską" (*Albert 2021*, *Li 2024, Moshi 2023, Wei 2023, Wen 2020, Willems 2022*) – co należy mieć na uwadze w interpretacji wyników wspomnianych prac. Szczegółowo wyniki oceny w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

Szczegółowo najważniejsze informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów systematycznych (w zakresie przedmiotowego problemu decyzyjnego) zebrano w tabeli poniżej.

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
Populacja: osteoporoza, bez względu na płeć i etiologię				
NICE HTA 2020 (*Davis 2020, Simpson 2020*)[2] Cel: ocena efektywności klinicznej i kosztowej denosumabu, raloksyfenu, romosozumabu i teryparatydu, w ramach zarejestrowanych wskazań, w prewencji złamań osteoporotycznych (niskoenergetycznych) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów Źródło finansowania: Brytyjski Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (NIHR)	Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), wykonany w ramach raportu HTA • przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library, Health Technology Assessment Database, Web of Science, WHO International Clinical Trials Registry Platform*; przeglądy *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) • zakres czasowy wyszukiwania: do 11.07.2018 Oceniana interwencja: denosumab (Prolia®), raloksyfen (Evista®), romosozumab (Evenity®), teryparatyd (Forsteo®); w zarejestrowanych dawkach; włączano badania, w których dopuszczano przyjmowanie wapnia i/lub witaminy D, o ile były one stosowane w ramieniu interwencji i komparatora Komparator: placebo, brak aktywnego leczenia, pozostałe oceniane interwencje, bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian; zarejestrowane formulacje) Populacja: dorośli pacjenci obciążeni ryzykiem złamań osteoporotycznych (niskoenergetycznych) zgodnie z rekomendacją NICE CG146, w ramach zarejestrowanych wskazań ocenianych leków dla osteoporozy[3]; kryteria wykluczające: BMD w normie lub nieokreślone, lek stosowany w innym wskazaniu niż oceniane, populacje z nowotworem złośliwym obciążone ryzykiem osteoporozy, jednoczesne przyjmowanie leków mogących zwiększać	Do PS i NMA włączono 52 RCTs oceniające terapie inne niż bifosfoniany i 51 RCTs oceniających bisfosfoniany. W tym uwzględniono 5 RCTs oceniających DEN vs placebo i 7 RCTs oceniających DEN względem bisfosfonianów (w tym 4 – DEN vs ALN i 1 – DEN vs RIS).	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN, HR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,61 (0,39; 0,91)** • złamania pozakręgowe: 1,12 (0,87; 1,57) • złamania biodra: 0,88 (0,45; 1,63) • złamania nadgarstka: 1,54 (0,20; 16,36) • złamania kości ramiennej: 1,21 (0,26; 5,68) • zmiana procentowa BMD szyjki kości udowej względem wartości wyjściowej, MD (95% CrI): **0,87 (0,24; 1,49)** Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS, HR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,58 (0,40; 0,88)** • złamania pozakręgowe: 1,18 (0,90; 1,63) • złamania biodra: 0,85 (0,43; 1,57) • złamania nadgarstka: 1,60 (0,17; 18,83) • złamania kości ramiennej: 1,14 (0,28; 4,57) • zmiana procentowa BMD w szyjce kości udowej względem wartości wyjściowej, MD (95% CrI): **1,56 (0,83; 2,30)** Ocena bezpieczeństwa w odniesieniu do DEN: • AEs, % (zakres w grupach DEN): 12,1% - 94,3% • SAEs, % (zakres w grupach DEN): 2% - 25,8% Ocena HRQoL w odniesieniu do DEN: • nie stwierdzono różnicy pomiędzy DEN a placebo w miarach HRQoL specyficznych dla choroby	Każda z ocenianych terapii (denosumab, raloksyfen, romosozumab, teryparatyd) wykazuje efektywność kliniczną w redukcji ryzyka złamań kręgów, w porównaniu z placebo. Oszacowania skuteczności w odniesieniu do ryzyka złamań w innych lokalizacjach są obciążone większą niepewnością – żadna z różnic w porównaniach pomiędzy nie-bisfosfonianem a komparatorami nie była statystycznie istotna przy konwencjonalnym poziomie istotności statystycznej (α = 5%). W przypadku każdej z ocenianych interwencji raportowane SAEs były zróżnicowane pomiędzy badaniami, przy czym większość różnic międzygrupowych (względem placebo/braku leczenia, pomiędzy interwencjami oraz względem bisfosfonianów) nie była istotna statystycznie.

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
	masę kostną (o ile nie wymagano/dopuszczano ich stosowania w ChPL ocenianych leków) Rodzaj badań: RCTs; kryteria wykluczające: badania uznane za niewiarygodne (w odniesieniu do schematu badania lub oceny wyników), na modelach zwierzęcych, przedkliniczne lub biologiczne Punkty końcowe: niskoenergetyczne złamanie osteoporotyczne, złamanie kręgów (objawowe/kliniczne i morfometryczne/radiologiczne), złamanie pozakręgowe, złamanie biodra, złamanie nadgarstka, złamanie kości ramiennej, BMD w szyjce kości udowej (ocena w DXA), śmiertelność (ogółem i po złamaniu), AEs, HRQoL Inne kryteria: badania opublikowane, lub doniesienia konferencyjne uwzględniające dane umożliwiające ocenę metodyki i wyników badania; wyłącznie w języku angielskim Ocena AMSTAR 2: umiarkowana wiarygodność			
Shen 2022 Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa farmakologicznych terapii osteoporozy Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów Źródło finansowania: *National Natural*	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA • przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, *Cochrane Library*; listy referencyjne adekwatnych przeglądów i włączonych publikacji z badań pierwotnych; rejestr *ClinicalTrials.gov* • zakres czasowy wyszukiwania: do 01.2021 Oceniana interwencja: abaloparatyd, alendronian, alfakalcydol, bazedoksyfen, kalcytonina, kalcytriol, denosumab, elkatonina, eldekalcytol, ibandronian, lasofoksyfen, neridronian, raloksyfen, ryzedronian, romosozumab, ranelinian strontu, zoledronian Komparator: jak wyżej (porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami)	Do PS i NMA włączono 79 RCTs, w tym 9 RCTs oceniających DEN (w tym 1 – DEN vs ALN i 1 – DEN vs RIS).	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN, OR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,63 (0,45; 0,88)** • złamania pozakręgowe: 1,00 (0,81; 1,23) • złamania ogółem: 1,21 (0,66; 2,22) Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS, OR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,59 (0,43; 0,81)** • złamania pozakręgowe: 1,16 (0,89; 1,53) • złamania ogółem: 1,17 (0,69; 1,99) Zdarzenia niepożądane w grupach DEN, % (95% CI): • ból mięśniowo-szkieletowy: 13% (10%; 17%) • nudności: 9% (6%; 12%) • zapalenie nosogardzieli: 9% (3%; 15%) • zespół grypopodobny: 8% (5%; 11%)	Romosozumab (a w następnej kolejności – zoledronian) wykazywał największą skuteczność w zapobieganiu złamaniom, a abaloparatyd – w redukcji ryzyka złamań kręgów (w następnej kolejności – denosumab i romosozumab) i złamań pozakręgowych (w następnej kolejności – zoledronian). W praktyce klinicznej należy zwrócić uwagę na zdarzenia niepożądane związane z ocenianymi lekami [w odniesieniu do denosumabu wskazano na ból mięśniowo-szkieletowy].

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
Science Foundation of China, Chugai Pharma China	Populacja: osteoporoza Rodzaj badań: RCTs Punkty końcowe: złamania ogółem, złamania kręgów, złamania pozakręgowe, złamania w obrębie stawu biodrowego lub szkieletu obwodowego; BMD – całe ciało, kręgosłup, biodro, szyjka kości udowej, krętarz; AEs Inne kryteria: publikacje w języku angielskim Ocena AMSTAR 2: niska wiarygodność		• bóle pleców: 8% (3%; 13%) • zakażenie dróg moczowych: 8% (5%; 11%) • zaparcia: 7% (1%; 13%) • biegunka: 7% (4%; 10%) • zarzucanie kwaśnej treści / refluks żołądkowo-przełykowy: 7% (4%; 10%) • bóle stawów: 7% (2%; 12%) • dyspepsja: 6% (0%; 11%) • bóle mięśni: 6% (0%; 11%) • nadciśnienie tętnicze: 5% (2%; 7%) • ból głowy: 5% (-2%; 12%) • zapalenie błony śluzowej żołądka: 4% (-0%; 9%) • zdarzenie w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego: 2% (1%; 3%)	
Populacja: subpopulacje pacjentów z osteoporozą				
Albert 2021 Cel: ocena porównawcza leków anty-osteoporotycznych pod względem redukcji ryzyka względnego i różnicy ryzyka złamań kręgów i złamań biodra oraz kosztów Konflikt interesów: brak jednoznacznej deklaracji Źródło finansowania: bd.	Metodyka: przegląd systematyczny z klasyczną metaanalizą i porównaniem pośrednim • przeszukane bazy danych: uprzednio opublikowane metaanalizy, PubMed • zakres czasowy wyszukiwania: do 02.2021 (metaanalizy – do 01.2018 i PubMed od 01.2018 do 02.2021) Oceniana interwencja: zarejestrowane leki anty-osteoporotyczne, w zatwierdzonych schematach dawkowania Komparator: „komparator" [bliżej nie określony] Populacja: osteoporoza pomenopauzalna Rodzaj badań: RCTs Punkty końcowe: włączano badania, w których oceniono złamanie kręgów i/lub złamanie biodra;	Do PS i metaanalizy włączono 24 RCTs, w tym 2 RCTs oceniające DEN (z czego w żadnym nie przeprowadzono porównania DEN vs ALN ani DEN vs RIS)	Wyniki porównania pośredniego dla porównania DEN vs ALN: • złamania kręgów: **p = 0,017, na korzyść DEN** • złamania biodra: p = 0,903 Wyniki porównania pośredniego dla porównania DEN vs RIS: • złamania kręgów: **p = 0,003, na korzyść DEN** • złamania biodra: p = 0,711	Zgodnie z oczekiwaniami, wyniki przeprowadzonej metaanalizy i metaregresji wskazują na istotną statystycznie przewagę leków o działaniu anabolicznym na kość nad doustnymi bisfosfonianami pod względem skuteczności w zapobieganiu złamaniom kręgów. Jednocześnie jednak nie wykazano przewagi leków o działaniu anabolicznym na kość nad lekami antyresorpcyjnymi stosowanymi pozajelitowo, jak zoledronian lub denosumab. Terapia lekami anabolicznymi wiązała się z kosztami rzędu wielokrotnie wyższego niż leczenie lekami antyresorpcyjnymi. Koszty towarzyszące (hospitalizacja, zabiegi chirurgiczne, jakość

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
	dodatkowo z włączonych badań ekstrahowano złamania pozakręgowe, jeśli dane na ich temat były dostępne Inne kryteria: nie podano Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			życia), które mogłyby potencjalnie równoważyć koszt złamań, nie zostały ocenione. Spośród leków, dla których wykazano skuteczność w prewencji złamań szyjki kości udowej (alendronian, zoledronian, denosumab i ryzedronian), nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami w zapobieganiu złamaniom tego typu.
Li 2024 Cel: ocena i porównanie bezpieczeństwa i skuteczności teryparatydu i denosumabu do bisfosfonianów u chorych na osteoporozę, którzy nie byli uprzednio leczeni bisfosfonianami. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: fundusz prowincji Guizhou	Metodyka: przegląd systematyczny z klasyczną metaanalizą badań *head-to-head* • przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, *Cochrane Library*, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI), *SinoMed*, *Chongqing VIP Information*, *WanFang Data Knowledge Service Platform* • zakres czasowy wyszukiwania: do 05.2023 Oceniana interwencja: teryparatyd, denosumab Komparator: bisfosfoniany Populacja: pacjenci z rozpoznaną osteoporozą (*T-score* <-2,5), bez ciężkich lub przewlekłych schorzeń upośledzających sprawność; kryteria wykluczające: nowotwór złośliwy, osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami, ciężka choroba serca lub wątroby, ciężka cukrzyca, ciężkie uszkodzenie nerek itp.; wcześniejsze leczenie z udziałem bisfosfonianów lub przeszli na bisfosfoniany (w ramach schematu *cross-over*) Rodzaj badań: RCTs z co najmniej 12-miesięcznym okresem obserwacji; kryteria wykluczające:	Do PS i metaanalizy włączono 23 RCTs, w tym 7 oceniających DEN względem bisfosfonianów (w tym 4 – DEN vs ALN i 2 – DEN vs RIS)	Wyniki metaanalizy dla porównania DEN vs ALN, RR (95% CI): • złamania [4 RCTs]: 1,42 (0,79; 2,56) Wyniki metaanalizy dla porównania DEN vs RIS, RR (95% CI): • złamania [1 RCT]: 0,47 (0,21; 1,04)	Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że teryparatyd i denosumab wykazują większą skuteczność niż bisfosfoniany w zakresie procentowej zmiany BMD w obrębie szyjki kości udowej, całego stawu biodrowego oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa u pacjentów z osteoporozą. Ponadto, teryparatyd istotnie redukuje ryzyko złamań w porównaniu z bisfosfonianami. Dostępne dane nie wskazują na znaczące różnice w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy teryparatydem i denosumabem a bisfosfonianami. Tym samym zarówno teryparatyd, jak i denosumab są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu osteoporozy, nie powodując dodatkowych działań niepożądanych. Niemniej, konieczne są dalsze, kontrolowane badania z randomizacją w celu potwierdzenia tych wyników.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
	przegląd, metaanaliza, opis przypadku, badanie na zwierzętach Punkty końcowe: procentowa zmiana BMD w obrębie szyjki kości udowej, całego stawu biodrowego i odcinka lędźwiowego kręgosłupa; ryzyko złamania; AEs Inne kryteria: publikacje w języku angielskim lub chińskim Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			

Moshi 2023
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (Prolia®), w porównaniu z bisfosfonianami, selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (SERMs) lub placebo w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie w krajach rozwiniętych
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów
Źródło finansowania: Federalny Urząd Zdrowia
	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA
	• przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, *Cochrane Library*; rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrals.gov*, *EU Clinical Trials Registry*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*); strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA; listy referencyjne włączonych publikacji; konsultacje z ekspertami klinicznymi (w dziedzinie onkologii, reumatologii i endokrynologii)
	• zakres czasowy wyszukiwania: do 27.04.2022
	Oceniana interwencja: denosumab w produkcie leczniczym Prolia®, denosumab 60 mg; kryteria wykluczające: denosumab w produkcie leczniczym Xgeva®, denosumab 120 mg
	Komparator: bisfosfoniany dostępne w Szwajcarii (alendronian, ibandronian, ryzedronian, zoledronian)[4], SERMs dostępne w Szwajcarii (bazedoksyfen, raloksyfen)[4]; placebo
	Populacja: kobiety po menopauzie z osteoporozą (redukcja o > 2,5 SD w osteodensytometrii lub złamanie); kryteria wykluczające: mężczyźni z
		Do PS i NMA włączono 12 RCTs, w tym 3 RCTs oceniające DEN (z czego w żadnym nie przeprowadzono porównania DEN vs ALN ani DEN vs RIS)	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN:
			• złamania kręgów: nie oceniono[6]
			• złamania pozakręgowe: nie oceniono[6]
			• zmiana procentowa BMD, MD (95% CrI):
			  ○ szyjka kości udowej: **-11,47 (-21,96;-1,39)**
			  ○ odcinek lędźwiowy kręgosłupa: **-13,32 (-21,64; -4,90)**
			• AEs, RR (95% CrI): 0,99 (0,87; 1,13)
			• SAEs, RR (95% CrI): 0,92 (0,35; 2,00)
			• wycofanie leczenia z powodu AE, RR (95% CrI): 0,48 (0,08; 1,48)
			Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS:
			• złamania kręgów, RR (95% CrI): 1,34 (0,07; 5,75)
			• złamania pozakręgowe, RR (95% CrI): 757,85 (0,70; 501,24)
			• zmiana procentowa BMD, MD (95% CrI):
			  ○ szyjka kości udowej: **-9,67 (-18,72; -0,88)**
			  ○ odcinek lędźwiowy kręgosłupa: **-9,52 (-16,37; -2,66)**
			• AEs, RR (95% CrI): 1,03 (0,86; 1,22)
			• SAEs, RR (95% CrI): 0,56 (0,11; 1,63)
			• wycofanie leczenia z powodu AE: nie oceniono[6]
				Denosumab wykazywał zróżnicowany wpływ na wyniki kliniczne u kobiet po menopauzie z rozpoznaniem osteoporozy. W porównaniu z placebo stosowanie DEN związane było z istotną poprawą BMD, zarówno w obrębie szyjki kości udowej, jak i całego stawu biodrowego; ponadto DEN był skuteczniejszy w zwiększaniu BMD w obrębie stawu biodrowego w porównaniu z raloksyfenem i bazedoksyfenem. Z drugiej strony alendronian, ibandronian i ryzedronian wykazywały istotnie większą skuteczność niż DEN w poprawie BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Co więcej, w porównaniu z pozostałymi terapiami, leczenie DEN nie było związane ze zmniejszeniem ryzyka złamań (w obrębie kręgów, jak i pozakręgowych). W ocenie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEN a pozostałymi terapiami (tj. SERMs, placebo i bisfosfonianami).

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
Publicznego Szwajcarii (FOPH)	osteoporozą (pierwotną lub wtórną), pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, przerzutami guza litego do kości, guzami olbrzymiokomórkowymi, hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej oporną na leczenie bisfosfonianami, chorobą nerek Rodzaj badań: RCTs; kryteria wykluczające: opisy przypadków, przeglądy narracyjne, badania bez randomizacji i jednoramienne Punkty końcowe: złamania kręgów, złamania pozakręgowe; HRQoL; BMD w obrębie szyjki kości udowej, odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego stawu biodrowego i/lub krętarza (ocena w DXA); ryzyko złamania (FRAX); bezpieczeństwo: śmiertelność, TRAEs, SAEs, wycofanie w związku z TRAE, AE po odstawieniu DEN (np. „efekt z odbicia"); wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji Inne kryteria: publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim, włoskim; badania przeprowadzone w krajach zaliczanych przez WHO do warstwy A pod względem śmiertelności[5]; wykluczano doniesienia konferencyjne, artykuły wstępne, opinie ekspertów, listy do wydawcy Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			
Wei 2023 Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w zapobieganiu osteoporotycznych złamań kręgów	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA • przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, *Cochrane Library*, PROSPERO • zakres czasowy wyszukiwania: do 15.02.2021 Oceniana interwencja: abaloparatyd, alendronian, bazedoksyfen, kalcytonina, denosumab, etidronian, hormonalna terapia zastępcza, ibandronian, lazofoksyfen, rekombinowany ludzki hormon przytarczyc (1–84) [PTH], raloksyfen, ryzedronian,	Do PS i NMA włączono 92 RCTs, w tym 11 RCTs oceniających DEN (w tym 4 – DEN vs ALN i 1 – DEN vs RIS)	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN, RR (95% CrI): • złamania kręgów: 0,54 (0,24; 1,21) • SAEs: 0,91 (0,75; 1,10)* Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS, RR (95% CrI): • złamania kręgów: 0,46 (0,20; 1,06)* • SAEs: 1,06 (0,90; 1,26)	Wyniki NMA wskazały, że abaloparatyd, elandronian, kalcytonina, denosumab, PTH, ryzedronian, romosozumab, ranelinian strontu, teryparatyd i zoledronian są skuteczne w zapobieganiu złamaniom kręgów. W przypadku żadnej pary porównywanych terapii, w tym porównań z placebo, średnia różnica w częstości SAEs nie była istotna statystycznie.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: fundusz Szpitala Tangdu, Narodowa Fundacja Nauk Przyrodniczych Chin	romosozumab, ranelinian strontu, teryparatyd, zoledronian; kryteria wykluczające: wapń +/- witamina D Komparator: placebo lub każda z ocenianych interwencji (porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami); kryteria wykluczające: wapń +/- witamina D Populacja: kobiety po menopauzie, z rozpoznaniem osteoporozy; kryteria wykluczające: mężczyźni, kobiety, które nie przeszły menopauzy; osteopenia, niska gęstość mineralna kości bez rozpoznanej osteoporozy Rodzaj badań: RCTs; kryteria wykluczające: badania quasi-eksperymentalne, w schemacie krzyżowym, obserwacyjne Punkty końcowe: nowe złamania kręgów, AEs, SAEs Inne kryteria: wykluczano artykuły nierecenzowane, badania niepublikowane, zduplikowane wyniki, wyniki jakościowe Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			
Wen 2020 Cel: porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa w pierwotnej i wtórnej profilaktyce złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie oraz identyfikacja interwencji optymalnych	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA • przeszukane bazy danych: *Cochrane Library*, PubMed, Embase; opublikowane metaanalizy; *Google Scholar* • zakres czasowy wyszukiwania: 17.04.2019 Oceniana interwencja: abaloparatyd, teryparatyd, romosozumab, denosumab, hormon przytarczyc (1–84) [określany jako PTH(1–84)], zoledronian, ranelinian strontu, lazofoksyfen, bazedoksyfen, raloksyfen, ryzedronian, alendronian oraz ibandronian[7];	Do PS i NMA włączono 57 RCTs, z czego 46 RCTs dla populacji z osteoporozą („prewencja wtórna”). Ogółem do PS i NMA włączono 5 RCTs oceniających DEN (w tym 1 – DEN vs ALN i 0 – DEN vs RIS)[9]	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN, RR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,51 (0,34; 0,72)** • złamania pozakręgowe: 0,98 (0,77; 1,30) • wycofanie leczenia z powodu AEs: 1,10 (0,74; 1,5) • przerwanie leczenia bez względu na przyczynę: 0,90 (0,47; 1,60) Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS, RR (95% CrI): • złamania kręgów: **0,53 (0,36; 0,77)*** • złamania pozakręgowe: 1,14 (0,83; 1,52)* • wycofanie leczenia z powodu AEs: 1,12 (0,77; 1,59)*	Na podstawie obecnych dowodów naukowych można stwierdzić, że w profilaktyce wtórnej, gdy uwzględnia się zarówno skuteczność w zapobieganiu złamaniom, jak i bezpieczeństwo, optymalne terapie stanowią: romosozumab, teryparatyd, denosumab i ryzedronian. Sekwencyjne leczenie romosozumabem, a następnie alendronianem, może stanowić najbardziej efektywną strategię terapeutyczną u kobiet po

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania	oraz leczenie uzupełniające witaminą D i/lub wapniem w każdym ramieniu badania Komparator: placebo lub każda z ocenianych interwencji (porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami) Populacja: kobiety po menopauzie z osteoporozą lub osteopenią [analizowane w dwóch odrębnych, predefiniowanych populacjach: (1) „prewencja pierwotna" - kobiety z BMD *T-score* od-1 do-2,5, bez złamań osteoporotycznych; (2) „prewencja wtórna - BMD *T- score* <-2,5 i/lub przebyte co najmniej jedno złamanie osteoporotyczne"][8]; kryteria wykluczające: kobiety po menopauzie z osteoporozą wtórną, populacje w większości azjatyckie (% rasy kaukaskiej <50%) Rodzaj badań: RCTs, trwające co najmniej rok Punkty końcowe: skuteczność (złamania kręgów, złamania pozakręgowe); bezpieczeństwo (tolerancja - wycofanie leczenia z powodu AEs, akceptowalność - przerwanie leczenia bez względu na przyczynę) Inne kryteria: publikacje w języku angielskim Ocena AMSTAR 2: niska wiarygodność		• przerwanie leczenia bez względu na przyczynę: 1,00 (0,53; 1,79)*	menopauzie z ciężką osteoporozą lub z wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych. Dalsze badania są potrzebne w celu identyfikacji optymalnych sekwencji terapii, czasu trwania leczenia i dawkowania terapii sekwencyjnych.
Willems 2022 Cel: ocena wpływu NMAs w wyznaczonych punktach czasowych (ang. *time point-specific NMAs*) na wskaźniki względnej skuteczności terapii	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA • przeszukane bazy danych: Medline, Medline *In-Process Citations, Epubs Ahead of Print & Daily Update*, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) • zakres czasowy wyszukiwania: do 02.09.2020 Oceniana interwencja: romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd, alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian, denosumab, raloksyfen; w	Do PS włączono 103 RCTs, z czego do NMA włączono RCTs zawierające poszukiwane punkty końcowe: 27 RCTs dla złamań i 42 RCTs dla BMD. Do NMA włączono 15 RCTs oceniających DEN:	Wyniki NMA dla porównania DEN vs ALN, RR (95% CrI): • złamania kręgów: ○ po 12 mies.: 0,74 (0,41; 1,51) ○ po 24 mies.: 0,77 (0,50; 1,28) ○ po 36 mies.: **0,66 (0,46; 0,94)** • złamania pozakręgowe: ○ po 12 mies.: 1,07 (0,71; 1,70) ○ po 24 mies.: 1,47 (0,87; 2,80) ○ po 36 mies.: **1,32 (1,05; 1,64)**	Przeprowadzone analizy wykazały, że wyniki NMAs mogą się różnić w zależności od okresu obserwacji, wobec czego w przeprowadzanych porównaniach pośrednich należy zwracać uwagę na momenty czasowe, dla których raportowane są wyniki oceny skuteczności leków stosowanych w leczeniu chorych na osteoporozę w

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki[1]	Wnioski
przeciwosteoporotycznych Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów Źródło finansowania: UCB Pharma, Amgen Inc.	dawkach zarejestrowanych[10]; oraz leczenie uzupełniające witaminą D i/lub wapniem jako leczenie podstawowe Komparator: placebo lub każda z ocenianych interwencji (porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami) Populacja: kobiety po menopauzie z rozpoznaniem osteoporozy Rodzaj badań: RCTs Punkty końcowe: złamania (nowe złamanie kręgów, pozakręgowe lub biodra) – po 12, 24, 36 miesiącach leczenia, BMD (w obrębie lędźwiowego odcinka kręgosłupa, całego stawu biodrowego lub szyjki kości udowej) – procentowa zmiana w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji Inne kryteria: wszystkie typy publikacji dostępnych w domenie publicznej (np. abstrakty, postery konferencyjne, publikacje pełnotekstowe, manuskrypty); wykluczano publikacje bez dostępnych, odpowiednich danych liczbowych (np. RR bez 95% CI, SD lub SE) Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność	• ocena złamań: 3 RCTs (z czego w żadnym nie przeprowadzono porównania DEN vs ALN ani DEN vs RIS) • ocena BMD: 12 RCTs (w tym 7 – DEN vs ALN i 1 – DEN vs RIS)	• złamania biodra: o po 12 mies.: 0,56 (0,19; 2,48) o po 24 mies.: 0,85 (0,37; 2,47) o po 36 mies.: 0,64 (0,25; 1,39) • zmiana procentowa BMD, MD (95% CrI): o odcinek lędźwiowy kręgosłupa: 2,75 (-0,11; 5,65) o cały staw biodrowy: **1,99 (0,41; 3,59)** o szyjka kości udowej: 0,48 (-0,91; 1,88) Wyniki NMA dla porównania DEN vs RIS, RR (95% CrI): • złamania kręgów: o po 12 mies.: 1,07 (0,58; 1,82) o po 24 mies.: **0,60 (0,38; 0,91)** o po 36 mies.: **0,56 (0,40; 0,78)** • złamania pozakręgowe: o po 12 mies.: 0,96 (0,53; 1,62) o po 24 mies.: 1,11 (0,74; 1,61) o po 36 mies.: 1,24 (0,87; 1,73) • złamania biodra: o po 12 mies.: nie oceniono o po 24 mies.: 2,34 (0,19; 10,78) o po 36 mies.: **0,37 (0,17; 0,71)** • zmiana procentowa BMD, MD (95% CrI): o odcinek lędźwiowy kręgosłupa: **4,13 (0,38; 7,86)** o cały staw biodrowy: **3,19 (1,00; 5,40)** o szyjka kości udowej: **1,75 (0,21; 3,31)**	badaniach RCT. Metaanalizy sieciowe w wyznaczonych punktach czasowych (ang. *time point-specific NMAs*) pozwalają na dokonanie porównań wyników w określonych momentach czasowych, co ma istotne znaczenie dla podejmowania decyzji klinicznych. Leki o działaniu anabolicznym na kość, takie jak romosozumab, teryparatyd i abaloparatyd, były terapiami najskuteczniejszymi w redukcji ryzyka złamań w większości lokalizacji i punktów czasowych. Przy tym sekwencyjne leczenie romosozumabem, a następnie alendronianem najczęściej wykazywało najwyższe lub drugie najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszym spośród analizowanych schematów terapeutycznych, w odniesieniu do wszystkich typów złamań i punktów czasowych. Należy uwzględniać ograniczenia metodologiczne opublikowanych badań randomizowanych podczas prowadzenia i interpretacji pośrednich analiz porównawczych.

* wartości obliczone na podstawie podanych w publikacji źródłowej dla porównania komparator vs DEN;

1 bez względu na zakres problemu decyzyjnego w opisywanym PS do przeglądu badań wtórnych ekstrahowano wyniki porównań predefiniowanych w analizie własnej, tj.: DEN vs ALN, DEN vs RIS lub DEN vs bisfosfoniany (o ile do bisfosfonianów zaliczono wyłącznie ALN i RIS);

2 publikacje *Davis 2020* i *Simpson 2020* zostały opracowane w ramach tego samego, szerokiego projektu oceny HTA, dotyczącego leków osteoporotycznych innych niż bisfosfoniany w prewencji złamań osteoporotycznych/niskoenergetycznych (program NIHR HTA nr 14/66/01); w analizie własnej bazowano głównie na publikacji *Davis 2020*, z uwagi na szerszy zakres zawartych w niej informacji (niemniej obie publikacje zawierały te same wyniki dla poszukiwanych porównań DEN vs ALN i DEN vs RIS);

3 zgodnie z charakterystyką wyjściową włączonych badań (Tabela 3 w publikacji *Davis 2020*) w badaniach włączonych do PS uwzględniono następujące grupy pacjentów – wszystkie obejmowały chorych na osteoporozę: kobiety po menopauzie z osteoporozą, mężczyźni z osteoporozą, kobiety i/lub mężczyźni z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami, pacjenci (bez względu na płeć) po operacji

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

osteoporotycznego złamania biodra; w odrębnie scharakteryzowanych badaniach włączonych do NMA na podstawie starszego raportu HTA NICE dotyczącego bisfosfonianów (Tabela 12 w publikacji *Davis 2020*) również zdecydowaną większość stanowiły badania przeprowadzone na populacji z rozpoznaną osteoporozą;

[4] kryteria włączenia dotyczące dawkowania leków stanowiących komparatory: alendronian – tabletka 70 mg raz dziennie raz w tygodniu; ibandronian – tabletka 150 mg raz w miesiącu lub wlew 3 mg/3 ml raz na 3 miesiące; ryzedronian – tabletka 35 mg raz na tydzień; zoledronian – wlew 4 mg/5 ml lub 4 mg/100 ml raz w miesiącu/na 3 miesiące / na rok lub 5 mg/100 ml raz na rok; bazedoksyfen – tabletka 20 mg raz dziennie, raloksyfen 60 mg raz dziennie;

[5] Andora, Australia, Belgia, Brunei, Kanada, Chorwacja, Kuba, Cypr, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Japonia, Luksemburg, Malta, Monako, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Portugalia, San Marino, Singapur, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA;

[6] NMA wykonywano w przypadku dostępności danych dla co najmniej ramion interwencji w co najmniej dwóch badaniach;

[7] kryteria włączenia dotyczące dawkowania ocenianych leków: abaloparatyd (SC, 80 µg raz dziennie), teryparatyd (SC, 20 µg raz dziennie), romosozumab (SC, 210 mg raz na miesiąc), denosumab (SC, 60 mg co 6 miesięcy), hormon przytarczyc (1–84) [SC, 100 µg raz dziennie; określany jako PTH(1–84)], zoledronian (IV, 5 mg co 24 miesiące), zoledronian (IV, 5 mg co 18 miesięcy), zoledronian (IV, 5 mg co 12 miesięcy), ranelinian strontu (PO, 2 g raz dziennie), lazofoksyfen (PO, 0,5 mg raz dziennie), bazedoksyfen (PO, 20 mg raz dziennie), raloksyfen (PO, 60 mg raz dziennie), ryzedronian (PO, 35 mg raz na tydzień lub 5 mg raz dziennie), alendronian (PO, 35 lub 70 mg raz na tydzień albo 5 lub 10 mg raz dziennie) oraz ibandronian (PO, 150 mg raz na miesiąc);

[8] do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie wyniki uzyskane w populacji określonej jako „prewencja wtórna";

[9] nie podano, które z RCTs oceniających DEN uwzględniono w NMA dla populacji „prewencja wtórna";

[10] kryteria włączenia dotyczące dawkowania ocenianych leków: romosozumab (210 mg SC raz w miesiącu), sekwencyjne leczenie romosozumabem i alendronianem (romosozumab 210 mg SC raz w miesiącu, następnie alendronian 70 mg PO raz w tygodniu), raloksyfen (60 mg PO raz dziennie), alendronian (10 mg PO raz dziennie lub 70 mg PO raz w tygodniu), ryzedronian (5 mg PO raz dziennie lub 35 mg PO raz w tygodniu), zoledronian (5 mg IV raz w roku), denosumab (60 mg SC dwa razy w roku), teryparatyd (20 µg SC raz dziennie), abaloparatyd (80 µg SC raz dziennie), ibandronian (150 mg PO raz w miesiącu).

Na 7 przeglądów systematycznych oceniających **złamania kręgów** u chorych na osteoporozę w 5 wykazano istotną redukcję ryzyka tego typu zdarzeń względem ALN i/lub RIS, a w 2 różnice nie były istotne statystycznie. W szczególności, wyniki dwóch przeglądów systematycznych z NMA przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. chorych na osteoporozę, bez względu na płeć i etiologię osteoporozy – *NICE HTA 2020* i *Shen 2022* – zgodnie wskazały, że leczenie denosumabem jest istotnie skuteczniejsze od alendronianu, jak i ryzedronianu w redukowaniu ryzyka złamań kręgów, o około 40% względem każdego wymienionych komparatorów. Także w większości (3 na 5) przeglądów przeprowadzonych dla węższej populacji, kobiet cierpiących na osteoporozę pomenopauzalną, uzyskano wyniki świadczące o przewadze denosumabu nad RIS i ALN w zapobieganiu nowym złamaniom kręgów (*Albert 2021, Wen 2020, Willems 2022*). W przeglądzie, w którym odrębnie analizowano wyniki po 12, 24 o 36 miesiącach obserwacji (*Willems 2022*) korzyść w postaci redukcji złamań kręgów u leczonych DEN była widoczna po 24 i 36 (vs RIS) lub po 36 (vs ALN) miesiącach terapii. Statystycznie istotnych różnic na korzyść denosumabu nie uzyskano tylko w dwóch przeglądach oceniających złamania kręgów (*Moshi 2023* – wykonano tylko porównanie z RIS; *Wei 2023*).

Porównania przeprowadzone w zakresie **pozostałych kategorii złamań** generalnie nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami. Tylko w jednym przeglądzie (*Willems 2022*) jeden z komparatorów – ALN – uzyskiwał istotną statystycznie przewagę nad DEN pod względem redukcji ryzyka złamań pozakręgowych, tylko w jednym z 3 analizowanych okresach obserwacji (po 36 miesiącach). Jednak w pozostałych 4 pracach oceniających złamania pozakręgowe (*Moshi 2023, NICE HTA 2020, Shen 2022, Wen 2020*) różnice pomiędzy DEN a rozważanymi komparatorami nie były istotne statystycznie.

Wyniki oceny wpływu DEN, względem ALN i RIS, na **BMD** były w analizowanych przeglądach niespójne. W pracy *NICE HTA 2020* w NMA wykazano, że DEN pozwala na uzyskanie statystycznie istotnie większej poprawy procentowej BMD w obrębie szyjki kości udowej względem obu wspomnianych komparatorów. W pracy *Willems 2022* leczenie DEN było związane z istotnie lepszym wynikiem w zakresie BMD w obrębie szyjki kości udowej w porównaniu z RIS, natomiast różnica DEN vs ALN nie była statystycznie istotna. Z kolei w przeglądzie *Moshi 2023* wyniki NMA wskazywały na istotnie mniejszy wpływ DEN na BMD w obrębie szyjki kości udowej w porównaniach z ALN i RIS. Analizy zmian BMD mierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w przeglądzie *Willems 2022* wskazywały istotną statystycznie przewagę DEN nad RIS, przy braku znamiennych różnic względem ALN; a wyniki NMA *Moshi 2023* – na istotnie niższą skuteczność DEN względem obu komparatorów. Ponadto w pracy *Willems 2022* DEN był

statystycznie istotnie skuteczniejszy od ALN i RIS w poprawie BMD w obrębie całego stawu biodrowego. Interpretując opisane wyniki dotyczące zmian w BMD należy mieć na uwadze, że do przeglądu opracowań wtórnych kwalifikowano wyłącznie prace oceniające złamania. Wśród włączonych przeglądów oceny zmian BMD dokonano, w zależności od lokalizacji pomiaru tego parametru, tylko w 1 do 3 pracach. Dokonanie kompletnej syntezy danych w zakresie wspomnianych parametrów surogatowych skuteczności, tj. zmian BMD, wykracza zatem w analizie własnej poza przyjęty zakres oceny, ukierunkowany na punkty końcowe istotne klinicznie.

W przeprowadzonej w analizowanych przeglądach systematycznych porównawczej ocenie punktów końcowych **bezpieczeństwa** nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy DEN a ALN lub RIS pod w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (*Moshi 2023*), ani ciężkich (*Moshi 2023, Wei 2023*). Leczenie DEN nie zwiększało również, w porównaniu z ALN, ryzyka wycofania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (*Moshi 2023* – wyłącznie porównanie z ALN; *Wen 2020*), ani częstości przerywania leczenia bez względu na przyczynę (*Wen 2020*). W dwóch pozostałych pracach oceniających bezpieczeństwo (*NICE HTA 2020* i *Shen 2022*) podano wyłącznie oszacowania częstości poszczególnych kategorii AEs w łącznych grupach pacjentów leczonych denosumabem, bez oceny różnic względem ALN lub RIS. W przeglądzie *NICE HTA 2020* ryzyko wystąpienia AEs i SAEs u leczonych DEN oszacowano w szerokich zakresach, odpowiednio 12,1% - 94,3% i 2% - 25,8%. Zgodnie z wynikami oszacowań w pracy *Shen 2022* u 13% (95% CI: 10%; 17%) pacjentów leczonych DEN zgłaszano bóle mięśniowo-szkieletowe, a pozostałe AEs występowały z częstością <10%.

Wśród uwzględnionych w opisanych wyżej przeglądach systematycznych publikacji źródłowych opisujących pierwotne badania oceniające denosumab lub komparatory wskazane w analizie własnej dla denosumabu (alendronian, ryzedronian), względem siebie lub placebo, w docelowej populacji pacjentów odnalezione przeglądy systematyczne w dużej mierze potwierdzały trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż w większości przypadków uwzględniały te same badania kliniczne, które były zidentyfikowane w ramach własnego przeglądu. Na podstawie analizy włączonych do przeglądów badań zidentyfikowano jednak dwie publikacje, które nie zostały zidentyfikowane w wyniku własnego przeglądu (*Carfora 1998, Seeman 2010)* - przeanalizowano możliwość ich uwzględnienia w analizie jako publikacje odnalezione poza główną strategią wyszukiwania. Należy przy tym mieć na uwadze różnice pomiędzy poszczególnymi, opublikowanymi przeglądami systematycznymi a analizą własną pod względem daty wyszukiwania i szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia badań pierwotnych. W analizie własnej zastosowano ścisłe kryteria włączenia dla populacji, w oparciu o definicję osteoporozy ze zwiększonym

ryzykiem złamań, przyjmowaną w aktualnych kryteriach refundacyjnych dla denosumabu (*T-score* mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego; patrz: *APD Izamby 2026*), dawkowanie i droga podania leków stanowiących ocenianą interwencję i komparatory musiały odpowiadać aktualnym ChPL oraz uwzględniano wyłącznie te badania kliniczne, w których ocenie poddano istotne klinicznie punkty końcowe skuteczności. Żaden z odnalezionych przeglądów systematycznych nie odpowiadał pod względem przyjętego schematu PICOS w sposób ścisły analizie własnej.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 17 lutego 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 2143 w Pubmed, 6368 w Embase oraz 2544 w Cochrane (łącznie 10952). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 3403.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 7652) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 7346 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 387;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 224;
- brak odpowiednich komparatorów: 359;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 1753.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (272), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (1713) oraz opracowania wtórne (2638). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne, jak również opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Z uwagi na szeroki zakres wyszukiwania także w kontekście czasu publikacji i brak dostępu, nie udało się uzyskać pełnego tekstu dla 4 rekordów – abstrakty tych doniesień wskazywały, że nie były one ukierunkowane na ocenę złamań, a więc nie kwalifikowały się do głównych analiz. W związku z tym zdecydowano, że z dużym prawdopodobieństwem publikacje te nie zawierają poszukiwanych wyników, i wykluczono je z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (302) rekordy, spośród których 267 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 15;
- opracowanie wtórne: 1;

- nieprawidłowa interwencja: 11;
- nieodpowiednia populacja: 50;
- nieodpowiedni komparator: 20;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 170.

Dodatkowo, w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji oraz opracowań wtórnych zidentyfikowano 2 publikacje, które potencjalne spełniałyby kryteria włączenia do analizy pełnych tekstów, ale nie znalazły się w wynikach wyszukiwania badań pierwotnych – jedną z nich (*Carfora 1998*) włączono ostatecznie do analizy (nie jest ona indeksowana w żadnej z podstawowych przeszukiwanych baz informacji medycznej), natomiast drugą (*Seeman 2010*) wykluczono z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych: było to badanie RCT prowadzone w populacji kobiet po menopauzie w wieku 50–70 lat, z T-score w zakresie od -2,0 do -3,0 (kręgosłup lędźwiowy lub biodro), wykluczano kobiety ze złamaniem osteoporotycznym po 50 roku życia. W badaniu porównywano denosumab z alendronianem i placebo; celem była ocena wpływu leczenia na mikroarchitekturę kości łokciowej i promieniowej (ocenia utkania korowego i beleczkowego), oraz parametry gęstości i wytrzymałości kości; nie oceniano występowania złamań jako punktu końcowego w tym badaniu. Ponadto, kryteria włączenia na podstawie wartości T-score wskazują, że włączano populację z osteoporozą lub osteopenią: średnia wartość T-score we włączonej populacji wyniosła -1,3 dla biodra i -2,4 dla kręgosłupa lędźwiowego, co wskazuje na osteopenię. Publikacja *Carfora 1998* została włączona do analizy, jednak publikacja pełnotekstowa nie była dla niej dostępna – w związku z tym, wyniki dla tego badania zaczerpnięto z opracowania wtórnego *Davis 2020*, w którym to badanie było uwzględniane. Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania wstępnie wyselekcjonowano 14 doniesień konferencyjnych, spośród których po szczegółowej analizie żadne nie zostało włączone do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

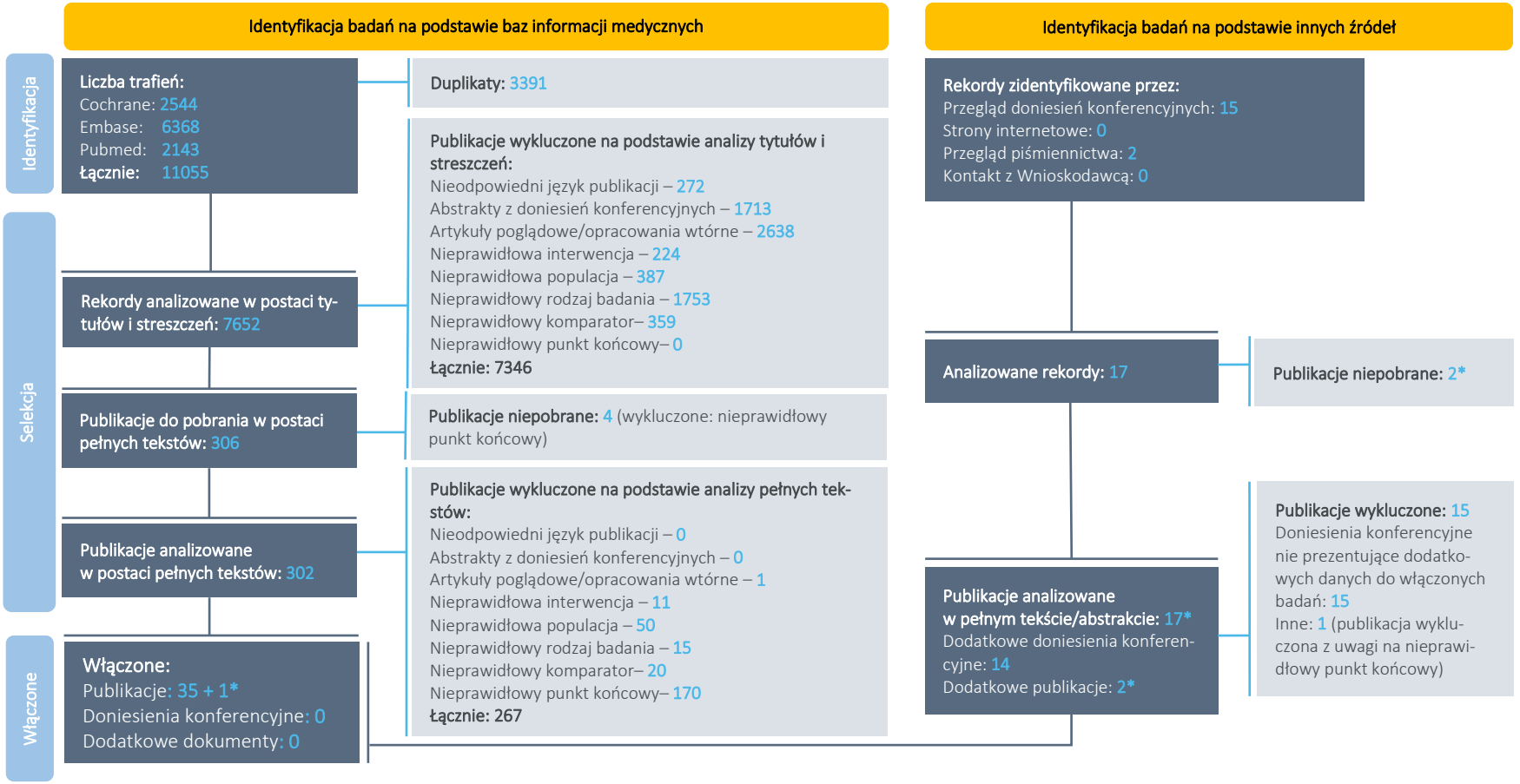
Do raportu włączono więc 35 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 1 pozycję dodatkową (publikacja odnaleziona poza strategią wyszukiwania). Ogółem uwzględnione publikacje zostały wykorzystane w następujących analizach:

- Bezpośrednie porównanie denosumabu z alendronianem: uwzględniono 1 badanie RCT (próba *DIRECT*), opisane w 1 publikacji *Nakamura 2014*

- 6 badań (6 publikacji) prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), przedstawiających wyniki porównania denosumabu z ocenianymi komparatorami: *Behanova 2019*, *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023*, *Pedersen 2019*, *Tai 2023*
- Porównanie pośrednie denosumabu z ocenianymi komparatorami – wariant podstawowy analizy NMA (badania ukierunkowane na ocenę złamań, uwzględniające pacjentki po menopauzie, z osteoporozą – nie odnaleziono badań celowanych na populacje męską), uwzględniono ogółem 5 badań RCT (opisanych w 7 publikacjach):
    - porównanie denosumabu z placebo: 1 badanie *FREEDOM*, opisane w 1 publikacji *Cummings 2009*;
    - porównanie alendronianu z placebo: 2 badania, *FIT I* oraz *FIT II*, opisane w 4 publikacjach: *Black 1993* (opis wspólnej metodyki badania *FIT*), *Black 2000* (wyniki obu badań *FIT* w populacji pacjentek z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów lub z osteoporozą), *Black 1996* (wyniki badania *FIT I*: chore z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów), *Cummings 1998* (wyniki badania *FIT II*: chore bez wyjściowej obecności złamań kręgów [populacja ta obejmowała też pacjentki z osteoporozą])
    - porównanie ryzedronianu z placebo: 2 badania, *VERT-NA* oraz *VERT-MN*, opisane w 2 publikacjach: *Harris 1999* (badanie *VERT-NA*) oraz *Reginster 2000* (badanie *VERT-MN*)
- Porównanie pośrednie denosumabu z ocenianymi komparatorami – wariant dodatkowy analizy NMA (poszerzona ocena o dodatkowe badania nie ukierunkowane na ocenę złamań, lub prowadzone w różnych populacjach osób z osteoporozą), uwzględniono ogółem:
    - 4 badania (4 publikacje) porównujące denosumab z placebo: *ADAMO* (*Orwoll 2012*), *Koh 2016*, *PROUD* (*Greenspan 2025*), *Smith 2009*; dodatkowo w ramach tej sieci uwzględniono również wyniki badania *DIRECT*, w ramach którego prowadzono także porównanie denosumabu z placebo
    - 7 badań (7 publikacji: 6 zidentyfikowanych w wyszukiwaniu + 1 dodatkowa poza strategią) porównujących alendronian z placebo: *Dursun 2001*, *Greenspan 2002*, *Liberman 1995*, *Miller 2004*, *Orwoll 2000*, *Tucci 1996* oraz zidentyfikowane poza strategią *Carfora 1998* (nieindeksowane w przeszukiwanych bazach informacji medycznej)
    - 5 badań (7 publikacji) porównujących ryzedronian z placebo: *BMD-MN* (*Fogelman 2000*), *Boonen 2009*, *Palomba 2005* (*Palomba 2005*, *Palomba 2008*), *Reid 2000*, *Ringe 2006* (*Ringe 2006*, *Ringe 2009*)

- 3 badania (4 publikacje) porównujące bezpośrednio oceniane leki, uwzględnione w dodatkowym wariancie obliczeń porównania pośredniego: *Doria 2016* (porównanie DEN vs ALN), *Muscoso 2004* (porównanie ALN vs RIS) oraz *Saag 2018* (publikacje *Saag 2018*, *Saag 2019*); dodatkowo w obliczeniach w ramach tego wariantu uwzględniono także wyniki badania *DIRECT* (DEN vs ALN).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



* 2 publikacje niepobrane przeanalizowano na podstawie dostępnego abstraktu, i z uwagi na fakt, że udało się wyczerpująco uzasadnić przyczynę wkluczenia w przypadku jednej z nich uznano, że była ona analizowana tak, jakby pełny tekst był dostępny, druga natomiast została włączona do raportu, a jej wyniki zaczerpnięto z opracowania wtórnego – szczegółowo zostało to opisane powyżej w akapicie dot. opisu analizy piśmiennictwa.

5 Denosumab vs bisfosfoniany – badania RCT

Odnalezione badanie z randomizacją *DIRECT* (NCT00680953) było wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy prowadzoną w Japonii, z podwójnym zaślepieniem, kontrolą placebo i aktywną (niezaślepioną) kontrolą. Badanie miało na celu ocenę skuteczności denosumabu (DEN) w redukcji ryzyka nowych lub pogarszających się złamań kręgów u japońskich kobiet po menopauzie i mężczyzn z osteoporozą, w porównaniu z placebo (PBO). W badaniu obecne były 3 grupy interwencji (przydział w stosunku 2:2:1): denosumab (DEN), placebo (PBO, dopasowane do denosumabu), alendronian (ALN, bez zaślepienia). Badanie było zaprojektowane z wystarczającą mocą do porównania denosumabu z placebo w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (Tabela 9). Natomiast porównanie denosumabu z alendronianem miało charakter eksploracyjny (analiza *post-hoc*) i nie było pierwotnym celem badania. Celem porównania z alendronianem było rozważenie klinicznego zastosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy w populacji japońskiej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania denosumabu z alendronianem. Wyniki dotyczące porównania denosumabu z placebo przedstawiono w rozdziale „DEN vs BIS – porównanie pośrednie".

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *DIRECT* było wieloośrodkową próbą kliniczną prowadzoną w Japonii, w okresie 24 miesięcy obserwacji. Próba finansowana była przez Daiichi-Sankyo Co Ltd, Tokyo, Japan. W badaniu obecne były 3 grupy: denosumab, placebo i alendronian – w niniejszej części raportu przedstawiono wyniki porównania denosumabu z alendronianem. Porównanie to wykonywano w ramach eksploracyjnej analizy *post-hoc*, bez zaślepienia alendronianu.

W tabeli poniżej przedstawiono metodykę raportu.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *DIRECT*; DEN vs ALN.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
DIRECT NCT00680953, (*Nakamura 2014*)	*superiority*	IIA / 5 (R2;B0;W1)*	24 miesiące	Tak	DEN: 472 ALN: 242	skuteczność – FAS; bezpieczeństwo – mITT	wieloośrodkowe (Japonia)	Daiichi-Sankyo Co Ltd, Tokyo, Japan

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

* w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie dla porównania denosumab vs placebo, natomiast alendronian podawano bez zaślepienia – w niniejszej części raportu analizujemy porównanie DEN vs ALN, więc przyjęto ocenę jak dla braku zaślepienia.

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), osób poddanych randomizacji, z wyjątkiem tych, u których nie stwierdzono osteoporozy w trakcie skryningu, nie otrzymały interwencji, lub dla których nie były dostępne dane dotyczące skuteczności po pierwszej dawce interwencji. Natomiast analiza bezpieczeństwa była prowadzona w populacji osób, które otrzymały ≥1 dawkę ocenianych interwencji (mITT).

Wyniki badania *DIRECT* pochodzą z publikacji *Nakamura 2014*.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *DIRECT*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
DIRECT	Publikacja *Nakamura 2014*	24 miesiące	Główna publikacja – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Wielkość populacji oszacowano na 440 osób w grupach DEN i PBO oraz 220 w grupie ALN. Taka liczebność zapewniała 90% moc statystyczną do wykrycia zakładanych różnic między grupą DEB a PBO. Badanie nie było zaprojektowane do oceny różnic w złamaniach poza kręgowych oraz porównania z alendronianem z wystarczającą mocą statystyczną. Opis zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 9. Ocena mocy w badaniu *DIRECT*.

Badanie	Ocena	Opis
DIRECT	Tak	• Oszacowano wielkość populacji (440 osób w grupie DEN i PBO, 220 w grupie ALN) zapewniającą 90% moc statystyczną, do wykrycia 50% redukcji częstości nowych lub pogarszających się złamań kręgów w grupie DEN w porównaniu z PBO, przy założeniu: 16% częstości złamań w grupie placebo po 24 miesiącach i 20% odsetka rezygnacji uczestników. • Badanie nie było zaprojektowane do oceny różnic w złamaniach poza kręgowych oraz porównania z alendronianem z wystarczającą mocą statystyczną. • Porównanie ALN vs DEN lub PBO były analizami post-hoc i nie były predefiniowane w protokole (analiza eksploracyjna).

Badanie oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Randomizacja do grup była przeprowadzona w stosunku 2:2:1 (DEN, PBO, ALN), z uwzględnieniem płci jako czynnika stratyfikacji. Denosumab podawany był z utrzymaniem podwójnego zaślepienia (kontrolowane placebo), natomiast alendronian podawany był bez zaślepienia – w związku z tym w ogólnej ocenie przyjęto brak zaślepienia, i nie przydzielono punktu. W publikacji zaprezentowano dane dotyczące przepływu pacjentów.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *DIRECT*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
DIRECT	5 (R2;B0;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 (DEN, PBO, ALN); Czynniki stratyfikacji: ▪ Płeć.	Zaślepienie: podwójne dla porównania DEN vs PBO; brak zaślepienia grupy ALN. W niniejszym rozdziale oceniano porównanie DEN vs ALN, więc ogółem przyjęto brak zaślepienia i nie przyznano punktu.	Tak

W ramach kwalifikacji do badania skryningowi poddano 2650 pacjentów, spośród których 1262 poddano randomizacji do trzech grup: 500 do grupy DEN, 511 do PBO i 251 do ALN. Odpowiednio 25 (5%), 30 (5,9%) i 9 (3,6%) chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia. Kilkanaście procent pacjentów przedwcześnie zakończyło badanie: około 12% w grupach DEN i PBO oraz 15% w ALN (nie podano przyczyn). 24 miesiące badania ukończyło nieco ponad 80% chorych w każdej z grup.

Populacja analizy bezpieczeństwa (mITT) wyniosła: 475 (95,0%) dla grupy DEN, 481 (94,1%) dla PBO i 242 (96,4%) dla ALN. Natomiast populacja analizy skuteczności (FAS): 472 (94,4%) dla grupy DEN, 480 (93,9%) dla PBO i 242 (96,4%) dla ALN.

Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniu *DIRECT*.

	DIRECT		
	DEN	PBO	ALN
Źródło		*Nakamura 2014*	
Skryning		2650	
▪ Wykluczenie		– 1388	
Randomizacja (ITT)		1262 (100%)	
	500 (100%)	511 (100%)	251 (100%)
Brak otrzymania leczenia	25 (5%)	30 (5,9%)	9 (3,6%)
Przedwczesne zakończenie badania	61 (12,2%)	65 (12,7%)	38 (15,1%)
Ukończenie badania (24 miesiące)	414 (82,8%)	416 (81,4%)	204 (81,3%)
Analiza skuteczności (FAS)	472 (94,4%)*	480 (93,9%)**	242 (96,4%)
Analiza bezpieczeństwa (mITT)	475 (95,0%)	481 (94,1%)	242 (96,4%)

* 3 pacjentów wykluczono z powodu braku skuteczności po podaniu interwencji;
** 1 pacjent został wykluczony z powodu braku skuteczności po podaniu interwencji;
FAS – *full analysis set*.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *DIRECT* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *DIRECT* według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
DIRECT	Ocena złamań kręgów	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Ocena złamań pozakręgowych	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Ocena BMD	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Ocena BTM	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Wysokie

Proces randomizacji w badaniu *DIRECT* został przeprowadzony prawidłowo – zastosowano randomizację w stosunku 2:2:1 (DEN vs PBO vs ALN), z uwzględnieniem płci jako czynnika stratyfikacji. W publikacji brak jednak informacji o sposobie ukrycia sekwencji przydziału (*allocation concealment*), co zwiększa niepewność w ocenie. Charakterystyka wyjściowa populacji była dobrze zbalansowana między grupami, bez istotnych różnic demograficznych i klinicznych. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z procesu randomizacji oceniono jako średnie (z powodu braku danych o ukryciu sekwencji przydziału).

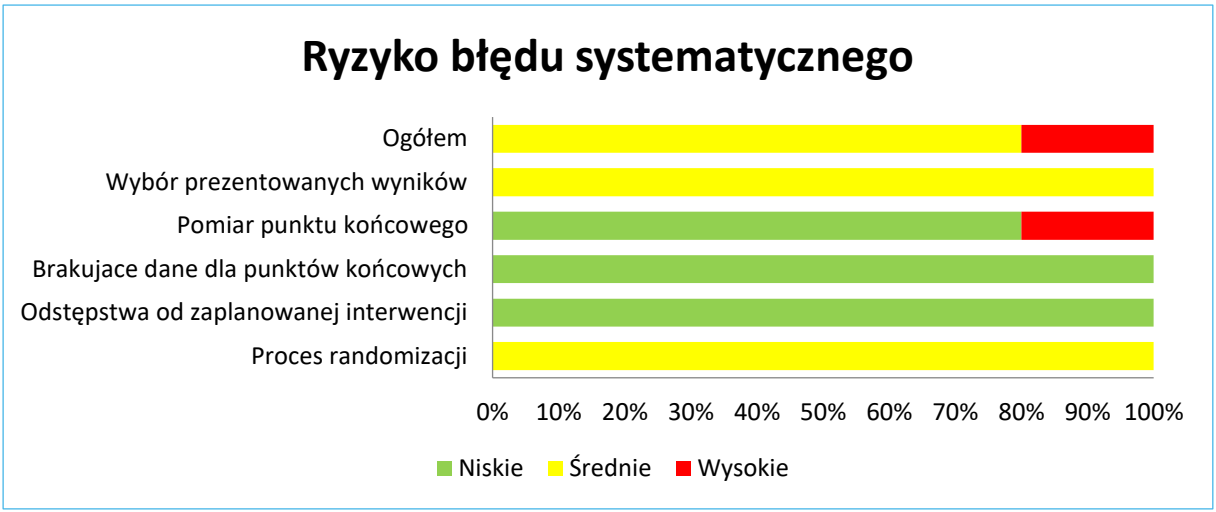
Dane dla ocenianych punktów końcowych (złamania kręgów, pozakręgowe, BMD, BTM, bezpieczeństwo) były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów w populacji FAS lub populacji bezpieczeństwa. Odsetek brakujących danych był niewielki i nie ma dowodów, że brak danych zależał od rzeczywistej wartości wyniku. Nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji (*lost to follow-up*). Ryzyko błędu w tej domenie oceniono jako niskie.

W badaniu denosumab podawany był z utrzymaniem podwójnego zaślepienia, natomiast alendronian podawano bez zaślepienia – zarówno pacjenci jak i badacze byli świadomi podawanej interwencji. Jednak ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia. W związku z czym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie dla oceny złamań kręgów i pozakręgowych. Również w przypadku oceny BMD i BTM ryzyko to oceniono na niskie, gdyż pomiary BMD wykonywane były centralnie, przez wyspecjalizowanego dostawcę (DXA), a oznaczenia BTM wykonywane były w centralnym laboratorium metodami ELISA i chemiluminescencji. Z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na wysokie – zdarzenia niepożądane zbierane były systematycznie i klasyfikowane wg MedDRA; jednak w porównaniu DEN vs ALN brak zaślepienia mógł wpłynąć na zgłaszanie subiektywnych AEs.

Porównanie DEN vs ALN było analizą *post-hoc*, nie zaplanowaną w protokole. Nie stwierdzono jednak dowodów na wybiórcze raportowanie wyników, ale ryzyko selekcji istnieje ze względu na eksploracyjny charakter tej analizy. Metody analizy były zgodne z głównym porównaniem (DEN vs PBO), co zmniejsza to ryzyko, ale nie eliminuje go. W związku z tym ryzyko błędu oceniono jako średnie.

Ogólne ryzyko błędu dla porównania DEN vs ALN oceniono na średnie w zakresie oceny skuteczności oraz na wysokie w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *DIRECT*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *DIRECT* włączano japońskich pacjentów obu płci z osteoporozą – kobiety po menopauzie lub mężczyzn w wieku przynajmniej 50 lat, z obecnymi złamaniami kręgów, w liczbie od 1 do 4. Zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy, wartość T-score gęstości mineralnej kości musiała być mniejsza niż -1,7 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 w obrębie całego biodra (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%). Pomiar gęstości kości wykonywany standardowo, metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA).

Wykluczano osoby z więcej niż 2 umiarkowanymi złamaniami kręgów i/lub jakimikolwiek ciężkimi złamaniami kręgów, w ocenie bocznych zdjęć radiologicznych kręgosłupa metodą półilościową.

Pacjenci nie mogli wcześniej stosować bisfosfonianów przez okres dłuższy niż 3 lata. Osoby stosujące bisfosfoniany krócej niż 3 lata kwalifikowały się do badania, jeśli przyjmowały bifosfoniany przez okres

krótszy niż 2 tygodnie lub nie przyjmowały żadnych dawek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Wykluczono z udziału w badaniu osoby, które przyjmowały selektywne modulatory receptora estrogenowego, kalcytoninę, hormonalną terapię zastępczą lub teryparatyd w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania.

Choroby przewlekłe, takie jak nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, hiperkalcemia, hipokalcemia, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Pageta kości, dyskwalifikowały pacjenta z udziału w badaniu *DIRECT*. Podobnie jak nieprawidłowa czynność nerek i wątroby: stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2,0 mg/dl oraz aktywność enzymów wątrobowych AST ≥80 IU/l i ALT ≥90 IU/l stanowiły kryterium wykluczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji do badania *DIRECT*.

Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *DIRECT*.

	DIRECT
Kryteria włączenia	▪ Japońscy pacjenci z osteoporozą
	▪ Kobiety po menopauzie i mężczyźni w wieku ≥50 lat
	▪ 1-4 istniejące złamania kręgów (ang. *prevalent fracture*)
	▪ Wartość T-score gęstości mineralnej kości (BMD) mniejsza niż -1,7 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) w obrębie całego biodra, oceniona metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy
	▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	▪ >2 umiarkowane złamania kręgów i/lub jakiekolwiek ciężkie złamanie kręgu w ocenie bocznych zdjęć radiologicznych kręgosłupa metodą półilościową (*semiquantitative [SQ] grading*)
	▪ Występowanie chorób lub stanów takich jak: nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, hiperkalcemia, hipokalcemia, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Pageta kości
	▪ Stosowanie doustnych bisfosfonianów (BIS) przez okres dłuższy niż 3 lata
	▪ Osoby, które stosowały bisfosfoniany krócej niż 3 lata, były kwalifikowane tylko wtedy, gdy: stosowały je <2 tyg. lub nie stosowały ich przez ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania
	▪ Stosowanie w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania: selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, kalcytoniny, hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), teriparatydu
	▪ Stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2,0 mg/dl
	▪ Aktywność enzymów wątrobowych: AST ≥80 IU/l, ALT ≥90 IU/l
	▪ Inne stany uznane za uniemożliwiające udział w badaniu

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *DIRECT* ocenianą populację stanowiło 472 chorych w grupie denosumabu i 242 pacjentów w grupie alendronianu. Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne włączonej populacji były podobne we wszystkich trzech grupach.

Spośród włączonej populacji kobiety stanowiły 95% uczestników, mężczyzn było tylko 5%. Średni wiek pacjentów wynosił w przybliżeniu 70 lat. Około połowę stanowili pacjenci w wieku pomiędzy 65 a 74 lata. Średnia wartość BMI włączonej populacji wynosiła około 22 kg/m^2, wskazując na prawidłową masę ciała.

Większość pacjentów (ponad 60%) miało obecne 1 złamanie kręgu, a ponad 20% chorych miało 2 złamania. Trzy lub więcej złamań kręgów stwierdzono u kilku procent chorych. U 20 pacjentów (6, 1,3% w grupie DEN i 5, 2,1% w grupie ALN) pierwotnie stwierdzono ≥1 złamanie kręgów podczas wstępnej oceny przez pojedynczego recenzenta, ale następnie w zaślepionej ocenie przeprowadzonej przez komisję, stwierdzono, że na początku badania nie występowało żadne złamanie kręgów. Pacjenci ci zostali wykluczeni z badania, jeśli stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy było <12 ng/ml podczas skryningu.

Średnia wartość T-score dla kręgosłupa lędźwiowego (L1-L4) była mniejsza niż -2,6; wynosiła -2,78 w grupie DEN i -2,69 w grupie ALN. W przypadku stawu biodrowego wartości T-score wyniosły odpowiednio -2,01 i -1,96, a dla szyjki kości udowej -2,38 i -2,29.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną populacji włączonej do badania *DIRECT*.

Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *DIRECT*.

Parametr	DEN N=472	ALN N=242
Płeć, n (%)		
Kobiety	449 (95,1%)	230 (95,0%)
Mężczyźni	23 (4,9%)	12 (5,0%)
Wiek [lata]		
Średnia (SD)	69,9 (7,36)	70,2 (7,31)
<65 lat	99 (21,0%)	56 (23,1%)

Parametr	DEN N=472	ALN N=242
65-74 lata	246 (52,1%)	112 (46,3%)
≥75 lat	127 (26,9%)	74 (30,6%)
BMI [kg/m²]		
Średnia (SD)	22,6 (2,9)	22,3 (3,0)
Obecne złamania kręgów *		
0	6 (1,3%)	5 (2,1%)
1	315 (66,7%)	157 (64,9%)
2	113 (23,9%)	62 (25,6%)
≥3	38 (8,1%)	18 (7,4%)
Wynik T-score, średnia (SD)		
Kręgosłup lędźwiowy (L1-L4)	-2,78 (0,89)	-2,69 (0,94)
Staw biodrowy	-2,01 (0,79)	-1,96 (0,79)
Szyjka kości udowej	-2,38 (0,70)	-2,29 (0,69)
Stężenie CTX-1 w surowicy [ng/ml]		
Średnia (IQR)	0,64 (0,44-0,78)	0,61 (0,42-0,77)
Stężenie 25-hydroksywitaminy D [ng/ml]		
Średnia (SD)	20,97 (6,08)	21,10 (6,30)

* U 20 pacjentów pierwotnie stwierdzono ≥1 złamanie kręgów podczas wstępnej oceny przez pojedynczego recenzenta, a następnie w zaślepionej ocenie przeprowadzonej przez komisję, stwierdzono, że na początku badania nie występowało żadne złamanie kręgów. Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy było <12 ng/ml podczas skryningu.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *DIRECT* oceniano 3 grupy: denosumab (DEN), placebo (PBO) i alendronian (ALN). Denosumab podawany był z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą dopasowanego placebo, natomiast alendronian podawany był w sposób niezaślepiony. W niniejszej części raportu rozpatrywane jest porównanie denosumabu z alendronianem.

Denosumab podawano podskórnie w dawce 60 mg co 6 miesięcy. Z kolei alendronian podawano doustnie w dawce 35 mg co tydzień. Dawka ta jest dwukrotnie mniejsza niż zalecana w Polsce (wg ChPL 70 mg/tygodniowo), jednak jest to dawka dopuszczona i zalecana w Japonii – z tego względu uwzględniono ją w raporcie, z ograniczeniami. Nie podano żadnych informacji na temat możliwości modyfikacji dawki.

Czas trwania leczenia wynosił 24 miesiące.

Wszyscy chorzy otrzymywali również codzienną suplementację wapnia (≥ 600 mg dziennie) oraz witaminy D (≥ 400 IU dziennie) przez cały okres badania.

Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniu *DIRECT*.

	DIRECT		
	DEN	PBO	ALN
Dawkowanie leków	Denosumab 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie (sc)	Placebo dopasowane do DEN	Alendronian 35 mg tygodniowo, doustnie → dawka mniejsza niż zalecana w Polsce (wg ChPL 70 mg/tyg.) – jednak jest to dawka zalecana w Japonii, w związku z czym grupa została uwzględniona w raporcie z ograniczeniami
	Dodatkowa codzienna suplementacja: ≥600 mg Ca i 400 IU wit. D; przez cały okres badania		
Czas leczenia	24 miesiące		

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *DIRECT* analiza skuteczności klinicznej prowadzana była w populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli osób poddanych randomizacji, z wyjątkiem tych, u których nie stwierdzono osteoporozy w trakcie skryningu, nie otrzymały interwencji lub dla których nie były dostępne dane dotyczące skuteczności po pierwszej dawce interwencji. Populację FAS stanowiło około 95% całej populacji poddanej randomizacji, 472 chorych w grupie DEN i 242 pacjentów w grupie ALN.

Porównanie ALN vs DEN było wykonywane w ramach analizy *post-hoc* i nie było predefiniowane w protokole (analiza eksploracyjna). Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do porównania denosumabu z alendronianem. Autorzy badania dla tego porównania zastosowali te same testy statystyczne, co w przypadku DEN vs PBO. Jednak wartości p dla tego porównania mają charakter eksploracyjny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgów, w okresie 24 miesięcy. Jako drugorzędowe punkty oceniano częstość występowania nowych złamań kręgów i złamań pozakręgowych. Oceniano także zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4), całym biodrze, szyjce kości udowej, dalszej (dystalnej)

części kości promieniowej oraz zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM). Definicje ocenianych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *DIRECT*.

Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Częstość występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgów, w okresie 24 miesięcy	▪ Ocena wykonywana morfometrycznie na podstawie zdjęć radiologicznych, analizowane na podstawie radiogramu w projekcji przednio-tylnej i bocznej od Th4 do L4 (ang. *antero-posterior and lateral spine radiographs*), wykonywanego co 6 mies.; ▪ Morfometryczne złamania kręgów: trzon kręgu oceniano morfometrią półilościową (SQ, ang. *semiquantitative*) lub ilościową (MQ, ang. *quantitative morphometry*). ▪ Nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*): wzrost o ≥1 stopień w skali SQ w trzonie kręgu, który był prawidłowy na początku badania oraz utrata wysokości w części przedniej, tylnej lub środkowej trzonu o ≥20% względem wartości wyjściowej. ▪ Pogorszenie złamania: definiowane analogicznie jak nowe złamanie, ale w trzonie z istniejącym złamaniem. ▪ W przypadku rozbieżności między metodami SQ i QM, komisja przeprowadzała binarną ocenę SQ w celu rozstrzygnięcia rozbieżnych wyników. ▪ Ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia
Drugorzędowe punkty końcowe	
Częstość występowania nowych złamań kręgów i złamań pozakręgowych	Ocena złamań pozakręgowych: badacze wykonywali zdjęcia radiologiczne w dowolnym momencie badania, gdy uczestnik zgłaszał objawy kliniczne. Komitet oceniał zdjęcia w sposób zaślepiony.
Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD)	Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4), całym biodrze, szyjce kości udowej, dalszej (dystalnej) części kości promieniowej: zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Metoda absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA).
Zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM)	Zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM) – CTX-1 (C-telopeptyd kolagenu typu 1), BSAP (fosfataza zasadowa specyficzna dla kości): zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Oznaczenia wykonywano w laboratorium centralnym.
Eksploracyjny punkt końcowy	Częstość występowania głównych złamań pozakręgowych, które są istotnie związane ze zmniejszoną BMD, obejmujących: bliższy odcinek kości ramiennej, przedramię, żebra/obojczyk, miednicę, biodro, dalszy odcinek kości udowej, bliższy odcinek kości piszczelowej.
Analiza post hoc	Częstość występowania innych złamań pozakręgowych (niegłównych), czyli wszystkich złamań pozakręgowych poza głównymi

Złamania czaszki, kości twarzy, żuchwy, śródręcza, palców rąk lub stóp zostały wykluczone, ponieważ nie wiążą się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości (BMD). Wykluczono także złamania patologiczne oraz te, które powstały w wyniku ciężkiego urazu (zdefiniowanego jako upadek z wysokości większej niż stołek, krzesło lub pierwszy szczebel drabiny, bądź inny ciężki uraz niezwiązany z upadkiem).

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

5.4.1 Nowe złamania kręgów lub pogorszenie istniejących

Częstość nowych lub pogorszenie istniejących złamań kręgów w okresie 24 miesięcy stanowiła główny punkt końcowy w badaniu *DIRECT*. Autorzy badania podali odsetki chorych z tym punktem wraz z oszacowanym hazardem względnym (HR) jego wystąpienia. Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 17. Częstość nowych lub pogorszenie istniejących złamań kręgów w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

Złamania	DEN N=472	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Kręgów, nowe lub pogorszenie istniejących	17* (3,6%)	17* (7,2%)	**0,51 (0,27; 0,99) p = 0,0453**	-0,03 (-0,071; 0,002) p = 0,0647	**0,466 (0,236; 0,923), p=0,0251**

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość nowych lub pogorszenie istniejących złamań kręgów w okresie 24 miesięcy leczenia denosumabem wyniosła 3,6% w porównaniu do 7,2% w grupie alendronianu. Oszacowany hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego był mniejszy o około 53% procent w grupie DEN względem ALN, HR = 0,466 (95% CI: 0,236; 0,923), i był istotny statystycznie, p = 0,0251.

5.4.2 Nowe złamania kręgów

Ocena nowych złamań kręgów w okresie 24 miesięcy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Autorzy badania podali odsetki chorych z tym punktem wraz z oszacowanym hazardem względnym (HR) jego wystąpienia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Częstość nowych złamań kręgów w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

Złamania	DEN N=472	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Kręgów	10* (2,2%)	12* (5,1%)	**0,43 (0,19; 0,97) p = 0,0433**	-0,03 (-0,059; 0,002) p = 0,0660	**0,416 (0,180; 0,962), p=0,0344**

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przypadki nowych złamań kręgów stwierdzono u 2,2% pacjentów leczonych denosumabem i 5,1% otrzymujących alendronian w okresie 24 miesięcy. Oszacowany hazard względny wyniósł 0,416 (95% CI: 0,180; 0,962), p = 0,0344 i był istotny statystycznie – wskazywał na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgów w grupie DEN w porównaniu do ALN.

5.4.3 Nowe złamania pozakręgowe

Jednym z dodatkowych punktów końcowych była ocena częstości występowania nowych złamań pozakręgowych w okresie 24 miesięcy leczenia. Złamania pozakręgowe oceniano w podziale na złamania duże (ang. *major*) oraz nieduże (ang. *nonmajor*). Autorzy badania podali odsetki chorych z tym punktem wraz z oszacowanym hazardem względnym (HR) jego wystąpienia. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 19. Częstość nowych złamań pozakręgowych w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

Złamania	DEN N=472	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Pozakręgowe	19* (4,1%)	7* (2,7%)	1,39 (0,59; 3,26) p = 0,4474	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4207	1,482 (0,588; 3,734), p=0,4004
Pozakręgowe duże (*major*) ^	8* (1,6%)	6* (2,3%)	0,68 (0,24; 1,95) p = 0,4765	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4999	0,687 (0,218; 2,165), p=0,5190
Pozakręgowe nieduże (*non-major*) †	12* (2,5%)	1* (0,4%)	6,15 (0,80; 47,04) p = 0,0800	**0,02 (0,005; 0,036) NNH = 47 (27; 202) p = 0,0107**	5,474 (0,707; 42,399), p=0,0671

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ Duże (*major*) złamania pozakręgowe obejmowały złamania bliższego końca kości ramiennej, przedramienia, żeber/obojczyka, miednicy, biodra, dalszego końca kości udowej i bliższego końca kości piszczelowej. Nie odnotowano żadnych przypadków złamania biodra w grupach otrzymujących denosumab i alendronian;
† Nieduże (*nonmajor*) złamania pozakręgowe obejmowały wszystkie złamania pozakręgowe, z wyłączeniem dużych złamań pozakręgowych.

Złamania pozakręgowe odnotowano u 4,1% chorych leczonych DEN i 2,7% pacjentów z grupy ALN. Spośród nich, za duże uznano złamania u 1,6% i 2,3% chorych leczonych odpowiednio DEN i ALN, natomiast odpowiednio 2,5% i 0,4% stanowiły złamania nieduże. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ryzyka wystąpienia poszczególnych złamań pozakręgowych pomiędzy chorymi leczonymi denosumabem i alendronianem.

5.4.4 Gęstość mineralna kości (BMD)

Jednym z dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *DIRECT* była zmiana gęstości mineralnej kości (BMD, z ang. *bone mineral density*). Oceniano BMD kręgosłupa lędźwiowego (ang. *lumbar spine*, L1–L4), biodra (ang. *total hip*), szyjki kości udowej (ang. *femoral neck*), dystalnej (dalszej) części kości promieniowej (ang. *distal one-third radius*). Uzyskane wyniki średniej procentowej zmiany w 24 miesiącu względem wartości początkowej dla populacji FAS zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Procentowa zmiana BMD w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

Populacja FAS	DEN N=472 Średnia zmiana (95% CI^) [SD†]	ALN N=242 Średnia zmiana (95% CI^) [SD†]	MD (95% CI)* [p.p.]	Ocena istotności różnic między grupami wg autorów badania
Kręgosłup lędźwiowy (*Lumbar spine*, L1–L4)	9,1% (8,7; 9,5) [4,43]	7,5% (6,9; 8,1) [4,76]	**1,60 (0,88; 2,32) p < 0,0001**	**p<0,05**, różnica istotna od 3 mies.
Biodro (*Total hip*)	4,6% (4,3; 4,9^) [3,33]	3,6% (3,2; 4,0^) [3,17]	**1,00 (0,41; 1,59) p = 0,0008**	**p<0,05**, różnica istotna od 3 mies.
Szyjka kości udowej (*Femoral neck*)	4,0% (3,6; 4,4) [4,43]	2,9% (2,4; 3,4) [3,97]	**1,10 (0,46; 1,74) p = 0,0008**	**p<0,05**, różnica istotna w 12 i 24 mies.
Dystalna (dalsza) część kości promieniowej (*Distal one-third radius*)	0,5% (0,2; 0,8) [3,33]	-0,2% (-0,7; 0,3) [3,97]	**0,70 (0,12; 1,28) p = 0,0187**	**p<0,05**, różnica istotna od 18 mies.

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ Dane odczytane z wykresu;
† Obliczono na podstawie danych odczytanych z wykresu.

W obu grupach w większości przypadków zaobserwowano zwiększenie BMD – największa poprawa wystąpiła w ocenie kręgosłupa lędźwiowego, gdzie procentowe zmiany BMD wyniosły 9,1% w grupie DEN i 7,5% w grupie ALN. W ocenie biodra zmiany były mniejsze (odpowiednio 4,6% i 3,6%), podobnie jak w ocenie szyjki kości udowej (odpowiednio 4,0% i 2,9%). Ocena dalszej części kości promieniowej wskazała na niewielką poprawę BMD w grupie DEN (0,5%) oraz niewielkie zmniejszenie w grupie ALN (-0,2%). Porównanie zmian pomiędzy grupami wykazało istotne statystycznie różnice w ocenie każdego odcinka kości – w grupie DEN poprawa była istotnie większa niż w grupie ALN ($p < 0,05$ dla każdej z ocen). W obliczeniach własnych (na podstawie danych odczytanych z wykresów) również uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść denosumabu.

5.4.5 Markery obrotu kostnego (BTM)

W badaniu *DIRECT* oceniano również stężenie markerów obrotu kostnego (BTM, z ang. *bone turnover markers*): markera resorpcji kości (rozpadu tkanki kostnej) CTX-1 (ang. *C-terminal telopeptide of type I collagen*) oraz markera formowania kości (tworzenia tkanki kostnej) BSAP (ang. *bone-specific alkaline phosphatase*). Stężenie oceniano w centralnym laboratorium i prezentowano wyniki mediany procentowej zmiany w 24 miesiącu w stosunku do wartości początkowych w całej populacji analizy skuteczności (FAS). Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 21. Procentowa zmiana BTM w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

Populacja FAS	DEN N=472 Mediana zmiany (IQR^)	ALN N=242 Mediana zmiany (IQR^)	MD (95% CI)* [p.p.]	Ocena istotności różnic między grupami wg autorów badania
CTX-1†	-63,3%^ (-45,3;-76,3)	-70,7%^ (-56,8;-78,0)	bd.‡	**p<0,05**, różnica istotna od 1 mies. (z wyj. 6 mies.)
BSAP	-50,2% (-41,8;-61,3)	-46,4% (-36,6;-58,3)	bd.‡	**p<0,05**, różnica istotna od 1 mies.

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ Dane odczytane z wykresu;
† W treści publikacji błędnie (odwrotnie) podano wartości zmian w grupach: -66,3% dla DEN i -70,9% dla ALN; na wykresie widoczne jest, że dla DEN redukcja jest mniejsza niż dla ALN – wyniki prezentowane na wykresie uznano za prawidłowe (generowane przez program), niż w tekście publikacji (większe ryzyko popełnienia błędu);
‡ W publikacji podano wartości mediany zmiany wraz z IQR – z tego powodu brak jest możliwości samodzielnego obliczenia różnicy średnich zmian między grupami.

W obydwu grupach raportowano zmniejszenie stężenia BTM po 24 miesiącach leczenia – procentowa redukcja stężenia CTX-1 była istotnie mniejsza w grupie denosumabu niż alendronianu ($p < 0,05$). Różnica była istotna już od 1 miesiąca leczenia (z wyjątkiem wyników dla 6 miesiąca). Również w przypadku oceny stężenia BSAP zaobserwowano jego zmniejszenie w czasie – wyniki porównania między grupami DEN vs ALN uzyskiwały istotność statystyczną ($p < 0,05$) od 1 miesiąca; w grupie DEN redukcja stężenia była większa niż w grupie ALN.

5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *DIRECT* była prowadzona w populacji osób, które otrzymały ≥1 dawkę ocenianych interwencji, czyli dla 475 chorych z grupy denosumabu (grupa zaślepiona) i 242 pacjentów z grupy alendronianu (grupa bez zaślepienia).

W ramach badania na każdej wizycie kontrolnej rejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane, niezależnie od ich związku z leczeniem, stosując klasyfikację MedDRA. Wykonywano również badania laboratoryjne – cyklicznie do 24 miesiąca. Oceniano AEs, SAEs, zgony, zdarzenia prowadzące do przerwania terapii oraz AESI, do których należały m.in. hipokalcemia, zakażenia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory, powikłania gojenia złamań, atypowe złamania kości udowej i martwica kości szczęki (ONJ). Potencjalne przypadki ONJ były weryfikowane przez niezależnego eksperta stomatologicznego, a gojenie złamań oceniano w ciągu 6 miesięcy od ich wystąpienia. Dodatkowo badano obecność przeciwciał przeciw denosumabowi w grupie DEN i placebo.

W przeprowadzonej w niniejszym raporcie analizie bezpieczeństwa obliczano ryzyko względne (RR) wystąpienia danego zdarzenia i różnicę ryzyka (RD) dla porównania pomiędzy grupami DEN vs ALN. W przypadku istotnego statystycznie wyniku obliczano parametr NNT/NNH. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), a także ciężkich AEs (SAEs) oraz AEs prowadzących do zakończenia badania, leczenia denosumabem lub zgonu.

Tabela 22. Ogólne kategorie AEs; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

AEs	DEN N=475	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs	448 (94,3%)	229 (94,6%)	1,00 (0,96; 1,03) p = 0,8620	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8620
SAEs	66 (13,9%)	30 (12,4%)	1,12 (0,75; 1,68) p = 0,5789	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5714
AEs skutkujące zgonem	5 (1,1%)	0 (0,0%)	5,62 (0,31; 101,14) p = 0,2421	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0646
AEs prowadzące do zakończenia badania	5 (1,1%)	2 (0,8%)	1,27 (0,25; 6,52) p = 0,7715	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7620
AEs prowadzące do zakończenia DEN/ALN	23 (4,8%)	18 (7,4%)	0,65 (0,36; 1,18) p = 0,1588	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1838

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u prawie 95% pacjentów w obu grupach. SAEs raportowano u około 13% pacjentów. Odnotowane AEs skutkowały zgonem u 5 pacjentów (1,1%) z grupy DEN, w grupie ALN nie stwierdzono takich przypadków. Około 1% pacjentów zakończyło badanie z powodu zaistniałych AEs. Zdarzenia niepożądane skutkowały zakończeniem stosowania denosumabu u 4,8% chorych, a alendronianu u 7,4% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny częstości AEs ogółem, SAEs, a także AEs prowadzących do zgonu, zakończenia badania i zakończenia leczenia. Leczenie denosumabem było dobrze tolerowane.

5.5.2 AEs specjalnego zainteresowania (AESI)

W badaniu *DIRECT* w ramach AESI oceniano m.in. hipokalcemie, zakażenia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory, powikłania gojenia złamań, atypowe złamania kości udowej i martwicę kości szczęki (ONJ). Uzyskane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23. AESI; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

AESI	DEN N=475	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokalcemia	2 (0,4%)	2 (0,8%)	0,51 (0,07; 3,59) p = 0,4987	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5350
Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej	6 (1,3%)	0 (0,0%)	6,64 (0,38; 117,32) p = 0,1965	**0,01 (0,00; 0,02) NNH = 80 (41; 1333) p = 0,0372**
Zakażenia	286 (60,2%)	131 (54,1%)	1,11 (0,97; 1,28) p = 0,1282	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1202
– Zapalenie nosa i gardła	211* (44,4%)	93* (38,4%)	1,16 (0,96; 1,40) p = 0,1321	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1216
– Zapalenie pęcherza moczowego	14* (2,9%)	9* (3,7%)	0,79 (0,35; 1,80) p = 0,5797	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5928
Egzema	70 (14,7%)	31 (12,8%)	1,05 (0,72; 1,53) p = 0,8051	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8036
AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością	90 (18,9%)	45 (18,6%)	1,02 (0,74; 1,41) p = 0,9092	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9089
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	68 (14,3%)	21 (8,7%)	**1,65 (1,04; 2,62) p = 0,0345**	**0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 112) p = 0,0198**
Nowotwory złośliwe lub nieokreślone	9 (1,9%)	2 (0,8%)	2,29 (0,50; 10,53) p = 0,2861	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2112
Powikłania gojenia złamania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–
Martwica kości szczęki (ONJ)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–
Nietypowe złamanie kości udowej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi AESI były zakażenia, odnotowane u 60,2% chorych leczonych denosumabem i 54,1% pacjentów otrzymujących alendronian. Najczęstszymi zakażeniami były zapalenie nosa i gardła (44,4% i 38,4% w grupach DEN i ALN) oraz zapalenie pęcherza moczowego (odpowiednio 5,9% i 3,7%). Wszystkie zakażenia miały łagodny przebieg.

U kilkunastu procent chorych w obu grupach raportowano AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością (prawie 19% w obu grupach) i egzemę (14,7% w DEN i 12,8% w ALN). Zaburzenia układu sercowo-

naczyniowego stwierdzono u większego odsetkach chorych leczonych DEN (14,3%) w porównaniu do ALN (8,7%). Ryzyko względne wystąpienia takich AEs było istotnie statystycznie większe w grupie DEN względem grupy ALN, RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), NNH = 18 (95% CI: 10; 112), p = 0,0345.

U dwóch pacjentów z grupy denosumabu (0,4%) i alendronianu (0,8%) wystąpiła hipokalcemia biochemiczna bez objawów klinicznych. Nowotwory złośliwe lub nieokreślone raportowano u 1,9% chorych z grupy DEN i 0,8% pacjentów z grupy ALN.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków opóźnionego gojenia złamań, osteochondrozy szczęki (ONJ), ani atypowego złamania kości udowej. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej denosumab nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące denosumab.

5.5.3 SAEs specjalnego zainteresowania (SAEs AESI)

Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (SAEs AESI) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. SAEs AESI; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*).

AESI	DEN N=475	ALN N=242	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokalcemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–
Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–
Zakażenia	5 (1,1%)	3 (1,2%)	0,85 (0,20; 3,52) p = 0,8218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,8262
Egzema	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–	–
Potencjalnie związane z nadwrażliwością	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,17 (0,01; 4,16) p = 0,2776	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4303
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	6 (1,3%)	2 (0,8%)	1,53 (0,31; 7,52) p = 0,6017	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5733
Nowotwory złośliwe lub nieokreślone	7 (1,5%)	2 (0,8%)	1,78 (0,37; 8,52) p = 0,4685	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4201

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

AESI uznane za ciężkie raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (nie więcej niż u 1,5%) – ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,2% i 1,1% chorych (odpowiednio w grupach DEN i ALN), ciężkie zaburzenia układu sercowo-naczyniowego u 1,3% i 0,8%, nowotwory złośliwe lub nieokreślone u 1,5% i 0,8%. Natomiast ciężkie AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością wystąpiły tylko u 1 pacjenta (0,4%) z grupy ALN. Dla żadnego z raportowanych ciężkich AESI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między

grupami DEN i ALN. Nie odnotowano ciężkich przypadków hipokalcemii, bakteryjnego zapalenie tkanki łącznej i egzemy.

6 Denosumab vs bisfosfoniany – badania RWE

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć badań RWE, które umożliwiały porównanie DEN z ALN i/lub RIS: *Behanova 2019*, *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023*, *Pedersen 2019* i *Tai 2023*. Próby miały charakter retrospektywny, a większość z nich (*Behanova 2019*, *Curtis 2024*) została przeprowadzona w oparciu o dane z baz dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom, więc uznano je w ocenie metodologii za wieloośrodkowe. Tylko 1 badanie, *Everts-Graber 2023*, zostało przeprowadzone w jednym ośrodku.

Wszystkie analizowane próby skupiały się na ocenie częstości występowania poszczególnych złamań lub ocenie śmiertelności u pacjentów z osteoporozą (albo zdefiniowaną jednoznacznie w kryteriach włączenia albo określoną w postaci stosowania leczenia przeciwosteoporotycznego, z jednoczesnym wykluczeniem innych wskazań umożliwiających zastosowanie takiej terapii). W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat analizy bezpieczeństwa.

Porównanie DEN vs ALN było możliwe na podstawie danych z prób *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*, zestawienie DEN vs RIS w oparciu o informacje z badania *Imai 2023*, a wyniki porównanie DEN vs ALN i/lub RIS odnaleziono w próbach *Behanova 2019* i *Tai 2023*. W czterech z badań zastosowano metody, które redukowały różnicę między wyjściowymi charakterystykami pacjentów w analizowanych grupach – w badaniu *Behanova 2019* była to metoda *propensity score matching* (PSM), a w próbach *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023* i *Pedersen 2019* metoda *inverse probability of treatment weights* (IPTW). Biorąc pod uwagę wyjściowe populacje, bez dopasowań, jak i nie uwzględniając grup interwencji, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie, analizowane próby liczyły od kilku tysięcy do nawet kilku milionów pacjentów. Okresy obserwacji chorych wynosiły najczęściej około 1-3 lat.

Podsumowanie metodyki analizowanych badań RWE zawiera poniższa tabela.

Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań RWE.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
*Behanova 2019**	IVA/ 6/8 wg NICE	Mediana (IQR) okresu obserwacji wyniosła 24,2 (23,7) miesiąca dla DEN i 28,4 (26,5) miesiąca dla doustnych bisfosfonianów	Przed PSM: DEN: 555 doustne bisfosfoniany: 1919 Po PSM: DEN: 554 doustne bisfosfoniany: 554	Ocena efektywności	wieloośrodkowe (Austria)	bd.
Curtis 2024	IVA/ 6/8 wg NICE	Średni okres obserwacji (z uwzględnieniem cenzorowania pacjentów w momencie przerwania leczenia lub jego zmiany) wyniósł: 1,5 roku dla DEN i 1,1 roku dla ALE. Ogółem pacjentki obserwowano prawie 8 lat.	Przed IPTW: DEN: 90805 ALN: 392682 Po IPTW: DEN: 478651 ALN: 478651	Ocena efektywności	wieloośrodkowe (USA)	Amgen Inc.
*Everts-Graber 2023***	IVA/ 6/8 wg NICE	Mediana okresu leczenia wyniosła 2,8 (IQR: 2,2; 4,7) roku dla DEN i 4,7 (IQR: 2,7; 6,5) roku dla ALN	Przed IPTW: DEN: 684 ALN: 2384 Po IPTW: DEN: 683 ALN: 891	Ocena efektywności	1 (Szwajcaria)	*University of Bern Oste oRheuma Bern AG* oraz *the Cam pus Stiftung Lindenhof Bern, Switzerland* (Bonel_21-01_Netz_AFF)
*Imai 2023^*	IVA/ 6/8 wg NICE	Do 6 lat	Populacja ogółem: 7958655	Ocena efektywności	wieloośrodkowe (Japonia)	W części *Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs* (22lk0201702t0002) z *Japan Agency for Medical Research and Development* oraz Eli Lilly Japan
Pedersen 2019	IVA/ 6/8 wg NICE	Mediana okresu obserwacji około 3 lata	Przed IPTW: DEN: 4624 ALN: 87731 Po IPTW: DEN: bd. ALN: bd.	Ocena efektywności	wielośrodkowe (Dania)	Grant *Aarhus University Research Foundation* i *Program for Clinical Research Infrastructure* (*PROCRIN*) z *the Lundbeck*

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
						Foundation i *the Novo Nordisk Foundation*
Tai 2023^^	IVA/ 6/8 wg NICE	W próbie podano jedynie, że średni (SD) okres obserwacji wyniósł dla chorych, którzy przeżyli 5,7 (3,0) pacjento-lat, a dla pacjentów, którzy nie przeżyli 3,7 (2,0) lat	Populacja ogółem: 59962	Ocena efektywności	wieloośrodkowe (Tajwan)	Po części z grantu *Taiwanese Osteoporosis Association* oraz granty MOST 110-2314-B-006-031, MOST 106-2314-B-006-064-MY2 i MOST 108-2314-B-006-043-MY2 z *Ministry of Science and Technology*

* w próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania;
** w próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był ALN i takie wyniki zaprezentowano z tego badania;
^ w próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynymi komparatorami odpowiednim dla analizy były ALN i RIS, więc takie wyniki zaprezentowano z tego badania;
^^ w próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania.

Ocenę jakości włączonych badań RWE przeprowadzono za pomocą skali NICE – wszystkie uzyskały 6/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną (ogółem nie przyznawano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny, retrospektywny charakter badań bądź przeprowadzenie próby w 1 ośrodku).

W większości analizowanych badań nie zaprezentowano szczegółowych informacji o przepływie pacjentów, a jedynie schemat doboru pacjentów do analiz z poszczególnych wykorzystanych baz danych. Informacje te przedstawiano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 26. Przepływ pacjentów – badania RWE.

Badanie	Przepływ pacjentów
Behanova 2019	Do badania włączono 58071 chorych, z czego wykluczono 448 powtarzające się przypadki i 2113 pacjentów z identycznymi datami zgonu i złamania biodra. Następnie u 9358 chorych zastosowano leczenie przeciwosteoporotyczne, w tym denosumab u 1130 pacjentów. Po zastosowaniu metody PSM porównano po 554 chorych z grupy doustnych bisfosfonianów i DEN
Curtis 2024	Do badania wstępnie zakwalifikowano 3702191 pacjentek, z których wykluczono 3116857, w tym z powodu otrzymywania różnych leków w tym samym czasie (897 chorych), płci męskiej lub nieokreślonej (113368) czy diagnozy nowotworu lub zastosowania terapii przeciwko niemu (206504). Ostatecznie do badania włączono 548006 pacjentów, z których 90805 otrzymywało DEN, a 457201 doustne bisfosfoniany, w tym 392682 było leczonych ALN. Po zastosowaniu metody IPTW porównano po 478651 pacjentów z grupy DEN i ALN

Badanie	Przepływ pacjentów
Everts-Graber 2023	Z całej włączonej kohorty 3068 pacjentów, 2384 chorych otrzymało jako pierwsze bisfosfoniany, a 684 pacjentów denosumab. Po zastosowaniu metody IPTW porównano 683 chorych z grupy DEN i 891 pacjentów z grupy bisfosfonianów
Imai 2023	W bazie NDB zidentyfikowano 8336282 pacjentów z diagnozą osteoporozy, przepisanym lekiem antyresorpcyjnymi oraz zrealizowaną receptą, a także okresem wolnym od przepisania takich leków, wynoszącym co najmniej 3 miesiące przed datą zaindeksowania w bazie, w tym 7958655 chorych nie miało w okresie 2 miesięcy po zaindeksowaniu złamania kości udowej. Wśród tych pacjentów wyróżniono 353218 chorych ze złamaniem kości udowej oraz 22604 pacjentów ze złamaniem trzonu kości udowej
Pedersen 2019	Nie podano szczegółów. W badaniu zastosowano metodę IPTW, ale nie podano, jakie liczebności chorych dała ona w poszczególnych grupach
Tai 2023	Łącznie w bazie NHIRD uwzględniono 22498626 pacjentów, z czego do analizy włączono 84287 chorych z diagnozą osteoporozy i złamaniem kręgów między 2009, a 2019 r. Z tego wykluczono 28 chorych o nieznanej płci, 523 pacjentów młodszych niż 40 lat, 22622 chorych, którzy stosowali leczenie przeciwosteoporotyczne przed zaindeksowaniem w bazie i 1152 pacjentów stosujących teryparatydu. Ostatecznie w ocenie znalazło się 59962 chorych

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych próbach dane pozyskano z baz danych lub rejestrów dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom, więc uznano je w ocenie metodologii za wieloośrodkowe (szczegółowe informacje na temat indeksowania pacjentów w poszczególnych bazach przedstawiono w tabeli poniżej). Tylko w jednej próbie, *Everts-Graber 2023*, sprecyzowano, że przeprowadzono ją w jednym nieakademickim ośrodku ambulatoryjnym, ale wykorzystując dane z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez *Swiss Society of Rheumatology*. W większości analizowanych prób sprecyzowano, że u pacjentów występowała osteoporoza (w badaniu *Curtis 2024* włączano pacjentki z postmenopauzalną osteoporozą, w próbie *Everts-Graber 2023* chorych z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez *Swiss Society of Rheumatology*, w badaniu *Imai 2023* wymagano diagnozy osteoporozy wg kodów ICD-10 [M81], a w próbie *Tai 2023* uwzględniono pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgów). Tylko w dwóch badaniach nie określono tego jednoznacznie (w *Behanova 2019* podano tylko, że włączano pacjentów ze złamaniami biodra, którzy stosowali leki przeciwosteoporotyczne, a w *Pedersen 2019* wskazano, że uwzględniano chorych, którzy otrzymywali DEN lub ALN, jednocześnie zaznaczając, że wykluczano pacjentów z nowotworem i chorobą Pageta (które stanowią alternatywne wskazania do zastosowania wymienionych leków, obok osteoporozy). W czterech próbach podano dokładnie, że u chorych nie mogła występować wcześniejsza terapia przeciwosteoporotyczna (*Curtis 2024*, *Imai 2023*, *Pedersen 2019* i *Tai 2023*). Ponadto w niektórych próbach kryterium włączenia

stanowił wiek pacjentów – w badaniu *Curtis 2024* włączano pacjentki w wieku ≥ 66 lat (wliczając wymagany 455-dniowy okres początkowy), w próbach *Behanova 2019* i *Pedersen 2019* uwzględniono pacjentów w wieku ≥ 50 lat, a w badaniu *Tai 2023* poszukiwano pacjentów w wieku ≥ 40 lat.

Najczęstsze kryteria wykluczenia dotyczyły schorzeń, które mogą stanowić alternatywne wskazania dla podawania analizowanych leków, tj. nowotwór z przerzutami do kości czy choroba Pageta.

Kryteria kwalifikacji pacjentów do analizowanych badań RWE podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Kryteria selekcji pacjentów do badań RWE.

Behanova 2019	*Curtis 2024*	*Everts-Graber 2023*	*Imai 2023*	*Pedersen 2019*	*Tai 2023*
Kryteria włączenia					
• Dane z 13 ubezpieczeń społecznych oraz Federalnego Ministerstwa pracy, Spraw Społecznych, Zdrowia i Ochrony Konsumentów w Austrii (obejmujące około 98% całej populacji) • Wiek ≥ 50 lat w chwili wypisu ze szpitala oraz brak wcześniejszego leczenia przeciwosteoporotycznego (brak recepty w ciągu 6 miesięcy przed wystąpieniem złamania) • Chorzy, u których wystąpiło złamanie biodra w okresie od stycznia 2012 r. do grudnia 2016 r. i którzy byli obserwowano pod kątem późniejszej złamań biodra i zgonu z jakiejkolwiek przyczyny do sierpnia 2017 r.	• Kobiety z PMO, które były leczone denosumabem lub alendronianem w okresie 1.01.2012 r. do 31.12.2018 r. • Brak wcześniejszej terapii w kierunku osteoporozy (w tym alendronianu, ryzedronianu, doustnego i dożylnego ibandronianu, kwasu zoledronowego, denosumabu, abaloparatydu, teryparatydu, kalcytoniny i raloksifenu) • Co najmniej 455 dni ciągłego uczestnictwa w planie zdrowotnym, począwszy od 1 stycznia 2006 r. • Wiek ≥ 66 lat (wliczając wymagany 455-dniowy okres początkowy) • Dane z bazy *the US Centers for Medicare and Medicaid Services' Chronic Condition Warehouse*	▪ Pacjenci z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez *Swiss Society of Rheumatology* w ramach jednego nieakademickiego ośrodka ambulatoryjnego ▪ Rejestr uwzględnia pacjentów skierowanych na absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii ▪ Chorzy byli obserwowani od 1 stycznia 2015 r. do 30 września 2019 r. • Pacjenci byli leczeni denosumabem, bisfosfonianami lub obydwoma rodzajami leków sekwencyjnie	▪ Chorzy, którzy po raz pierwszy stosowali bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), estrogeny, kalcytoniny i denosumab, bez wcześniejszego złamania kości udowej ▪ Miesiąc zaindeksowania w bazie zdefiniowano dla każdego pacjenta jako miesiąc pierwszego przepisania jakiegokolwiek leku antyresorpcyjnego w okresie od kwietnia 2010 do sierpnia 2016, co oznacza, że pacjenci byli obserwowani przez maksymalnie 6 lat ▪ Diagnoza osteoporozy (kody ICD-10: M81) oraz zapisy dotyczące przepisywania leków antyresorpcyjnych i o okresach wolnych od przepisywania leków antyresorpcyjnych wynoszących co najmniej 3 miesiące przed miesiącem indeksowania	▪ Pacjenci leczeni denosumabem lub alendronianem, które wydano im po raz pierwszy w okresie od 26 maja 2010 r. do 31 grudnia 2017 r. ▪ Data pierwszego wydania leków w każdej kohorcie była datą zaindeksowania pacjenta w bazie • Bazy *the Danish Civil Registration System*, *the Danish National Health Services Prescription Database* i *the Danish National Patient Registry*	▪ Dane z *National Health Insurance Research Database* (NHIRD) w Tajwanie • Pacjenci z osteoporotycznymi złamaniami kręgów w latach 2009-2019 (złamanie kręgów + diagnoza osteoporozy)

Behanova 2019	*Curtis 2024*	*Everts-Graber 2023*	*Imai 2023*	*Pedersen 2019*	*Tai 2023*
			• Wykorzystano kohorty w oparciu o dane z bazy *National Database of Health Insurance Claims oj Japan* (NDB) między kwietniem 2009 r. a październikiem 2016 r.		
Kryteria wykluczenia					
• Wykluczano pacjentów z DEN w dawce 120 mg (przepisanym z powodu zaawansowanego nowotworu z przerzutami do kości)	• Stwierdzenie u pacjenta w momencie włączania do badania: choroby Pageta, nowotworu (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapia stosowanych w przypadku nowotworu	• Nie zdefiniowano	• Pacjenci, którzy mieli kody ICD-10 dla jakiegokolwiek złamania kości udowej w okresie do 2 miesięcy po miesiącu zaindeksowania w bazie	▪ Pacjenci, u których odnotowano wypisanie jakiegokolwiek leku na osteoporozę (np. denosumabu, alendronianu, raloksifenu, ipriflawonu, ranelinianu strontu, innych bisfosfonianów, teryparatydu czy kalcytoniny) w okresie 12 miesięcy poprzedzających datę zaindeksowania w bazie ▪ Wiek < 50 lat • Nowotwór lub choroba Pageta (alternatywne wskazania do stosowania DEN lub ALN), stwierdzone w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania	▪ Chorzy nieznanej płci ▪ Pacjenci w wieku < 40 lat ▪ Złamania przed 2008 r. • Stosowanie leków przeciwosteoporotycznych przed złamaniami kręgów

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Biorąc pod uwagę wyjściowe populacje, bez dopasowań, jak i nie uwzględniając grup interwencji, które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie, analizowane próby liczyły od kilku tysięcy do nawet kilku milionów pacjentów. Na podstawie badań, w których sprecyzowano informacje dotyczące liczebności poszczególnych grup leczenia można wskazać, że we włączonych próbach DEN stosowało 96668 chorych, ALN 482797 pacjentów, a ALN i/lub RIS 1910 chorych. W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki kliniczne i demograficzne, które umożliwiły zestawienie populacji analizowanych prób.

Większość analizowanych prób stanowiły kobiety – w badaniu *Curtis 2024* w ogóle nie włączono mężczyzn, a w pozostałych badaniach ich odsetek mieścił się w przedziale od około 5% do 24% w zależności od grupy interwencji. W próbach, w których przedstawiono takie informacje, średni wiek oscylował w graniach 75 lat, a mediana w okolicach 70 lat. W badaniach, w których nie podano wartości średnich i median wieku, większość pacjentów stanowili jednak chorzy w wieku ≥70 lat. Ciężkie uszkodzenie nerek występowały u około 1-15% analizowanych pacjentów, a choroby nerek u około 4%.

Tabela 28. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach RWE.

Charakterystyka	*Behanova 2019*		*Curtis 2024*		*Everts-Graber 2023*		*Imai 2023*	*Pedersen 2019*		*Tai 2023*	
	DEN (N = 555)	ALN i/lub RIS (N = 1919)	DEN (N = 90805)	ALN (N = 392682)	DEN (N = 684)	ALN (N = 2384)	Populacja ogółem	DEN (N = 4624)	ALN (N = 87731)	Pacjenci, którzy przeżyli	Pacjenci, którzy nie przeżyli
Mężczyźni (%)	78 (14,1%)	396 (20,6%)	0 (0%)	0 (0%)	31 (4,5%)	295 (12%)	919852 (11,6%)	589 (12,7%)	16700 (19,0%)	7609 (19,4%)	6937 (33,5%)
Średni wiek (SD) [lata]	78,3 (9,6)	77,2 (9,9)	bd.	bd.	69 (10)^	70 (10)^	bd.	bd.	bd.	72,1 (10,6)	79,2 (8,8)
Rasa biała (%)	bd.	bd.	81847 (90,13%)	325689 (82,94%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Ciężkie uszkodzenie nerek	bd.	bd.	13507 (14,87%)	40645 (10,35%)	bd.	bd.	choroby nerek: 334630 (4,2%)	161 (3,5%)	1131 (1,3%)	bd.	bd.
Kategoria wiekowa [lata]											
50-69	98 (17,7%)	382 (19,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
70-84	293 (52,8%)	1047 (54,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
≥85	164 (29,5%)	490 (25,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
65-69	bd.	bd.	24738 (27,24%)	113097 (28,80%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
70-74	bd.	bd.	22605 (24,89%)	108505 (27,63%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
≥75	bd.	bd.	43462 (47,86%)	171080 (43,57%)	bd.	bd.	4075245 (51,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.
≤49	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	248646 (3,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
50-64	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1191336 (15,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

Charakterystyka	*Behanova 2019*		*Curtis 2024*		*Everts-Graber 2023*		*Imai 2023*	*Pedersen 2019*		*Tai 2023*	
	DEN (N = 555)	ALN i/lub RIS (N = 1919)	DEN (N = 90805)	ALN (N = 392682)	DEN (N = 684)	ALN (N = 2384)	Populacja ogółem	DEN (N = 4624)	ALN (N = 87731)	Pacjenci, którzy przeżyli	Pacjenci, którzy nie przeżyli
65-74	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2443428 (30,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.
50-59	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	604 (13,1%)	12344 (14,1%)	bd.	bd.
60-69	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1382 (29,9%)	26923 (30,7%)	bd.	bd.
70-79	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1496 (32,4%)	28320 (32,3%)	bd.	bd.
≥80	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1142 (24,7%)	20144 (23,0%)	bd.	bd.

^ mediana (IQR).

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W większości analizowanych prób RWE nie sprecyzowano dawkowania stosowanych leków – tylko w badaniu *Curtis 2024* podano, że DEN stosowano w dawce 60 mg. Niemniej jednak, z uwagi na to, że były to próby oceniające efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, przyjęto, że stosowane w nich dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktów leczniczych poszczególnych terapii.

Porównanie DEN vs ALN było możliwe na podstawie danych z prób *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*, zestawienie DEN vs RIS w oparciu o informacje z badania *Imai 2023*, a porównanie DEN vs ALN i/lub RIS odnaleziono w próbach *Behanova 2019* i *Tai 2023*.

Dane o stosowanej interwencji w analizowanych badaniach zebrano kolejnej tabeli.

Tabela 29. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach RWE.

Badanie	Opis interwencji
Behanova 2019	▪ DEN ▪ Doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania
Curtis 2024	▪ DEN stosowany podskórnie w dawce 60 mg ▪ ALN
Everts-Graber 2023	▪ DEN ▪ ALN ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był ALN i takie wyniki zaprezentowano z tego badania
Imai 2023	▪ DEN ▪ ALN ▪ RIS ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynymi komparatorami odpowiednim dla analizy były ALN i RIS, więc takie wyniki zaprezentowano z tego badania
Pedersen 2019	▪ DEN ▪ ALN
Tai 2023	▪ DEN ▪ Doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania

6.4 Skuteczność praktyczna

6.4.1 DEN vs ALN

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje prezentujące wyniki dla porównania DEN vs ALN w populacji ogólnej włączonych badań RWE. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 30. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN (*Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*).

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
DEN vs ALN		
Poważne złamanie osteoporotyczne	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,91 (95% CI: 0,85; 0,97), p < 0,05** ○ 2 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,93), p < 0,05** ○ 3 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,77; 0,87), p < 0,05** ○ 5 lat: **RR = 0,69 (95% CI: 0,62; 0,76), p < 0,05** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74), p < 0,05**
Złamania pozakręgowe	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,91 (95% CI: 0,85; 0,97), p < 0,05** ○ 2 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,93), p < 0,05** ○ 3 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,77; 0,87), p < 0,05** ○ 5 lat: **RR = 0,69 (95% CI: 0,62; 0,76), p < 0,05** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74), p < 0,05**
	Everts-Graber 2023	○ surowy: HR = 1,21 (95% CI: 0,92; 1,61), p = 0,173 ○ dopasowany: HR = 0,80 (95% CI: 0,60; 1,08), p = 0,142 ○ po IPTW: **HR = 0,38 (95% CI: 0,29; 0,50)**
Złamania pozakręgowe, z wyłączeniem biodra	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,89 (95% CI: 0,81; 0,96), p < 0,05** ○ 2 lata: **RR = 0,84 (95% CI: 0,78; 0,91), p < 0,05** ○ 3 lata: **RR = 0,78 (95% CI: 0,72; 0,85), p < 0,05** ○ 5 lat: **RR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,78), p < 0,05** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,64), p < 0,05**
Złamania kręgów wymagające hospitalizacji	*Curtis 2024*	○ 1 rok: RR = 0,91 (95% CI: 0,78; 1,04) ○ 2 lata: RR = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,02) ○ 3 lata: RR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,02) ○ 5 lat: **RR = 0,83 (95% CI: 0,66; 0,99), p < 0,05** ○ Ogółem – 8 lat: RR = 0,70 (95% CI: 0,40; 1,01)
Złamanie biodra	*Curtis 2024*	○ 1 rok: RR = 0,94 (95% CI: 0,85; 1,04) ○ 2 lata: **RR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,98), p < 0,05** ○ 3 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,74; 0,91), p < 0,05** ○ 5 lat: **RR = 0,61 (95% CI: 0,53; 0,69), p < 0,05**

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
		○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,64 (95% CI: 0,39; 0,90), p < 0,05**
	Everts-Graber 2023	○ surowy: HR = 1,28 (95% CI: 0,68; 2,41), p = 0,443 ○ dopasowany: HR = 0,67 (95% CI: 0,33; 1,37), p = 0,27 ○ po IPTW: **HR = 0,54 (95% CI: 0,29; 0,98)**
	Pedersen 2019	○ surowy: **HR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36)** ○ po IPTW: HR = 1,08 (95% CI: 0,92; 1,28)
Złamania kręgów	*Everts-Graber 2023*	○ surowy: **HR = 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99), p = 0,044** ○ dopasowany: **HR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,64), p < 0,001** ○ po IPTW: **HR = 0,37 (95% CI: 0,28; 0,49)**
Złamanie trzonu kości udowej	*Imai 2023*	○ **IRR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96)***
Wszystkie złamania kości udowej	*Imai 2023*	○ **IRR = 1,15 (95% CI: 1,11; 1,18)***
Złamania ogółem	*Everts-Graber 2023*	○ surowy: HR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,17), p = 0,756 ○ dopasowany: **HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,76), p < 0,001** ○ po IPTW: **HR = 0,38 (95% CI: 0,31; 0,47)**
	Pedersen 2019	○ surowy: HR = 0,99 (95% CI: 0,91; 1,08) ○ po IPTW: HR = 0,92 (95% CI: 0,83; 1,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Curtis 2024* wykazano, że w najdłuższym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia poważnych złamań osteoporotycznych, złamań pozakręgowych, złamań pozakręgowych i złamań biodra było istotnie mniejsze podczas terapii DEN w porównaniu do leczenia ALN, odpowiednio RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74), RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74), RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,64) i RR = 0,64 (95% CI: 0,39; 0,90). Podobne obserwacje odnośnie do złamań pozakręgowych, jak i złamań biodra poczyniono także w próbie *Everts-Graber 2023*, po dopasowaniu IPTW HR wyniosły odpowiednio 0,38 (95% CI: 0,29; 0,50) i 0,54 (95% CI: 0,29; 0,98). Dodatkowo w badaniu *Imai 2023* ryzyko złamania trzonu kości udowej było znamiennie niższe podczas terapii denosumabem, odpowiednio IRR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96).

Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic między DEN, a ALN w przypadku złamań kręgów wymagających hospitalizacji (*Curtis 2024*), złamań biodra (*Pedersen 2019*) oraz złamań ogółem (*Pedersen 2019*). Z kolei wszystkie złamania kości udowej występowały istotnie częściej wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących ALN, IRR = 1,15 (95% CI: 1,11; 1,18) (*Imai 2023*).

6.4.1.1 DEN vs ALN – analiza w podgrupach

W dwóch włączonych próbach (*Curtis 2024* i *Pedersen 2019*) przedstawiono wyniki porównania DEN vs ALN w podgrupach. Szczegółowe informacje podsumowane w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 31. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN, podgrupy (*Curtis 2024* i *Pedersen 2019*).

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
DEN vs ALN		
Podgrupa bez wcześniejszych złamań		
Poważne złamanie osteoporotyczne	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,96)** ○ 2 lata: **RR = 0,86 (95% CI: 0,79; 0,92)** ○ 3 lata: **RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,84)** ○ 5 lat: **RR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,74)**
Złamania pozakręgowe		○ 1 rok: **RR = 0,90 (95% CI: 0,83; 0,98)** ○ 2 lata: **RR = 0,85 (95% CI: 0,78; 0,92)** ○ 3 lata: **RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,82)** ○ 5 lat: **RR = 0,64 (95% CI: 0,57; 0,72)**
Złamania pozakręgowe, z wyłączeniem biodra		○ 1 rok: **RR = 0,88 (95% CI: 0,79; 0,98)** ○ 2 lata: **RR = 0,85 (95% CI: 0,77; 0,93)** ○ 3 lata: **RR = 0,74 (95% CI: 0,66; 0,81)** ○ 5 lat: **RR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,78)**
Złamania kręgów wymagające hospitalizacji		○ 1 rok: **RR =** 0,91 (95% CI: 0,78; 1,04) ○ 2 lata: **RR =** 0,90 (95% CI: 0,78; 1,02) ○ 3 lata: **RR =** 0,85 (95% CI: 0,72; 1,02) ○ 5 lat: **RR = 0,83 (95% CI: 0,66; 0,99)**
Złamanie biodra		○ 1 rok: **RR =** 0,94 (95% CI: 0,81; 1,06) ○ 2 lata: **RR =** 0,84 (95% CI: 0,73; 0,95) ○ 3 lata: **RR =** 0,78 (95% CI: 0,68; 0,89) ○ 5 lat: **RR = 0,56 (95% CI: 0,47; 0,66)**
Podgrupa z wcześniejszymi złamaniami		
Poważne złamanie osteoporotyczne	*Curtis 2024*	○ 1 rok: RR = 0,92 (95% CI: 0,84; 1,01) ○ 2 lata: **RR = 0,90 (95% CI: 0,82; 0,98)** ○ 3 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,79; 0,98)** ○ 5 lat: **RR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,89)**
Złamania pozakręgowe		○ 1 rok: **RR = 0,90 (95% CI: 0,81; 0,99)** ○ 2 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,79; 0,97)** ○ 3 lata: **RR = 0,86 (95% CI: 0,76; 0,97)** ○ 5 lat: **RR = 0,70 (95% CI: 0,53; 0,88)**
Złamania pozakręgowe, z wyłączeniem biodra		○ 1 rok: **RR = 0,87 (95% CI: 0,76; 0,99)** ○ 2 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,72; 0,93)** ○ 3 lata: RR = 0,86 (95% CI: 0,72; 1,00)

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
		○ 5 lat: **RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,88)**
Złamania kręgów wymagające hospitalizacji		○ 1 rok: RR = 1,01 (95% CI: 0,82; 1,20) ○ 2 lata: RR = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,10) ○ 3 lata: RR = 0,84 (95% CI: 0,68; 1,01) ○ 5 lat: RR = 0,82 (95% CI: 0,59; 1,04)
Złamanie biodra		○ 1 rok: RR = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,07) ○ 2 lata: RR = 0,93 (95% CI: 0,80; 1,07) ○ 3 lata: RR = 0,86 (95% CI: 0,71; 1,00) ○ 5 lat: **RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,89)**
Podgrupa w wieku > 80 lat		
Poważne złamanie osteoporotyczne	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,83 (95% CI: 0,75; 0,90)** ○ 2 lata: **RR = 0,84 (95% CI: 0,77; 0,92)** ○ 3 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,73; 0,90)** ○ 5 lat: **RR = 0,70 (95% CI: 0,60; 0,79)**
Złamania pozakręgowe		○ 1 rok: **RR = 0,83 (95% CI: 0,74; 0,92)** ○ 2 lata: **RR = 0,84 (95% CI: 0,75; 0,92)** ○ 3 lata: **RR = 0,82 (95% CI: 0,72; 0,91)** ○ 5 lat: **RR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,80)**
Złamania pozakręgowe, z wyłączeniem biodra		○ 1 rok: **RR = 0,84 (95% CI: 0,72; 0,96)** ○ 2 lata: **RR = 0,80 (95% CI: 0,69; 0,90)** ○ 3 lata: **RR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,93)** ○ 5 lat: **RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,82)**
Złamania kręgów wymagające hospitalizacji		○ 1 rok: RR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,00) ○ 2 lata: RR = 0,85 (95% CI: 0,68; 1,02) ○ 3 lata: **RR = 0,79 (95% CI: 0,62; 0,96)** ○ 5 lat: **RR = 0,78 (95% CI: 0,57; 0,99)**
Złamanie biodra		○ 1 rok: **RR = 0,82 (95% CI: 0,70; 0,94)** ○ 2 lata: **RR = 0,84 (95% CI: 0,72; 0,96)** ○ 3 lata: **RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,94)** ○ 5 lat: **RR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,79)**
Populacja ITT (brak cenzorowania na zmianę/zakończenie leczenia)		
Poważne złamanie osteoporotyczne	*Curtis 2024*	○ 1 rok: **RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96)** ○ 2 lata: **RR = 0,92 (95% CI: 0,89; 0,96)** ○ 3 lata: **RR = 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94)** ○ 5 lat: **RR = 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94)** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,91 (95% CI: 0,88; 0,94)**
Złamania pozakręgowe		○ 1 rok: **RR = 0,91 (95% CI: 0,85; 0,96)** ○ 2 lata: **RR = 0,89 (95% CI: 0,86; 0,93)** ○ 3 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,84; 0,91)** ○ 5 lat: **RR = 0,88 (95% CI: 0,85; 0,91)** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,89 (95% CI: 0,85; 0,92)**

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
Złamania pozakręgowe, z wyłączeniem biodra		○ 1 rok: **RR = 0,89 (95% CI: 0,82; 0,95)** ○ 2 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,93)** ○ 3 lata: **RR = 0,86 (95% CI: 0,82; 0,90)** ○ 5 lat: **RR = 0,86 (95% CI: 0,82; 0,90)** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,86 (95% CI: 0,82; 0,90)**
Złamania kręgów wymagające hospitalizacji		○ 1 rok: RR = 0,91 (95% CI: 0,80; 1,02) ○ 2 lata: RR = 1,01 (95% CI: 0,93; 1,09) ○ 3 lata: RR = 1,03 (95% CI: 0,96; 1,10) ○ 5 lat: RR = 1,02 (95% CI: 0,95; 1,08) ○ Ogółem – 8 lat: RR = 1,01 (95% CI: 0,95; 1,07)
Złamanie biodra		○ 1 rok: RR = 0,93 (95% CI: 0,85; 1,02) ○ 2 lata: **RR = 0,90 (95% CI: 0,84; 0,96)** ○ 3 lata: **RR = 0,89 (95% CI: 0,84; 0,94)** ○ 5 lat: **RR = 0,89 (95% CI: 0,84; 0,93)** ○ Ogółem – 8 lat: **RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,93)**
Alternatywna definicja złamań kręgów (analiza wrażliwości)		
Złamanie kręgów	*Curtis 2024*	○ 1 rok: RR = 0,93 (95% CI: 0,83; 1,04) ○ 2 lata: RR = 0,95 (95% CI: 0,85; 1,05) ○ 3 lata: **RR = 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98)** ○ 5 lat: RR = 0,95 (95% CI: 0,78; 1,12) ○ Ogółem – 8 lat: 0, RR = 74 (95% CI: 0,48; 1,00)
Wiek < 80 lat		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: **HR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36)** ○ po IPTW: HR = 1,08 (95% CI: 0,92; 1,28)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,93 (95% CI: 0,83; 1,04) ○ po IPTW: **HR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,97)**
Wiek ≥ 80 lat		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,04 (95% CI: 0,84; 1,28) ○ po IPTW: HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,27) ○ po IPTW: HR = 1,06 (95% CI: 0,89; 1,26)
Mężczyźni		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,38 (95% CI: 0,93; 2,07) ○ po IPTW: HR = 1,24 (95% CI: 0,79; 1,95)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 1,17 (95% CI: 0,87; 1,57) ○ po IPTW: HR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36)
Kobiety		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,34) ○ po IPTW: HR = 1,03 (95% CI: 0,87; 1,22)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,95 (95% CI: 0,86; 1,04) ○ po IPTW: **HR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99)**
Podgrupa bez wcześniejszych złamań		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,17 (95% CI: 0,96; 1,42) ○ po IPTW: HR = 1,05 (95% CI: 0,83; 1,32)
Złamania ogółem		○ surowy: **HR = 0,82 (95% CI: 0,70; 0,97)** ○ po IPTW: **HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93)**
Podgrupa z wcześniejszymi złamaniami		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,13 (95% CI: 0,93; 1,38) ○ po IPTW: HR = 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,02) ○ po IPTW: HR = 0,84 (95% CI: 0,71; 0,98)
Podgrupa bez wcześniejszych złamań biodra		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,15 (95% CI: 0,98; 1,35) ○ po IPTW: HR = 1,04 (95% CI: 0,86; 1,26)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08) ○ po IPTW: **HR = 0,89 (95% CI: 0,79; 0,99)**
Podgrupa z wcześniejszymi złamaniami biodra		
Złamanie biodra	*Pedersen 2019*	○ surowy: HR = 1,33 (95% CI: 0,99; 1,79) ○ po IPTW: HR = 1,25 (95% CI: 0,89; 1,76)
Złamania ogółem		○ surowy: HR = 1,07 (95% CI: 0,86; 1,34) ○ po IPTW: HR = 1,11 (95% CI: 0,85; 1,44)

W przypadku badania *Curtis 2024* podano, że wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów w wieku > 80 lat oraz u chorych z wcześniejszymi złamaniami i bez nich były spójne z rezultatami z populacji ogólnej w 5-letnim okresie obserwacji. Podobnie w większości przypadków było także dla badania *Pedersen 2019*.

6.4.2 DEN vs RIS

Następna tabela podsumowuje informacje dotyczące rezultatów dla porównania DEN vs RIS w populacji ogólnej włączonych badań RWE – wyniki znamiennie statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Wykazano, że częstość złamań trzonu kości udowej i ogółem kości udowej jest znamiennie większa wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących RIS, odpowiednio IRR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,28) i IRR = 1,22 (95% CI: 1,18; 1,25).

Tabela 32. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs RIS (*Imai 2023*).

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
DEN vs RIS		
Złamanie trzonu kości udowej	*Imai 2023*	○ **IRR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,28)***
Wszystkie złamania kości udowej	*Imai 2023*	○ **IRR = 1,22 (95% CI: 1,18; 1,25)***

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6.4.3 DEN vs ALN i/lub RIS

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje prezentujące wyniki dla porównania DEN vs ALN i/lub RIS z włączonych badań RWE. Rezultaty istotne statystycznie pogrubiono.

Na podstawie danych z badania *Tai 2023* wykazano, że ryzyko zgonu u pacjentów leczonych DEN jest mniejsze (zarówno w populacji ogółem próby, jak i z wykluczeniem chorych, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu) niż w przypadku pacjentów otrzymujących ALN i/lub RIS, odpowiednio HR = 0,64 (95% CI: 0,60; 0,69) i HR = 0,75 (95% CI: 0,68; 0,83). Z kolei w próbie *Behanova 2019* nie stwierdzono istotnych różnic między DEN, a doustnymi bisfosfonianami pod względem analizowanych w tym badaniu punktów końcowych (tak w populacji ogólnej, jak i wśród mężczyzn oraz kobiet).

Tabela 33. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN i/lub RIS (badania *Tai 2023* i *Behanova 2019*).

Punkt końcowy	Badanie	Wyniki
DEN vs ALN i/lub RIS		
Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgów (populacja ogółem)	*Tai 2023*	○ **HR = 0,64 (95% CI: 0,60; 0,69)***
Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgów (z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu)		○ **HR = 0,75 (95% CI: 0,68; 0,83)***
Zgon pacjenta (populacja ogółem)	*Behanova 2019*	○ HR = 1,06 (95% CI: 0,81; 1,38)*
Zgon pacjenta (mężczyźni)		○ HR = 0,60 (95% CI: 0,30; 1,18)*
Zgon pacjenta (kobiety)		○ HR = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,62)*
Kolejne złamanie biodra (populacja ogółem)		○ SHR = 1,34 (95% CI: 0,79; 2,27)*
Kolejne złamanie biodra (mężczyźni)		○ SHR = 0,32 (95% CI: 0,07; 1,56)*
Kolejne złamanie biodra (kobiety)		○ SHR = 1,74 (95% CI: 0,98; 3,06)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7 Denosumab vs bisfosfoniany – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W ramach oceny skuteczności klinicznej denosumabu względem zdefiniowanych komparatorów, celem weryfikacji i poszerzenia wyników porównań bezpośrednich, przeprowadzono również porównanie pośrednie na podstawie badań klinicznych z randomizacją. Z uwagi na dużą liczbę badań, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Zaplanowano analizę główną, opartą na danych z dużych badań RCT ukierunkowanych na ocenę ryzyka wystąpienia złamań (złamania kręgów oraz złamania pozakręgowe), a także dodatkowe warianty analizy, uwzględniające również mniejsze badania z randomizacją, w których ocena ryzyka złamań nie była głównym celem badania, ale była raportowana w ramach oceny skuteczności klinicznej – z uwagi na fakt, że w przypadku analizy złamań w ramach oceny bezpieczeństwa najczęściej raportowano złamania kliniczne, bez weryfikacji radiologicznej, w porównaniach pośrednich nie uwzględniono badań, które przedstawiały ocenę złamań jedynie w ocenie bezpieczeństwa (bez weryfikacji radiologicznej).

Ogółem, w ramach głównej analizy porównania pośredniego uwzględniono 5 dużych badania RCT ukierunkowane na ocenę złamań (główny punkt końcowy), prowadzone w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą:

- *FREEDOM*, w którym porównano denosumab z placebo (DEN vs PBO)
- *FIT*, w ramach którego porównano alendronian z placebo – badanie to prowadzono w dwóch osobnych kohortach traktowanych jako niezależne próby kliniczne: pacjentek z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów oraz pacjentek bez obecnych wyjściowo takich złamań; oba te warianty oznaczano w niniejszej analizie jako odpowiednio *FIT I* oraz *FIT II*
- *VERT-NA*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z Ameryki Północnej
- *VERT-MN*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z różnych krajów (badanie międzynarodowe).

Pozostałe odnalezione badania posłużyły jedynie analizie wrażliwości (jej wyniki prezentowano w dodatkowym rozdziale umieszczonym w załączniku do niniejszej analizy), z uwagi na różne oceniane populacje i brak ukierunkowania na ocenę ryzyka złamań – podsumowano je w tabeli poniżej.

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Tabela 34. Badania wykorzystane w prowadzonej metaanalizy sieciowej (NMA).

Badanie	Źródła	Oceniane porównanie	Oceniana populacja
Wariant podstawowy analizy			
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
FIT I	*Black 1996*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
FIT II	*Cummings 1998*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Warianty analiz wrażliwości – badania z różną populacją, nieukierunkowane na ocenę złamań			
ADAMO	*Orwoll 2012*	DEN vs PBO	Mężczyźni z osteoporozą
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Boonen 2009	*Boonen 2009*	RIS vs PBO	Mężczyźni z osteoporozą
Carfora 1998	*Carfora 1998*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
DIRECT	*Nakamura 2014*	DEN vs PBO DEN vs ALN	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą
Doria 2016	*Doria 2016*	DEN vs ALN	Mężczyźni z rakiem prostaty i ADT
Dursun 2001	*Dursun 2001*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Greenspan 2002	*Greenspan 2002*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Koh 2016	*Koh 2016*	DEN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Liberman 1995	*Liberman 1995*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Miller 2004	*Miller 2004*	ALN vs PBO	Mężczyźni z osteoporozą
Muscoso 2004	*Muscoso 2004*	ALN vs RIS	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN vs PBO	Mężczyźni z osteoporozą
Palomba 2005	*Palomba 2005*	RIS vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną
PROUD	*Greenspan 2025*	DEN vs PBO	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą (starsze osoby przebywające w placówkach opieki społecznej)

Badanie	Źródła	Oceniane porównanie	Oceniana populacja
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS vs PBO	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą w wyniku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS vs PBO	Mężczyźni z osteoporozą
Saag 2018	*Saag 2019*	DEN vs RIS	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą w wyniku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów
Smith 2009	*Smith 2009*	DEN vs PBO	Mężczyźni z rakiem prostaty i ADT
Tucci 1996	*Tucci 1996*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną

7.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

7.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych punktach końcowych:

- Ryzyko wystąpienia złamań kręgów
- Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych
- Ryzyko wystąpienia złamań biodra

W tabeli poniżej podsumowano dostępność danych dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach uwzględnianych w ocenie.

Tabela 35. Zestawienie dostępności punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim w poszczególnych badaniach.

Badanie	Złamania kręgów	Złamania pozakręgowe	Złamania biodra
Analiza podstawowa			
FREEDOM	+	+	+
FIT I	+	+	+
FIT II	+	-	+
VERT-NA	+	+	+
VERT-MN	+	+	+
Analiza wrażliwości			

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Badanie	Złamania kręgów	Złamania pozakręgowe	Złamania biodra
ADAMO	+	-	-
BMD-MN	+	+	-
Boonen 2009	+	-	-
Carfora 1998	+	-	-
DIRECT	+	+	-
Doria 2016	+	-	-
Dursun 2001	+	-	-
Greenspan 2002	-	-	+
Koh 2016	-	+	-
Liberman 1995	+	-	-
Miller 2004	+	-	-
Muscoso 2004	+	+	-
Orwoll 2000	+	+	-
Palomba 2005	+	+	-
PROUD	+	-	-
Reid 2000	+	+	-
Ringe 2006	+	+	-
Saag 2018	+	+	-
Smith 2009	+	-	-
Tucci 1996	-	+	-

W badaniach wybranych do podstawowego wariantu oceny ocena złamań była głównym celem analiz i moc statystyczna była oszacowana do wykazania różnic w zakresie oceny złamań pomiędzy analizowanymi grupami. W większości tych badań głównym punktem końcowym była ocena wystąpienia zdarzenia złamań kręgów – wyjątek stanowiło badanie *FIT II*, gdzie z uwagi na wyselekcjonowaną populację pacjentek bez wyjściowo obecnych złamań kręgów zdecydowano się na głównie ocenę ryzyka wystąpienia ogólnie złamań klinicznych, natomiast złamania kręgów były w tym badaniu dobrze zdefiniowanym, drugorzędowym punktem końcowym. W tabeli poniżej podsumowano definicje złamań kręgów, które stosowano w analizowanych badaniach.

Tabela 36. Zestawienie definicji/sposobu oceny złamań kręgów w badaniach uwzględnionych w podstawowym wariancie porównania pośredniego.

Badanie	Definicja złamań kręgów
FREEDOM	Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego co roku; za istniejące złamanie (ang.

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Badanie	Definicja złamań kręgów
	prevalent fracture) uznawano trzon kręgu, który miał ocenę półilościową (ang. *semiquantitative*) równą 1 lub wyższą; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano wzrost oceny o co najmniej 1 stopień w kręgu, który był prawidłowy w badaniu początkowym
FIT I	Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo, po 24 miesiącach oraz po 36 miesiącach; za istniejące złamanie uznawano trzon kręgu, dla którego pomiary (6 punktów pomiarowych dla kręgu) wysokości różniły się o >3 odchylenia standardowe od pomiarów dla populacji ogólnej; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie wyniku któregokolwiek z pomiarów wysokości kręgu o 20% i o przynajmniej 4 mm, w porównaniu z wynikami oceny wyjściowej. Wyniki oceny były potwierdzane przez radiologa
FIT II	Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz po 48 miesiącach obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie wyniku któregokolwiek z pomiarów wysokości kręgu o 20% i o przynajmniej 4 mm, w porównaniu z wynikami oceny wyjściowej
VERT-NA	Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz co roku w okresie obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie pomiaru wysokości tylnego lub środkowego fragmentu kręgu do przedniego fragmentu do wartości 0,8 lub mniej (ant. *ratio of anterior or middle vertebral body height to the poesterior vertebral body height*)
VERT-MN	Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz co roku w okresie obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie pomiaru wysokości tylnego, środkowego lub przedniego fragmentu kręgu o przynajmniej 15% w stosunku do wartości normatywnych obserwowanych wyjściowo; w przypadku analizy półilościowej (ang. *semiquantitative*), nowe złamania definiowano jako zmian a stopnia od normalnego (stopień 0) do łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego (zmiana do stopnia odpowiednio 1, 2 lub 3)

W każdym z badań złamania kręgów oceniano w obrazie radiogramu wykonanego w projekcji bocznej kręgosłupa (ang. *lateral spine radiographs*), przyjęto jednak nieco inne kryteria stwierdzenia złamania kręgu. W badaniu *FREEDOM* ocenę punktów końcowych oparto na metodzie półilościowej, gdzie nowe złamanie definiowano jako wzrost stopnia deformacji o co najmniej jeden poziom. Metoda taj jest prostą i najczęściej stosowaną metodą oceny złamań kręgów, różniła się jednak od stosowanych w badaniach dla bisfosfonianów bardziej precyzyjnych kryteriów morfometrycznych. W badaniach dotyczących alendronianu (*FIT I* i *FIT II*) przyjęto konserwatywną definicję morfometryczną, wymagającą stwierdzenia obniżenia wysokości trzonu kręgu o co najmniej 20% oraz o co najmniej 4 mm w wartościach bezwzględnych. Takie podejście charakteryzuje się wysoką specyficznością, minimalizując ryzyko wyników fałszywie dodatnich wynikających z błędów pomiarowych lub fizjologicznej zmienności kształtu kręgów, co jednak może skutkować niższą czułością w wykrywaniu złamań łagodnych. Podobne kryteria zastosowano w badaniu *VERT-NA*, gdzie również wymagano zmiany wysokości trzonu kręgu o co najmniej 20%, ale nie stawiano dodatkowych kryteriów minimalnej absolutnej zmiany. Z kolei w badaniu *VERT-MN* zastosowano bardziej liberalne kryterium, definiujące złamanie jako zmniejszenie wysokości trzonu

kręgu o co najmniej 15% w stosunku do wartości wyjściowych (ocena metodą ilościową), przy czym w badaniu tym jednocześnie stosowano metodę półilościową (analogiczną jak w badaniu *FREEDOM*) do potwierdzenia wyniku analizy ilościowej – w przypadku różnic w ocenie, niezgodności były rozwiązane przez niezależnego radiologa.

Powyższa heterogeniczność w definicjach złamań kręgów może stanowić ograniczenie w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej, choć należy mieć na uwadze fakt, że wybrana metoda oceny ryzyka złamań była stosowana w obu grupach analizowanych badań, w związku z czym wyznaczane parametry względne mogły być w mniejszym stopniu narażone na ryzyko błędu systematycznego, choć wciąż różnice w definicjach mogły wpływać na zmienność efektu ocenianego w poszczególnych badaniach (o czym może świadczyć np. dość zróżnicowany odsetek pacjentów ze zdarzeniami złamań kręgów w grupach placebo badań uwzględnionych w ocenie).

7.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych ryzyka wystąpienia złamań wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem, całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie oraz okres obserwacji pacjentów w danym badaniu (przy czym bezpośrednio do modelu wprowadzono iloczyn liczby pacjentów i okresu obserwacji, wyrażający ogólną ekspozycję pacjentów na leczenie). Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z rozkładu Poissona (ang. *Poisson distribution*) i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logarytmu naturalnego. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie hazardu wystąpienia zdarzenia złamania pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – hazard względny, HR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane	Ostatecznie prezentowany wynik
Ryzyko wystąpienia określonych złamań	Poissona	ln	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, ekspozycja (liczba wszystkich chorych w grupie pomnożona przez czas obserwacji)	Hazard względny (HR)

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzano w programie R (wersja 4.5.2, *R 2025*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.1-0 (*Valkenhoef 2025*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC, w praktyce stosowano algorytm próbkowania Gibbsa, ang. *Gibbs sampling*), w iteracyjnym procesie obejmującym 26250 powtórzeń (z czego pierwsze 20000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach próbki o liczebności 25000). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*. W celu umożliwienia powtórzenia prowadzonych obliczeń, inicjowano wykorzystywane generatory liczb pseudolosowych ustalonymi wartościami, według instrukcji w pakiecie *gemtc* (ogółem, przyjęto wartość 1985 jako liczbę inicjującą [ang. *seed*] podstawowy generator liczb pseudolosowych pakietu R).

W ramach analizy porównania pośredniego obliczano również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr

ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (*Rücker 2015*, *Urata 2021*).

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były niższe dla tego modelu, lub zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności, lub duże odstępstwa od wyniku znanych porównań wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

7.1.3 Zakres analiz

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie denosumabu, alendronianu oraz ryzedronianu, przy wykorzystaniu metaanalizy sieciowej, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia złamań kręgów, a także ogółem złamań pozakręgowych, spośród których analizowano osobno również ryzyko wystąpienia złamań biodra. W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące liczby pacjentów ze zdarzeniem, a także czasu obserwacji w danym badaniu, więc ewentualne różnice w okresach obserwacji pomiędzy badaniami były korygowane – zaznaczyć jednak należy, że w większości przypadków okresy obserwacji były zbliżone pomiędzy badaniami i wynosiły około 3 lat. W przypadku, gdy dane badanie prezentowało dane z różnych okresów obserwacji, wybierano ten najdłuższy – przy opisie wyników każdego z analizowanych punktów końcowych przedstawiono konkretne źródło danych dla określonego badania, okres obserwacji, a także liczebności wykorzystane w obliczeniach.

W podstawowym wariancie obliczeń uwzględniono duże badania kliniczne z randomizacją, ukierunkowane na ocenę złamań (z wystarczającą mocą statystyczną wystarczającą do oceny różnic w takich zdarzeniach), prowadzone w homogenicznej populacji – pacjentek po menopauzie, z osteoporozą. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również szereg badań nie ukierunkowanych na ocenę ryzyka złamań (przeważnie badania te miały na celu ocenę zmian w gęstości mineralnej kości), prowadzonych w różnych populacjach osób z osteoporozą, ale raportujących w wystarczającym zakresie

ryzyko wystąpienia ocenianych w ramach niniejszej analizy złamań dla porównania ocenianych leków z placebo – w związku z tym, badanie te uwzględniono w dodatkowej analizie stanowiącej wariant analizy wrażliwości.

Zaplanowano również drugi wariant analizy wrażliwości, w ramach którego dodatkowo uwzględniono badania bezpośrednio porównujące oceniane interwencje, wprowadzając tym samym zamknięte pętle do prowadzonej metaanalizy sieciowej.

Przeprowadzono także trzeci wariant obliczeń porównania pośredniego – w ramach tego wariantu, prowadzono obliczenia jak w analizie podstawowej, ale wykluczono z niej badanie *FIT II*, które charakteryzowało się nieco inną populacją niż pozostałe badania (wyselekcjonowano do niego pacjentki bez wyjściowo obecnych złamań kręgów), wymagało również wykorzystania danych z podgrupy pacjentek z osteoporozą, mniej licznej niż populacja ITT badania, dla której wyznaczano moc statystyczną.

7.2 Analiza heterogeniczności

7.2.1 Metodyka

W podstawowym wariancie porównania pośredniego uwzględniono ogółem 5 badań klinicznych, porównujących denosumab (*FREEDOM*), alendronian (*FIT I, FIT II*) oraz ryzedronian (*VERT-NA, VERT-MN*), w porównaniu do placebo. Ogółem, badanie *FIT* było jednym protokołem próby klinicznej, prowadzonym w ramach 2 osobnych grup wyróżnionych względem ocenianej populacji – badanie prowadzone w populacji pacjentek z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów opisano w niniejszej analizie jako *FIT I*, natomiast badanie prowadzone w populacji pacjentek bez obecnych wyjściowo złamań kręgów opisano jako *FIT II*. Podobnie, próby *VERT-NA* oraz *VERT-MN* były w istocie bliźniaczymi badaniami o takich samych założeniach protokołu, przy czym pierwsze prowadzono w ośrodkach zlokalizowanych w USA (*VERT North America*), natomiast drugie było badaniem międzynarodowym (*VERT Multinational*).

Najważniejsze elementy metodyki tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
FREEDOM	*superiority*	IIA/5	36 mies.	Tak	3902 vs 3906 (DEN vs PBO)	ITT (skuteczność) Według otrzymanego leczenia (bezpieczeństwo)	bd. (wieloośrodkowe)	Amgen
FIT I	*superiority*	IIA/5	34,8 mies.	Tak	1022 vs 1005 (ALN vs PBO)	ITT (skuteczność i bezpieczeństwo)	11 (USA)	Merck
FIT II	*superiority*	IIA/5	50,4 mies.	Tak	2214 vs 2218 (ALN vs PBO)	ITT (skuteczność i bezpieczeństwo)	11 (USA)	Merck
VERT-NA	*superiority*	IIA/5	36 mies.	Tak	821 vs 820 (RIS vs PBO)	ITT (skuteczność) Według otrzymanego leczenia (bezpieczeństwo)	110 (Ameryka Północna)	Procter & Gamble Pharmaceuticals, Hoechst Marion Roussel
VERT-MN	*superiority*	IIA/5	36 mies.	Tak	408 vs 408 (RIS vs PBO)	ITT (skuteczność) Według otrzymanego leczenia (bezpieczeństwo)	80 (Europa i Australia)	Procter & Gamble Pharmaceuticals, Hoechst Marion Roussel

Wszystkie badania uwzględniane w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, obejmującymi duże populacje pacjentek (od 816 w próbie *VERT-MN* do 7808 w badaniu *FREEDOM*) z osteoporozą pomenopauzalną. W badaniach starano się ocenić wyższość ocenianej interwencji nad leczeniem kontrolnym, którym w każdym z badań było placebo (najczęściej w obu ocenianych grupach stosowano również suplementację wapniem oraz witaminą D). Ogółem, analizowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami, z podwójnym zaślepieniem, i każda z nich uzyskała bardzo dobrą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów), z uwagi na poprawny proces randomizacji, podwójne zaślepienie oraz informacje o przepływie pacjentów w badaniu. W każdym z badań zastosowano podejście ITT, analizując wszystkich pacjentów zgodnie z przeprowadzoną randomizacją; ocenę bezpieczeństwa w większości badań prowadzono w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę analizowanego leczenia, przy czym w badaniach *FIT* populacja ta była jednocześnie populacją ITT. Wszystkie badania

zostały opisane jako próby wieloośrodkowe. Badania były sponsorowane przez różne podmioty: próbę *FREEDOM* sponsorowała firma Amgen, próby *FIT* – firma Merck, natomiast próby *VERT-NA* oraz *VERT-MN* sponsorowane były przez firmy Procter & Gamble Pharmaceuticals oraz Hoechst Marion Roussel.

W analizowanych badaniach w większości przypadków prowadzono obserwację w zbliżonym okresie – około 3 lat; wyjątek stanowiło badanie *FIT II*, gdzie okres obserwacji wynosił 50,4 miesiące. Badania zostały zaprojektowane tak, aby z odpowiednią mocą statystyczną wykryć różnice w częstości złamań kręgów, których ocena w większości badań stanowiła główny punkt końcowy – wyjątkiem była próba *FIT II*, stanowiąca część badania *FIT* prowadzoną w populacji pacjentek bez wyjściowej obecności złamań kręgów – w tej analizie głównym przedmiotem oceny był czas do pierwszego złamania klinicznego, i w kierunku tej oceny wyznaczono moc statystyczną badania. Niemniej jednak, wszystkie badania uwzględnione w podstawowym wariancie metaanalizy sieciowej były ukierunkowane na ocenę punktów końcowych dotyczących złamań, i miały wystarczającą moc statystyczną, by wykazać różnice w częstości złamań względem grupy placebo.

W analizowanych badaniach podano informacje dotyczące przepływu chorych w ramach badania – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

Badanie	Porównanie	Interwencja	Kontrola
Etap skryningu – uwzględnione pacjentki, N			
FREEDOM	DEN vs PBO	7868	
FIT I	ALN vs PBO	26137 wizyta skryningowa (2704 z obecnymi złamaniami kręgów)	
FIT II	ALN vs PBO	26137 wizyta skryningowa (10668 bez obecnych złamań kręgów)	
VERT-NA	RIS vs PBO	9400	
VERT-MN	RIS vs PBO	4400	
Randomizacja (populacja ITT), n			
FREEDOM	DEN vs PBO	3902	3906
FIT I	ALN vs PBO	1022	1005
FIT II	ALN vs PBO	2214	2218
VERT-NA	RIS vs PBO	821	820
VERT-MN	RIS vs PBO	408	408

Badanie	Porównanie	Interwencja	Kontrola
Populacja oceny bezpieczeństwa (przynajmniej 1 dawka ocenianego leczenia), n (%)			
FREEDOM	DEN vs PBO	3886 (99,6%)	3876 (99,2%)
FIT I	ALN vs PBO	1022 (100%)	1005 (100%)
FIT II	ALN vs PBO	2214 (100%)	2218 (100%)
VERT-NA	RIS vs PBO	813 (99,0%)	815 (99,4%)
VERT-MN	RIS vs PBO	407 (99,8%)	407 (99,8%)
Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem, n (%)			
FREEDOM	DEN vs PBO	1390/7868 (17,7%)	
FIT I	ALN vs PBO	41 (4,0%)	40 (4,0%)
FIT II	ALN vs PBO	157 (7,1%)	141 (6,4%)
VERT-NA	RIS vs PBO	324 (39,5%)	365 (44,5%)
VERT-MN	RIS vs PBO	157 (38,5%)	187 (45,8%)
Utrata z obserwacji, n (%)			
FREEDOM	DEN vs PBO	bd.	bd.
FIT I	ALN vs PBO	bd.	bd.
FIT II	ALN vs PBO	bd.	bd.
VERT-NA	RIS vs PBO	14 (1,7%)	21 (2,6%)
VERT-MN	RIS vs PBO	bd.	bd.

Ogółem, badania wykorzystane w podstawowym wariancie porównania pośredniego były dużymi badaniami klinicznymi, obejmując pod kilkuset do kilku tysięcy kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Największym badaniem była próba *FREEDOM*, w ramach której randomizacji poddano łącznie 7808 pacjentek: 3902 do grupy interwencji, oraz 3906 do grupy placebo. Również obie kohorty badania *FIT* obejmowały ponad tysiąc pacjentek: randomizacji w badaniu *FIT I* poddano 1022 pacjentki w grupie alendronianu oraz 1005 w grupie placebo, natomiast w badaniu *FIT II* odpowiednio 2214 oraz 2218. W badaniu *VERT-NA* randomizacji poddano 821 pacjentek do grupy ryzedronianu oraz 820 do grupy placebo, natomiast najmniejsze badanie, *VERT-MN*, uwzględniało 408 pacjentek w grupie ryzedronianu oraz 408 w grupie placebo.

Ogółem, znaczna większość pacjentów poddanych randomizacji w ramach analizowanych badań (ponad 99%) otrzymała przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia i stanowiła populację oceny bezpieczeństwa. W momencie końcowych analiz danego badania, niewielki odsetek pacjentów kończył leczenie przedwcześnie – w badaniach *FIT* było to 4% i około 7% (*FIT I* oraz *FIT II*), z kolei w badaniu *FREEDOM*

odsetek ten wynosił 17,7%. Największy odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie, odnotowano w badaniach *VERT-NA* oraz *VERT-MN*, gdzie odsetek ten wynosił od 40% do 45%.

W ramach analizy jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, oceniano również ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla danego punktu końcowego uwzględnionego w porównaniu pośrednim, w badaniach które taki punkt końcowy raportowały. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniano przy użyciu narzędzia RoB2, a wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego, według narzędzia RoB2.

Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ryzyko złamań kręgów						
FREEDOM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FIT I	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FIT II	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-NA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-MN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ryzyko złamań pozakręgowych						
FREEDOM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FIT I	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-NA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-MN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ryzyko złamań biodra						
FREEDOM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FIT I	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FIT II	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-NA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VERT-MN	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia RoB2 dla badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim określonych punktów końcowych uznano za niskie. Wszystkie włączone badania były próbami klinicznymi bardzo dobrej jakości, z poprawnie przeprowadzonym procesem randomizacji oraz podwójnym zaślepieniem i w ramach tych badań >99% pacjentów otrzymało zaplanowane w wyniku randomizacji leczenie, więc ryzyko wynikające z błędów procesów

randomizacji, lub odstępstw od zaplanowanej interwencji, oceniano jako niskie. Również ryzyko wynikające z braku danych dla analizowanych punktów końcowych uznano za niskie, jako że wyniki ocenianych punktów końcowych analizowano zgodnie z podejściem ITT, oceniając pacjentów według zaplanowanego leczenia, a liczebności grup w ramach których faktycznie oceniano dany wynik (np. z uwagi na konieczność dostępności radiogramu wyjściowo i w okresie obserwacji, czy konieczność wykorzystania wyników w podgrupie) były stosunkowo duże (>80%). Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentek z T-score <-2,5 z badania FIT II, która stanowiła około 34% populacji ITT – pomimo tego, wciąż była to bardzo liczna podgrupa (po 759 pacjentek w obu grupach), a brak danych dla pozostałych pacjentek nie wynikał z wybiórczej oceny (autorzy raportowali wynik dla całej populacji), więc nie mógł być źródłem potencjalnych błędów systematycznych w kontekście całego badania. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru danego punktu końcowego również uznano za niskie – w analizowanych badaniach złamania kręgów oceniano na podstawie radiogramów weryfikowanych przez kilka niezależnych radiologów, według ustalonych kryteriów, również złamania pozakręgowe podlegały weryfikacji. Nie stwierdzono również, by w analizowanych badaniach prezentowano wyniki w sposób wybiórczy, więc ryzyko związane z takim sposobem raportowania danych również uznano za niskie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

7.2.2 Populacja

7.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W wariancie podstawowym porównania pośredniego uwzględniono badania RCT porównujące oceniane leki z placebo w zakresie ryzyka wystąpienia złamań, w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą. W każdym z uwzględnionych badań uwzględniono taką populację, choć poszczególne próby różniły się nieco przyjętymi kryteriami osteoporozy, a także wymogami odnośnie statusu menopauzalnego. Ogółem, w badaniach status osteoporozy był warunkowany kryteriami włączenia dotyczącymi odpowiedniej gęstości mineralnej kości, lub wyjściowej obecności złamań.

W badaniu *FREEDOM* wymagano, by kwalifikowane pacjentki miały parametr T-score <-2,5, przy pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub w całkowitym pomiarze biodra. W badaniu tym opisywano kwalifikowane pacjentki jako kobiety po menopauzie, jednak nie precyzowano dodatkowych kryteriów dla tego statusu.

Z uwagi na fakt, że badanie *FIT* obejmowało wspólny protokół dla dwóch badań zaplanowanych w różnych populacjach, kryteria włączenia dotyczące gęstości mineralnej kości były wspólne – wymagano, by kwalifikowane pacjentki miały gęstość kości w pomiarze prowadzonym w obszarze szyjki kości udowej (pomiar biodra) ≤0,68 g/cm^2. W momencie ustalania tych kryteriów panowało przekonanie, że gęstość ta będzie odpowiadać parametrowi T-score ≤2, jednak wyniki kolejnych badań wskazały, że raczej koresponduje ona z wartością T-score ≤1,6. Następnie, po wstępnym wyborze takich pacjentek, do badania *FIT I* kwalifikowano chore, które miały wyjściowo obecne złamania kręgów (a więc można uznać, że całą populację ocenianą w badaniu *FIT I* stanowiły pacjentki z osteoporozą), natomiast do badania *FIT II* kwalifikowano pacjentki bez obecnych wyjściowo złamań kręgów. W związku z tym, populacja badania FIT II obejmowała również pacjentki z większą gęstością kości (w praktyce uwzględniono chore z T-score ≤1,6) niż u tych określanych jako chore z osteoporozą – autorzy podali jednak wyniki dla podgrupy pacjentek z T-score <-2,5 i w niniejszej analizie uznano tą podgrupę za chore z osteoporozą; w ramach niniejszej analizy, wyniki z badania *FIT II* dotyczą właśnie tej podgrupy. W badaniu *FIT* ponadto zaznaczono, że kwalifikowano pacjentki ze statusem pomenopauzalnym od co najmniej 2 lat.

W badaniach *VERT* z kolei wymagano wyjściowej obecności 2 lub więcej złamań kręgów, więc całe populacje obu tych badań spełniały kryteria osteoporozy – w przypadku próby *VERT-NA* dopuszczono pacjentki z obecnym tylko 1 złamaniem, pod warunkiem stwierdzenia dodatkowo niskiej gęstości

mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (przyjęte wartości progowe pomiarów odpowiadały T-score <-2,0). Ponadto, w obu badaniach zaznaczono, że kwalifikowano pacjentki po menopauzie naturalnej lub uzyskanej chirurgicznie i wymagano, by od momentu stwierdzenia menopauzy upłynęło przynajmniej 5 lat.

Kryterium wieku kwalifikowanych pacjentek było w zasadzie zbliżone pomiędzy badaniami: w próbie *FREEDOM* uwzględniono pacjentki w wieku 60-90 lat, w badaniach *FIT* – od 55-80 lat, natomiast w próbach *VERT* uwzględniano pacjentki w wieku 85 lat lub młodsze – pomimo różnic w definicji granic wieku uwzględnianych pacjentek, ostatecznie w każdym z badań uwzględniono chore w zbliżonym wieku (szczegóły przedstawiono w następnym rozdziale, przedstawiającym porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentek uwzględnionych w poszczególnych badaniach).

Pozostałe wyszczególnione w publikacjach dla poszczególnych badań kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek dotyczyły ogólnego stanu zdrowia pacjentek – w większości przypadków wymagano pacjentek w ogólnie dobrym stanie zdrowia, zdolnych do samodzielnego wyrażenia zgody na udział w badaniu i wypełniania warunków protokołu badania. Kryteria wykluczenia obejmowały również leczenie stosowane w przeszłości lub obecnie – ogółem, niedawno (do 6 tygodni lub do 6 miesięcy przed badaniem, w zależności od rodzaju stosowanego leku) stosowane leczenie mogące wpływać na zmiany w budowie kości (gęstość mineralną, markery obrotu itd.) stanowiło kryterium wykluczenia w analizowanych badaniach – ponadto, w próbach *FREEDOM* oraz *FIT* w zasadzie wykluczono kobiety otrzymujące wcześniej leczenie bisfosfonianami (w próbach *VERT* dopuszczono wcześniejsze stosowanie takich leków, o ile zostało zakończone przynajmniej pół roku przed rozpoczęciem badania).

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek do badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

Kryteria/Badanie	*FREEDOM*	*FIT I*	*FIT II*	*VERT-NA*	*VERT-MN*
Kryteria włączenia					
Kryteria osteoporozy	▪ T-score <-2,5 w pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub w całkowitym pomiarze biodra	▪ Gęstość kości w pomiarze szyjki kości udowej ≤0,68 g/cm^2 ▪ Obecność wyjściowo złamań kręgów	▪ Gęstość kości w pomiarze szyjki kości udowej ≤0,68 g/cm^2 ▪ Wyjściowo brak złamań kręgów	▪ 2 lub więcej radiograficznie stwierdzonych złamań kręgów (T4–L4, włącznie), lub 1 złamanie kręgu i niska gęstość mineralna kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4): • ≤ 0,83 g/cm² (dla przyrządu Hologic) • ≤ 0,94 g/cm² (dla przyrządu Lunar) • wartości te odpowiadają T-score = -2 (2 odchylenia standardowe poniżej średniej dla młodych dorosłych)	▪ 2 lub więcej radiograficznie stwierdzonych złamań kręgów (T4–L4)
Status menopauzy	▪ W badaniu uwzględniono kobiety określane jako osoby po menopauzie, ale nie precyzowano kryteriów dla tego statusu	▪ Status pomenopauzalny przez przynajmniej 2 lata	▪ Status pomenopauzalny przez przynajmniej 2 lata	▪ Co najmniej 5 lat od menopauzy (naturalnej lub chirurgicznej)	▪ Co najmniej 5 lat od menopauzy (naturalnej lub chirurgicznej)
Kryterium wieku	▪ Wiek 60-90 lat	▪ Wiek 55-80 lat	▪ Wiek 55-80 lat	▪ Wiek ≤85 lat	▪ Wiek ≤85 lat

Kryteria/Badanie	*FREEDOM*	*FIT I*	*FIT II*	*VERT-NA*	*VERT-MN*
Pozostałe kryteria włączenia	▪ brak	▪ Ogólnie dobry stan zdrowia ▪ Zdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur stosowanych w ramach badania	▪ Ogólnie dobry stan zdrowia ▪ Zdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur stosowanych w ramach badania	▪ Kobiety samodzielnie poruszające się, niehospitalizowane (ang. *ambulatory*)	▪ Kobiety samodzielnie poruszające się, niehospitalizowane (ang. *ambulatory*)
Kryteria wykluczenia					
FREEDOM	▪ Jakiekolwiek schorzenia wpływające na metabolizm kostny ▪ Stosowanie doustnych bisfosfonianów przez >3 lata – w przypadku stosowania tych leków krócej niż 3 lata, pacjentki mogły wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że bisfosfoniany nie były stosowane przez przynajmniej 12 miesięcy poprzedzających rekrutację do badania ▪ Stosowanie dożylnych bisfosfonianów, fluorków, strontu w leczeniu osteoporozy w ciągu ostatnich 5 lat ▪ Stosowanie parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej, selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, tibolonu, kalcytoniny lub kalcytriolu w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania ▪ T-score <-4,0 w pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub w całkowitym pomiarze biodra, lub jakiekolwiek ciężkie (lub więcej niż 2 umiarkowane) wyjściowe złamania kręgów ▪ Stężenie 25-hydroksywitaminy D <12 ng/ml				
FIT I	▪ Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym ▪ Planowana zmiana miejsca zamieszkania w ciągu najbliższych 4 lat ▪ Nadużywanie alkoholu ▪ Istotne schorzenia, w tym ciężkie niedożywienie, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), niestabilna dławica piersiowa, stężenie kreatyniny w osoczu > 1,6 mg/dl ▪ Nadżerkowa choroba przewodu pokarmowego (ang. *erosive gastrointestinal disease*) w ciągu ostatnich 5 lat, a także zaburzenia trawienia wymagające codziennego przyjmowania leków ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem wyciętego powierzchniowego raka skóry oraz wyleczonych nowotworów (z wyjątkiem raka piersi), bez nawrotu w ciągu ostatnich 10 lat ▪ Choroba metaboliczna kości (np. hiper lub hipoparatyroidyzm, choroba Pageta, osteomalacja ▪ Przyjmowanie leczenia wpływającego na zmiany w budowie kości:				

IZAMBY (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Kryteria/Badanie	*FREEDOM*	*FIT I*	*FIT II*	*VERT-NA*	*VERT-MN*
	▪ Estrogeny, sterydy anaboliczne, kalcytonina, progestyny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem ▪ Zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu ostatnich 6 tygodni ▪ Leczenie fluorkami (>1 mg/dzień) przez okres >2 tygodni, w jakimkolwiek czasie przed badaniem ▪ Stosowanie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed badaniem ▪ Bisfosfoniany stosowane przez >2 tygodnie w jakimkolwiek czasie przed badaniem ▪ Utrata masy ciała >10% normatywnej masy ciała bez ustalonej przyczyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Nieprawidłowości anatomiczne utrudniające obrazowanie radiograficzne kręgosłupa ▪ Gęstość mineralna kości mierzona w szyjce kości udowej >3 SD poniżej normy wyznaczonej dla danego wieku ▪ Brak współpracy pacjenta w zakresie procedur stosowanych przed procesem randomizacji ▪ Brak możliwości samodzielnego poruszania się, hospitalizacja (ang. *not ambulatory*) ▪ Obustronna endoprotezoplastyka stawu biodrowego w wywiadzie				
FIT II	▪ Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym ▪ Planowana zmiana miejsca zamieszkania w ciągu najbliższych 4 lat ▪ Nadużywanie alkoholu ▪ Istotne schorzenia, w tym ciężkie niedożywienie, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), niestabilna dławica piersiowa, stężenie kreatyniny w osoczu > 1,6 mg/dl ▪ Nadżerkowa choroba przewodu pokarmowego (ang. *erosive gastrointestinal disease*) w ciągu ostatnich 5 lat, a także zaburzenia trawienia wymagające co-dziennego przyjmowania leków ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem wyciętego powierzchniowego raka skóry oraz wyleczonych nowotworów (z wyjątkiem raka piersi), bez nawrotu w ciągu ostatnich 10 lat ▪ Choroba metaboliczna kości (np. hiper lub hipoparatyroidyzm, choroba Pageta, osteomalacja ▪ Przyjmowanie leczenia wpływającego na zmiany w budowie kości: • Estrogeny, sterydy anaboliczne, kalcytonina, progestyny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem • Zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu ostatnich 6 tygodni • Leczenie fluorkami (>1 mg/dzień) przez okres >2 tygodni, w jakimkolwiek czasie przed badaniem • Stosowanie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed badaniem • Bisfosfoniany stosowane przez >2 tygodnie w jakimkolwiek czasie przed badaniem				

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Kryteria/Badanie	*FREEDOM*	*FIT I*	*FIT II*	*VERT-NA*	*VERT-MN*
	▪ Utrata masy ciała >10% normatywnej masy ciała bez ustalonej przyczyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Nieprawidłowości anatomiczne utrudniające obrazowanie radiograficzne kręgosłupa ▪ Gęstość mineralna kości mierzona w szyjce kości udowej >3 SD poniżej normy wyznaczonej dla danego wieku ▪ Brak współpracy pacjenta w zakresie procedur stosowanych przed procesem randomizacji ▪ Brak możliwości samodzielnego poruszania się, hospitalizacja (ang. *not ambulatory*) ▪ Obustronna endoprotezoplastyka stawu biodrowego w wywiadzie				
VERT-NA	▪ Choroby mogące zakłócać ocenę utraty masy kostnej kręgosłupa ▪ Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości, w tym: • kalcytonina, kalcytriol lub cholekalcyferol (wit. D_3) – w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, • steroidy anaboliczne, estrogen, leki estrogenopodobne lub progestyny – w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, • bisfosfoniany, fluorek lub implanty estrogenowe podskórne – w ciągu 6 miesięcy przed badaniem ▪ zaznaczono, że kobiety kwalifikowane do badania nie były wykluczane z powodu wcześniejszych lub trwających chorób przewodu pokarmowego, a także z powodu równoczesnego stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych				
VERT-MN	▪ Choroby mogące zakłócać ocenę utraty masy kostnej kręgosłupa ▪ Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości, w tym: • kalcytonina, kalcytriol lub cholekalcyferol (wit. D_3) – w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, • steroidy anaboliczne, estrogen, leki estrogenopodobne lub progestyny – w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, • bisfosfoniany, fluorek lub implanty estrogenowe podskórne – w ciągu 6 miesięcy przed badaniem ▪ Zaznaczono, że kobiety kwalifikowane do badania nie były wykluczane z powodu wcześniejszych lub trwających chorób przewodu pokarmowego, a także z powodu równoczesnego stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych				

IZAMBY (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy porównania pośredniego. W analizowanych badaniach charakterystyki wyjściowe prezentowano najczęściej dla całej analizowanej populacji (ITT), więc zestawienie dotyczy takiej właśnie populacji: szczegółowe charakterystyki pacjentów w podgrupach, które wykorzystano w porównaniu pośrednim, nie były prezentowane w opisywanych badaniach – dotyczy to badania *FIT II*, dla którego dane wykorzystane w analizie pochodziły z podgrupy pacjentek z T-score <-2,5, a charakterystyka tej podgrupy nie została przedstawiona w analizowanej publikacji.

Tabela 42. Podsumowanie wybranych charakterystyk wyjściowych osób włączonych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

Badanie	Interwencja	Kontrola (PBO)
Liczba ocenianych osób		
FREEDOM (DEN vs PBO)	3902	3906
FIT I (ALN vs PBO)	1022	1005
FIT II (ALN vs PBO)	2214	2218
VERT-NA (RIS vs PBO)	821	820
VERT-MN (RIS vs PBO)	408	408
Średni wiek (SD) [lata]		
FREEDOM (DEN vs PBO)	72,3 (5,2)	72,3 (5,2)
FIT I (ALN vs PBO)	71,0 (5,6)	70,7 (5,6)
FIT II (ALN vs PBO)	67,6 (6,2)	67,7 (6,1)
VERT-NA (RIS vs PBO)	69 (7,7)	68 (7,2)
VERT-MN (RIS vs PBO)	71 (7,0)	71 (7,0)
Średnie BMI (SD) [kg/m^2]		
FREEDOM (DEN vs PBO)	26,0 (4,1)	26,0 (4,2)
FIT I (ALN vs PBO)	25,6 (4,2)	25,5 (4,2)
FIT II (ALN vs PBO)	25,0 (4,0)	24,9 (3,9)
VERT-NA (RIS vs PBO)	66,5 (13,6) kg (masa ciała)	67,0 (13,3) kg (masa ciała)
VERT-MN (RIS vs PBO)	bd.	bd.
Średni T-score (SD) (pomiar odcinka lędźwiowego kręgosłupa)		
FREEDOM (DEN vs PBO)	-2,82 (0,70)	-2,84 (0,69)
FIT I (ALN vs PBO)	bd.	bd.

Badanie	Interwencja	Kontrola (PBO)
FIT II (ALN vs PBO)	bd.	bd.
VERT-NA (RIS vs PBO)	-2,4 (1,4)	-2,4 (1,4)
VERT-MN (RIS vs PBO)	-2,84 (1,39)	-2,77 (1,28)
Średni T-score (SD) (pomiar szyjki kości udowej)		
FREEDOM (DEN vs PBO)	-2,15 (0,72)	-2,17 (0,71)
FIT I (ALN vs PBO)	bd.	bd.
FIT II (ALN vs PBO)	bd.	bd.
VERT-NA (RIS vs PBO)	-2,7 (1,1)	-2,6 (1,1)
VERT-MN (RIS vs PBO)	bd.	bd.
Średnia BMD w pomiarze szyjki kości udowej [g/cm²]		
FREEDOM (DEN vs PBO)	bd.	bd.
FIT I (ALN vs PBO)	0,56 (0,07)	0,57 (0,07)
FIT II (ALN vs PBO)	0,592 (0,06)	0,593 (0,06)
VERT-NA (RIS vs PBO)	bd.	bd.
VERT-MN (RIS vs PBO)	0,573 (0,098)	0,576 (0,093)
Średnia BMD w pomiarze kręgosłupa [g/cm²]		
FREEDOM (DEN vs PBO)	bd.	bd.
FIT I (ALN vs PBO)	0,79 (0,14)	0,79 (0,14)
FIT II (ALN vs PBO)	0,841 (0,13)	0,842 (0,13)
VERT-NA (RIS vs PBO)	bd.	bd.
VERT-MN (RIS vs PBO)	0,776 (0,155)	0,787 (0,140)
Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)		
FREEDOM (DEN vs PBO)	929 (23,8%)	915 (23,4%)
FIT I (ALN vs PBO)	1022 (100%)	1005 (100%)
FIT II (ALN vs PBO)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
VERT-NA (RIS vs PBO)	821 (100%^)	820 (100%^)
VERT-MN (RIS vs PBO)	408 (100%^)	408 (100%^)

^ w badaniach *VERT* kwalifikowano pacjentki z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów, ale zarówno w publikacji dotyczącej badania *VERT-NA*, jak i *VERT-MN* podano w ramach podsumowania charakterystyk wyjściowych pacjentów podano, że odsetek chorych z takimi złamaniami nie wynosił 100%, a 80% w badaniu *VERT-NA* oraz 98% w badaniu *VERT-MN*, co mogło wynikać z ponownej oceny obecnych złamań kręgów już po rozpoczęciu badania.

Ogółem, badania wykorzystane w podstawowym wariancie porównania pośredniego były dużymi badaniami klinicznymi, obejmując pod kilkuset do kilku tysięcy kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Największym badaniem była próba *FREEDOM*, w ramach której randomizacji poddano łącznie 7808

pacjentek: 3902 do grupy interwencji, oraz 3906 do grupy placebo, natomiast najmniejsze badanie, *VERT-MN*, uwzględniało 408 pacjentek w grupie ryzedronianu oraz 408 w grupie placebo.

Poszczególne badania uwzględnione w porównaniu pośrednim oceniały pacjentki w zbliżonym wieku – średnie wynosiły od około 68 do około 72 lat. Zaznaczyć należy, że badanie *FREEDOM* uwzględniało najstarsze pacjentki (średni wiek 72,3 lata w obu grupach), natomiast badanie *FIT II* – najmłodsze (średnia wieku 67,6 w grupie alendronianu oraz 67,7 w grupie placebo). Nie obserwowano więc dużej zmienności wieku uwzględnionych pacjentek, więc można uznać populacje ocenianych badań pod względem wieku za homogenne.

W zakresie parametrów budowy ciała, średnie BMI w badaniach *FREEDOM*, *FIT I* oraz *FIT II* było zbliżone i oscylowało w granicach 25–26 kg/m², wskazując na populację z pogranicza normy i nadwagi. Należy odnotować brak spójności w raportowaniu danych dla badań ryzedronianu – badanie *VERT-NA* raportowało jedynie masę ciała (ok. 66–67 kg) bez podania BMI, co utrudnia bezpośrednie porównanie z pozostałymi próbami, natomiast badanie *VERT-MN* nie raportowało danych odnośnie BMI lub masy ciała ocenianych pacjentek.

Porównanie parametrów densytometrycznych było utrudnione ze względu na niespójny sposób raportowania wyników. W badaniach *FREEDOM*, *VERT-NA* i *VERT-MN* raportowano wskaźnik T-score, i średnie wartości tego parametru dla pomiaru w odcinku lędźwiowym wynosiły od -2,40 do -2,84. Z kolei w badaniach *FIT* (alendronian) przedstawiono bezwzględną gęstość mineralną kości (BMD w g/cm²), co uniemożliwia bezpośrednie zestawienie z pozostałymi próbami. Mimo to, w obrębie dostępnych danych dotyczących T-score, populacje w badaniach *FREEDOM* i *VERT-MN* wydają się mieć nieco gorsze parametry kostne (niższy T-score: -2,82 i -2,84) niż populacja w badaniu *VERT-NA* (-2,40).

Badania uwzględnione w prowadzonym porównaniu pośrednim były stosunkowo mocno zróżnicowane pod względem odsetka pacjentek z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów, co wynikało bezpośrednio z kryteriów włączenia przyjętych w poszczególnych badaniach. W próbie *FREEDOM* nie wprowadzono kryteriów włączenia lub wykluczenia pod względem wyjściowej obecności złamań kręgów, w związku z czym znalazły się w nim zarówno kobiety z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów (około 24%), jak i bez takich złamań. Z kolei, w badaniach *FIT* wyraźnie rozdzielono te dwie populacje – w badaniu *FIT I* wszystkie pacjentki musiały mieć wyjściowo złamania kręgów, podczas gdy w badaniu *FIT II* wszystkie pacjentki musiały się charakteryzować wyjściowo brakiem złamań kręgów. Badania *VERT*, podobnie jak próba *FIT I*, uwzględniały jedynie pacjentki z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów. Populacja z

wyjściowo obecnymi już złamaniami kręgów może być potencjalnie bardziej obciążona chorobą, a ryzyko wystąpienia kolejnych złamań może być zwiększone w przypadku takich pacjentów. W ramach analizy wrażliwości przetestowano potencjalny wpływ obecnych wyjściowo złamań na wzajemną efektywność rozpatrywanych interwencji i nie stwierdzono, by względna skuteczność denosumabu i bisfosfonianów zależała od wyjściowego statusu złamań (wyniki przedyskutowano w rozdziale umieszczonym w załączniku do niniejszego raportu – wariant nr 3 analizy wrażliwości).

7.2.3 Interwencje

Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach włączonych do głównej analizy NMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Podsumowanie schematów leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
FREEDOM	▪ **Denosumab (DEN)** w dawce 60 mg podawany podskórnie co 6 miesięcy	▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do denosumabu	▪ Wszystkie pacjentki otrzymywały ponadto suplementację wapnia, przynajmniej 1000 mg/dzień. Dodatkowo, pacjentki z wyjściowym stężeniem 25-hydroksywitaminy D w zakresie 12-20 ng/ml otrzymywały dziennie 800 IU witaminy D, a te z wyjściowym stężeniem >20 ng/ml – 400 IU dziennie
FIT I	▪ **Alendronian (ALN)** w dawce 10 mg/dzień, doustnie, na czczo popijając co najmniej 100 ml wody	▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do alendronianu	▪ Początkowo alendronian stosowano w dawce 5 mg/dzień, ale od drugiej rocznej wizyty dawkę zmieniano na 10 mg/dzień, z uwagi na wyniki innych badań wskazujące na to, że jest to bardziej optymalna dawka leku. ▪ Pacjenci byli instruowani, by przepisane leki przyjmowane na czczo były przyjmowane przed śniadaniem, natomiast suplementy wapnia, leki zobojętniające kwasy żołądkowe, tetracykliny, sukralfat, lub żywice jonowymienne
IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)		

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
			(wiążące kwasy żółciowe) – po śniadaniu. Ponadto zaznaczono, że około 82% pacjentów miało podaż wapnia mniejszą niż 1000 mg/dzień, w związku z czym wprowadzono u nich suplementację wapniem w dawce 500 mg oraz witaminą D w dawce 250 IU/dzień
FIT II	▪ **Alendronian (ALN)** w dawce 10 mg/dzień, doustnie, na czczo popijając co najmniej 120 ml wody	▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do alendronianu	▪ Początkowo alendronian stosowano w dawce 5 mg/dzień, ale od drugiej rocznej wizyty dawkę zmieniano na 10 mg/dzień, z uwagi na wyniki innych badań wskazujące na to, że jest to bardziej optymalna dawka leku. ▪ Pacjenci byli instruowani, by przepisane leki przyjmowane na czczo były przyjmowane przed śniadaniem, natomiast suplementy wapnia, leki zobojętniające kwasy żołądkowe, tetracykliny, sukralfat, lub żywice jonowymienne (wiążące kwasy żółciowe) – po śniadaniu. Ponadto zaznaczono, że 82% pacjentów miało podaż wapnia mniejszą niż 1000 mg/dzień, w związku z czym wprowadzono u nich suplementację wapniem w dawce 500 mg oraz witaminą D w dawce 250 IU/dzień
VERT-NA	▪ **Ryzedronian (RIS)** w dawce 5 mg/dzień, doustnie, z wodą, 30-60 min przed śniadaniem	▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do ryzedronianu	▪ Wszyscy pacjenci otrzymywali wapń w dawce 1000 mg/dzień w pojedynczej dawce, w porze obiadu lub kolacji, oraz do 500 IU/dzień witaminy D, jeśli wyjściowe stężenie 25-hydroksywitaminy D wynosiło <40 nmol/l

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
VERT-MN	▪ **Ryzedronian (RIS)** w dawce 5 mg/dzień, doustnie, z 240 ml wody, 30-60 min przed śniadaniem	▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do ryzedronianu	▪ Wszyscy pacjenci otrzymywali wapń w dawce 1000 mg/dzień w pojedynczej dawce, w porze obiadu lub kolacji, oraz do 500 IU/dzień witaminy D, jeśli wyjściowe stężenie 25-hydroksywitaminy D wynosiło poniżej 40 nmol/l

W obszarze interwencji zidentyfikowano istotne różnice w schematach dawkowania, które mogą wpływać na ocenę skuteczności względnej, szczególnie w przypadku alendronianu. Protokół badania *FIT* (wspólny dla *FIT I* i *FIT II*) wprowadzał (w wyniku pojawienia się nowych informacji odnośnie bardziej optymalnego dawkowania) eskalację dawki w trakcie trwania próby – pacjentki rozpoczynały terapię od dawki 5 mg/dobę, która po 24 miesiącach została zwiększona do 10 mg/dobę. Biorąc pod uwagę, że obecnie rekomendowaną dawką terapeutyczną jest ekwiwalent 10 mg dziennie (zwykle 70 mg tygodniowo), skuteczność alendronianu raportowana w badaniu *FIT* może być niedoszacowana względem współczesnej praktyki klinicznej, gdyż przez połowę okresu badania pacjentki otrzymywały dawkę suboptymalną.

Dla odmiany, w badaniach *VERT* (ryzedronian) oraz *FREEDOM* (denosumab) stosowano stałe schematy dawkowania, które odpowiadają aktualnym standardom rejestracyjnym (ryzedronian 5 mg/dobę, denosumab 60 mg s.c. co 6 miesięcy). Dodatkowym czynnikiem różnicującym była droga podania leku. Denosumab, jako lek podawany podskórnie przez personel medyczny, potencjalnie mógł, w warunkach badania klinicznego, cechować się wyższym przestrzeganiem zaleceń (*compliance*), podczas gdy doustne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian) mogły być obarczone większym ryzykiem błędów w przyjmowaniu leku i niższą biodostępnością, nawet w warunkach kontrolowanej próby klinicznej.

Należy podkreślić, że we wszystkich analizowanych badaniach zadbano o jednolitość interwencji w zakresie opieki standardowej. Pacjentki we wszystkich ramionach (zarówno aktywnych, jak i placebo) otrzymywały suplementację wapnia (zazwyczaj 1000 mg) oraz witaminy D, co eliminuje ryzyko, że różnice w wynikach mogłyby wynikać z odmiennego wyrównania niedoborów wapniowo-fosforanowych. Mimo to, zidentyfikowana heterogeniczność w intensywności leczenia farmakologicznego (kwestia dawki alendronianu) pozostaje istotnym ograniczeniem interpretacyjnym przy porównywaniu skuteczności denosumabu względem bisfosfonianów.

7.3 Skuteczność kliniczna

7.3.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

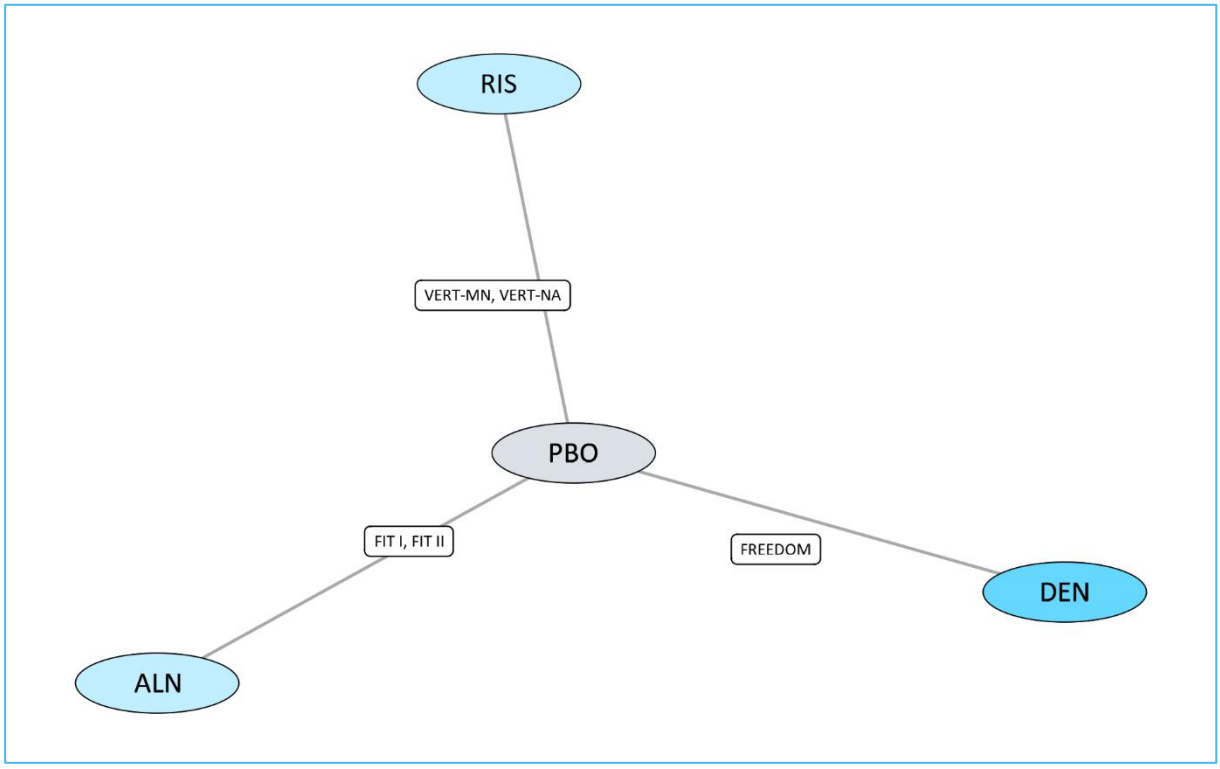
Informacje dotyczące ryzyka wystąpienia złamań kręgów odnaleziono w 5 badaniach RCT, ukierunkowanych na ocenę takich złamań: *FREEDOM*, *FIT I*, *FIT II*, *VERT-NA* oraz *VERT-MN*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	86	3702	2,3%	264	3691	7,2%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	78	981	8,0%	145	965	15,0%
FIT II	*Cummings 1998*	ALN	PBO	50,4	22	759	2,9%	44	759	5,8%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	61	696	8,8%	93	678	13,7%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	53	344	15,4%	89	346	25,7%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania DEN z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

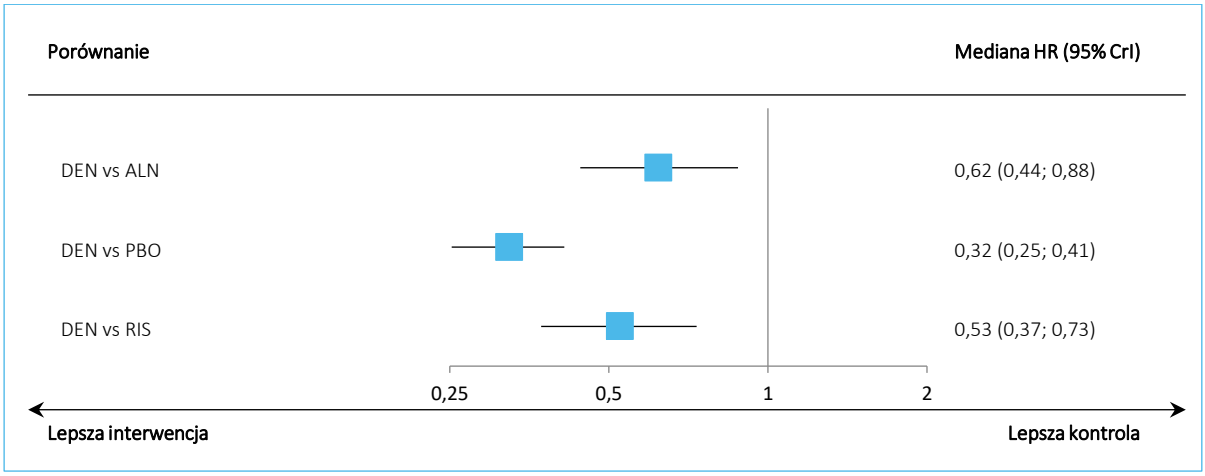
Tabela 45. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 16,159)	Model random (DIC = 17,726)
DEN vs ALN	**0,62 (0,44; 0,88)**	0,62 (0,25; 1,63)
DEN vs PBO	**0,32 (0,25; 0,41)**	**0,32 (0,15; 0,70)**
DEN vs RIS	**0,53 (0,37; 0,73)**	0,53 (0,21; 1,34)

W porównaniu denosumabu z alendronianem odnotowano istotne zmniejszenie (o około 38%) ryzyka pojawienia się złamań kręgów u pacjentek z osteoporozą – HR = 0,62 (95% CrI: 0,44; 0,88). Podobnie, denosumab w porównaniu z ryzedronianem istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia złamań kręgów, o 47%: HR = 0,53 (95% CrI: 0,37; 0,73).

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki uzyskane dla modelu *fixed*.

Wykres 5. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego leku obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DEN	99,61%	0,38%	0,01%	0,00%	99,87%
ALN	0,38%	83,40%	16,22%	0,00%	61,39%
RIS	0,02%	16,22%	83,76%	0,00%	38,75%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Wskaźnik SUCRA wskazywał, że denosumab był najlepszą opcją spośród ocenianych, z wartością tego parametru wynoszącą 99,87%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej

kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed*.

DEN	1,61 (1,14; 2,27)	1,90 (1,36; 2,69)	3,08 (2,43; 3,97)
0,62 (0,44; 0,88)	ALN	1,18 (0,85; 1,66)	1,91 (1,51; 2,46)
0,53 (0,37; 0,73)	0,85 (0,60; 1,18)	RIS	1,62 (1,28; 2,06)
0,32 (0,25; 0,41)	0,52 (0,41; 0,66)	0,62 (0,49; 0,78)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

7.3.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych

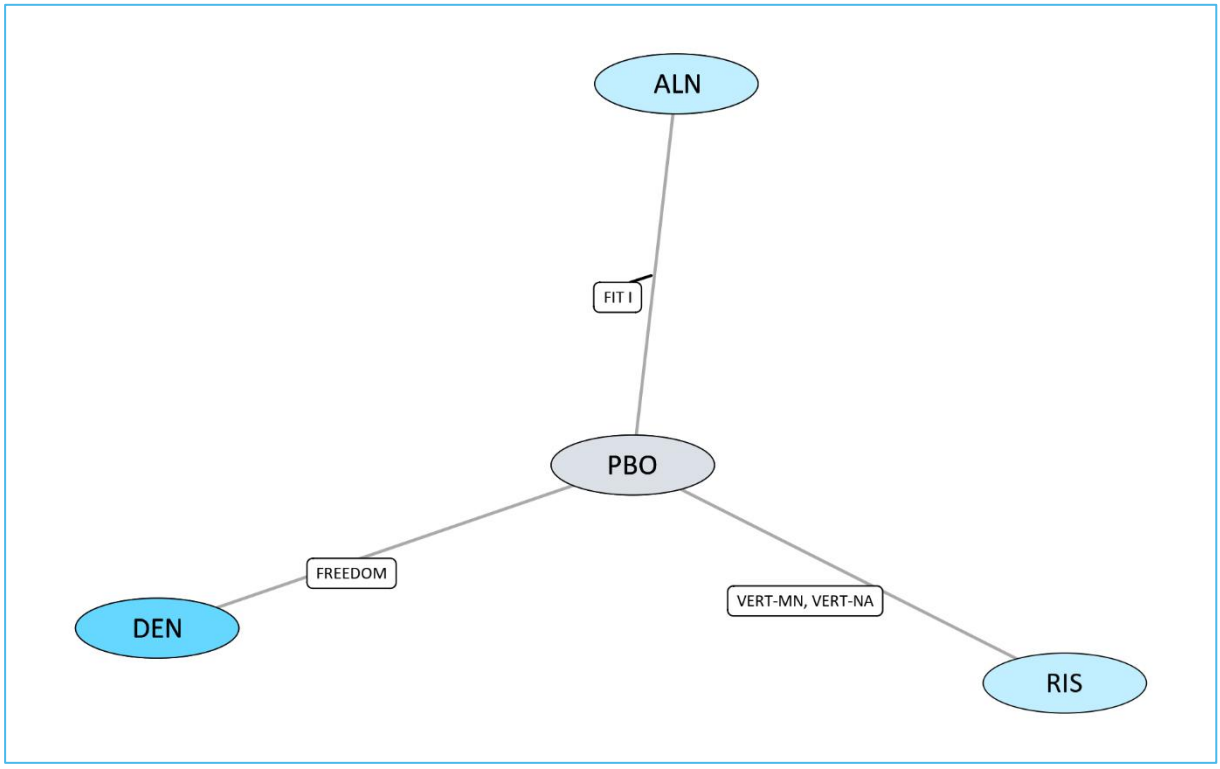
Dane dotyczące oceny częstości występowania złamań pozakręgowych odnaleziono w czterech badaniach ukierunkowanych na ocenę złamań: *FREEDOM*, *FIT I*, *VERT-NA* oraz *VERT-MN*. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	238	3902	6,1%	293	3906	7,5%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	122	1022	11,9%	148	1005	14,7%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	33	812	4,1%	52	815	6,4%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	36	406	8,9%	51	406	12,6%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego denosumabu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w ramach sieci porównania. Przedstawiono wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*), jednak z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC pomiędzy obydwoma rozpatrywanymi modelami, ostatecznie uznano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

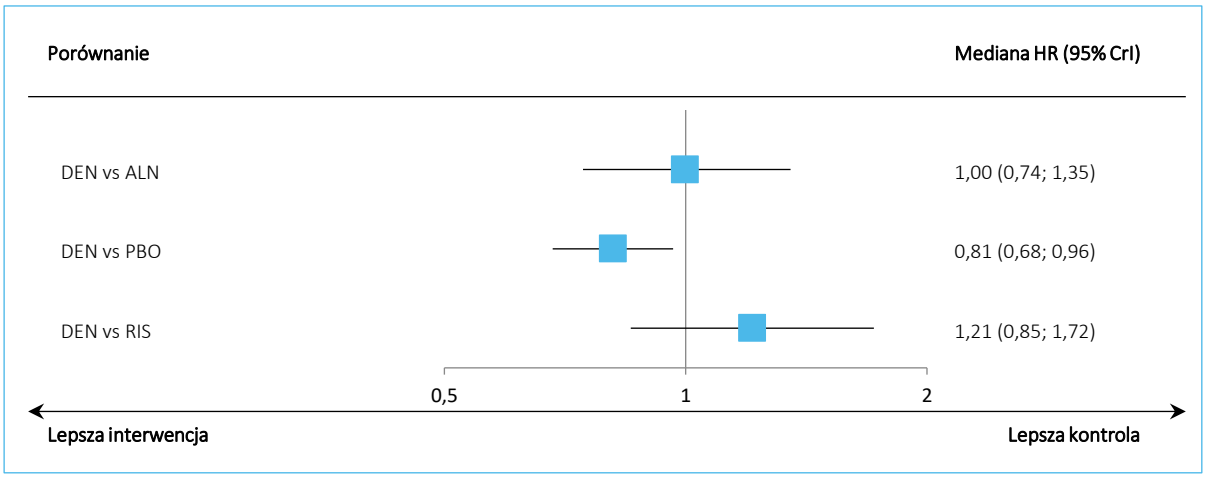
Tabela 49. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,219)	Model random (DIC = 14,903)
DEN vs ALN	1,00 (0,74; 1,35)	1,00 (0,47; 2,20)
DEN vs PBO	**0,81 (0,68; 0,96)**	0,81 (0,48; 1,40)
DEN vs RIS	1,21 (0,85; 1,72)	1,21 (0,62; 2,43)

W przypadku porównania denosumabu z alendronianem oraz ryzedronianem, obserwowano podobny wpływ leczenia na ryzyko wystąpienia pozakręgowych złamań, odpowiednio HR = 1,00 (95% CrI: 0,74; 1,35) oraz HR = 1,21 (95% CrI: 0,85; 1,72).

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego leku obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
RIS	76,82%	15,36%	7,35%	0,46%	89,51%
DEN	9,84%	44,97%	44,31%	0,88%	54,59%
ALN	13,34%	39,60%	42,38%	4,68%	53,86%
PBO	0,00%	0,06%	5,96%	93,97%	2,03%

Wskaźnik SUCRA wskazywał, że denosumab był drugą najlepszą spośród ocenianych interwencji, z wartością tego parametru wynoszącą 54,59%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w

kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed*.

RIS	1,21 (0,85; 1,72)	1,21 (0,82; 1,78)	**1,49 (1,10; 2,02)**
0,83 (0,58; 1,17)	**DEN**	1,00 (0,74; 1,34)	**1,23 (1,04; 1,47)**
0,83 (0,56; 1,21)	1,00 (0,74; 1,35)	**ALN**	1,23 (0,96; 1,57)
0,67 (0,49; 0,91)	**0,81 (0,68; 0,96)**	0,81 (0,64; 1,04)	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

7.3.3 Ryzyko wystąpienia złamań biodra

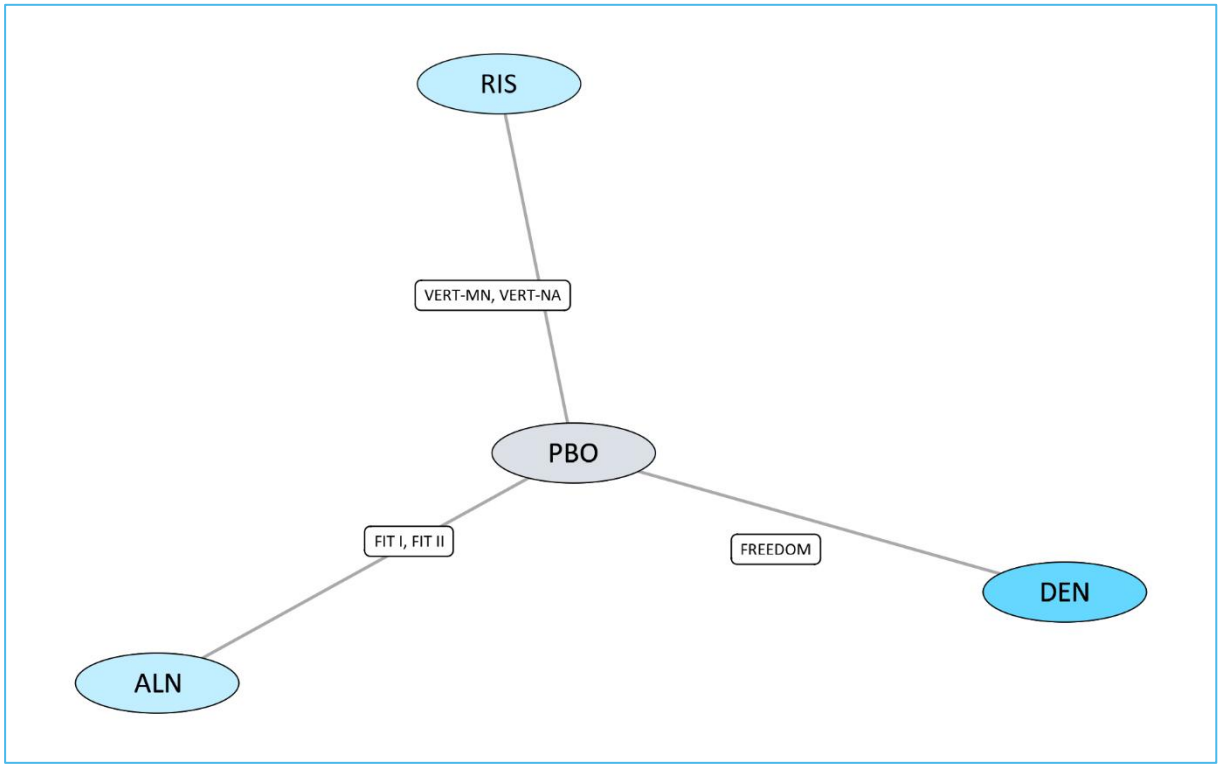
W ocenie ryzyka wystąpienia złamań biodra wykorzystano dane z badań RCT ukierunkowanych na ocenę złamań – prób RCT *FREEDOM*, *FIT I*, *FIT II*, *VERT-NA* oraz *VERT-MN*. Dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	26	3902	0,7%	43	3906	1,1%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	11	1022	1,1%	22	1005	2,2%
FIT II	*Cummings 1998*	ALN	PBO	50,4	8	800	1,0%	18	818	2,2%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	12	812	1,5%	15	815	1,8%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	9	406	2,2%	11	406	2,7%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego denosumabu z pozostałymi interwencjami ocenianymi w ramach sieci porównania. Przedstawiono wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*), jednak z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC pomiędzy obydwoma rozpatrywanymi modelami, ostatecznie uznano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

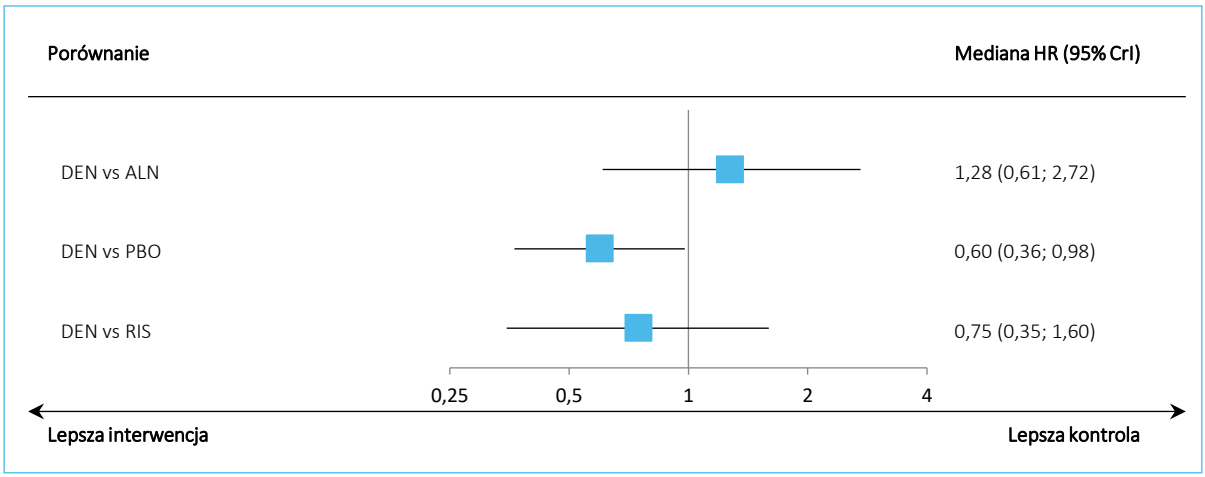
Tabela 53. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 16,125)	Model random (DIC = 17,384)
DEN vs ALN	1,28 (0,61; 2,72)	1,32 (0,41; 4,22)
DEN vs PBO	**0,60 (0,36; 0,98)**	0,61 (0,25; 1,45)
DEN vs RIS	0,75 (0,35; 1,60)	0,76 (0,23; 2,45)

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a ocenianymi komparatorami: alendronianem, HR = 1,28 (95% CrI: 0,61; 2,72) oraz ryzedronianem, HR = 0,75 (95% CrI: 0,35; 1,60).

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego leku obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
ALN	70,76%	23,58%	5,40%	0,25%	88,29%
DEN	23,73%	55,52%	19,02%	1,73%	67,08%
RIS	5,51%	20,32%	51,68%	22,49%	36,28%
PBO	0,00%	0,57%	23,90%	75,54%	8,34%

Wskaźnik SUCRA wskazywał, że denosumab był drugą najlepszą spośród ocenianych interwencji, z wartością tego parametru wynoszącą 67,08%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w

kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed*.

ALN	1,28 (0,61; 2,72)	1,70 (0,77; 3,81)	**2,13 (1,25; 3,73)**
0,78 (0,37; 1,65)	**DEN**	1,34 (0,63; 2,87)	**1,67 (1,02; 2,75)**
0,59 (0,26; 1,30)	0,75 (0,35; 1,60)	**RIS**	1,25 (0,70; 2,22)
0,47 (0,27; 0,80)	**0,60 (0,36; 0,98)**	0,80 (0,45; 1,42)	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Izamby z dnia 20 listopada 2025 roku (*ChPL Izamby 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z denosumabem (występują u więcej niż jednego na dziesięciu pacjentów) są bóle mięśniowo-szkieletowe i ból kończyn. U pacjentów stosujących denosumab odnotowano niezbyt częste przypadki zapalenia tkanki łącznej, rzadkie przypadki hipokalcemii, nadwrażliwości, martwicy kości szczęki i atypowego złamania kości udowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych II i III fazy u pacjentów z osteoporozą oraz z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną i (lub) ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 56. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z osteoporozą oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną (*ChPL Izamby 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu moczowego
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zapalenie uchyłka jelita grubego[1]
	Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej[1]
	Niezbyt często	Zakażenie ucha
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość[1]

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna[1]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokalcemia[1]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Rwa kulszowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Często	Dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Często	Wyprysk
	Często	Łysienie
	Niezbyt często	Liszajowate osutki polekowe[1]
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń z nadwrażliwości
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kończyn
	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe[1]
	Rzadko	Martwica kości szczęki[1]
	Rzadko	Atypowe złamania kości udowej[1]
	Nieznana	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

1 Omówione poniżej w Omówieniu wybranych działań niepożądanych.

W zbiorczej analizie danych ze wszystkich badań II i III fazy kontrolowanych placebo stwierdzono występowanie objawów grypo-podobnych z częstością zdarzeń wynoszącą 1,2% dla denosumabu oraz 0,7% dla placebo. Mimo iż różnicę tę stwierdzono w zbiorczej analizie wyników, nie była ona widoczna w analizie warstwowej.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem kobiet z osteoporozą pomenopauzalną po podaniu denosumabu u około 0,05% (2 z 4050) pacjentek stwierdzono zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/L). Zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/L) nie zgłaszano ani w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów otrzymujących ablację hormonalną, ani w badaniu klinicznym III fazy kontrolowanym placebo u mężczyzn z osteoporozą.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiej, objawowej hipokalcemii skutkującej koniecznością hospitalizacji, występowaniem zdarzeń zagrażających życiu i przypadków

śmiertelnych, przeważnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, otrzymujących denosumab. Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Przykładami klinicznych oznak ciężkiej, objawowej hipokalcemii są m.in.: wydłużenie odstępu QT, tężyczka, drgawki i zmiany stanu psychicznego. Do objawów hipokalcemii w badaniach klinicznych z denosumabem należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenie, kurcze i skurcze mięśni.

Zakażenia skóry

W badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo całkowita częstość występowania zakażeń skóry była podobna w grupie placebo i w grupie denosumabu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [placebo (1,2%, 50 z 4041) w porównaniu z denosumabem (1,5%, 59 z 4050)], u mężczyzn z osteoporozą [placebo (0,8%, 1 z 120) w porównaniu z denosumabem (0%, 0 z 120)], u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną [placebo (1,7%, 14 z 845) w porównaniu z denosumabem (1,4%, 12 z 860)]. Zakażenia skórne prowadzące do hospitalizacji zgłaszano u 0,1% (3 z 4041) kobiet z osteoporozą pomenopauzalną otrzymujących placebo w porównaniu z 0,4% (16 z 4050) kobiet otrzymujących denosumab. Przypadki te dotyczyły głównie zapalenia tkanki łącznej. Zakażenia skórne zgłaszane jako ciężkie działania niepożądane były podobne w grupie placebo (0,6%, 5 z 845) oraz w grupie otrzymującej denosumab (0,6%, 5 z 860) w badaniach z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego.

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych z udziałem ogółem 23 148 pacjentów z osteoporozą i rakiem piersi lub gruczołu krokowego, otrzymujących ablację hormonalną ONJ była zgłaszana rzadko - u 16 pacjentów. Trzynaście z tych przypadków zaobserwowano podczas badania przedłużonego fazy III u kobiet po menopauzie z osteoporozą przyjmujących denosumab przez okres do 10 lat. Częstość występowania ONJ wynosiła 0,04% po 3 latach, 0,06% po 5 latach oraz 0,44% po 10 latach leczenia denosumabem. Ryzyko wystąpienia ONJ zwiększało się wraz z czasem przyjmowania denosumabu.

Ryzyko wystąpienia ONJ oceniono również w retrospektywnym badaniu kohortowym wśród 76 192 kobiet po menopauzie, które niedawno rozpoczęły leczenie denosumabem. Częstość występowania ONJ wynosiła 0,32% (95% przedział ufności [CI]: 0,26; 0,39) u pacjentek stosujących denosumab do 3 lat i 0,51% (95% CI: 0,39; 0,65) u pacjentek stosujących denosumab do 5 lat okresu obserwacji.

Atypowe złamania kości udowej

W programie badań klinicznych dotyczących osteoporozy, u pacjentów leczonych denosumabem rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej.

Zapalenie uchyłków jelita grubego

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących terapię antyandrogenową (ADT), obserwowano różnicę w częstości występowania zapalenia uchyłków jako działania niepożądanego (1,2% w grupie denosumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłków była porównywalna w leczonych grupach: u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, u mężczyzn z osteoporozą oraz u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi bez przerzutów.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy, rumień i reakcje anafilaktyczne.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym przypadki silnego bólu, były raportowane u pacjentów otrzymujących denosumab po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniach klinicznych bóle mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane bardzo często zarówno w grupie denosumabu, jak i placebo. Bóle mięśniowo-szkieletowe prowadzące do przerwania leczenia w badaniu występowały niezbyt często.

Liszajowate osutki polekowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski).

Inne szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować denosumabu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii. W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko pojawienia się hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów dializowanych ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D.

Suplementacja wapnia i witaminy D

U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Ważne jest, aby zidentyfikować pacjentów z ryzykiem występowania hipokalcemii. Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować istniejącą hipokalcemię poprzez odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. Kontrolę kliniczną stężenia wapnia zaleca się przed podaniem każdej dawki i u pacjentów ze skłonnością do hipokalcemii w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta występują podejrzewane objawy hipokalcemii w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8 objawy hipokalcemii), należy określić stężenie wapnia. Należy zachęcać pacjentów, aby zgłaszali objawy wskazujące na hipokalcemię.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (skutkującej koniecznością hospitalizacji, występowaniem zdarzeń zagrażających życiu i przypadków śmiertelnych). Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia, ale występowały one również później.

Jednoczesne leczenie glikokortykosteroidami stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia hipokalcemii.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) lub poddawanych dializoterapii występuje większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko rozwoju hipokalcemii z towarzyszącym zwiększeniem stężenia hormonu przytarczyc wzrasta wraz ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano występowanie przypadków ciężkich i śmiertelnych. Odpowiednia podaż wapnia, witaminy D oraz regularne kontrolowanie stężenia wapnia jest szczególnie ważne w tej grupie pacjentów, patrz wyżej.

Zakażenia skórne

U pacjentów otrzymujących denosumab mogą wystąpić zakażenia skórne (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji. Należy doradzić pacjentom, aby jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej.

Martwica kości szczęki

U pacjentów otrzymujących denosumab z powodu osteoporozy odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ).

U pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej należy odłożyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem stomatologii zapobiegawczej oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka należy uwzględnić w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- moc produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko dla silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz kumulacja dawki w terapii resorpcji kości.
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie papierosów.
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi.
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroba zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zęba).

W trakcie leczenia denosumabem należy zachęcać wszystkich pacjentów do dbania o prawidłową higienę jamy ustnej, wykonywania regularnych przeglądów stomatologicznych i niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej takich, jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i należy unikać ich wykonywania w bliskim okresie do podania denosumabu.

U pacjentów, u których wystąpi ONJ należy zastosować leczenie przygotowane w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Jeśli to jest możliwe, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia do czasu wyleczenia i ograniczenia czynników ryzyka.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej. Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występują także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów, są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, należy dokonać oceny drugiej kości udowej. U pacjentów leczonych denosumabem, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia denosumabem wskazane jest, aby pacjenci zgłaszali wystąpienie nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, należy przeprowadzić badanie w kierunku niepełnego złamania kości udowej.

Długotrwałe leczenie antyresorpcyjne

Długotrwałe leczenie antyresorpcyjne (w tym zarówno denosumabem jak i bisfosfonianami) może przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków, takich jak martwica kości szczęki i atypowe złamania kości udowej, ze względu na znaczące zahamowanie przebudowy kości.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zawierających denosumab

U pacjentów leczonych produktem Izamby nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających denosumab (w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych do kości).

Hiperkalcemia u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować produktu Izamby u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii. W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Izamby, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. W pierwszej kolejności, w bazach danych poszukiwano informacji dla produktu Izamby – jeśli nie były dostępne, wyszukiwano informacji dla produktu Prolia. W przypadku, gdy baza danych uwzględniała jedynie substancje czynne, poszukiwano informacji ogólnie dla denosumabu.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (*URPL 2026*) nie odnaleziono bezpośrednio komunikatów dla produktu Izamby, ale odnaleziono 2 dokumenty dotyczące preparatu Prolia. Pierwszy komunikat, z 31 stycznia 2013 roku, dotyczył ryzyka wystąpienia atypowego złamania kości udowej u pacjentów leczonych produktem Prolia – był to komunikat skierowany do pracowników ochrony zdrowia, wskazujący konieczność monitorowania pacjentów w kierunku możliwości pojawienia się tego zdarzenia niepożądanego (*URPL 2013*). Drugi komunikat (z 21 sierpnia 2014 roku) dotyczył aktualizacji druków informacyjnych dotyczących preparatu Prolia, mający na celu przedstawienie zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii (*URPL 2014*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Izamby były: ból rąk lub nóg, a także bóle kości, stawów oraz mięśni. Rzadkie zdarzenia niepożądane (<1/1000 pacjentów) obejmowały zapalenie tkanki łącznej, hipokalcemię, reakcje nadwrażliwości, osteonekrozę kości szczęki, oraz atypowe złamania kości udowej. Podano, że produkt Izamby nie powinien być stosowany u osób z hipokalcemią (*EMA 2026*). W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępnych na stronie

EMA odnaleziono komunikat dotyczący produktu leczniczego Prolia, w którym komisja rekomenduje działania mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia osteonekrozy kości szczęki (*PRAC 2015*), a także komunikaty o zaktualizowaniu ChPL o informacje głównie dotyczące ryzyka wystąpienie hipokalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (*PRAC 2024*), a także o dalszych informacjach odnośnie ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (*PRAC 2024a*). Na posiedzeniu z maja 2025 dyskutowano również nad koniecznością przeglądu sygnałów dotyczących przypadków reakcji w miejscu podania oraz bólu po podaniu denosumabu (*PRAC 2025*). W ramach posiedzenia z października 2025 roku rozpoczęto wprowadzanie nowej wersji planu zarządzania ryzykiem (wersja 33.0, *PRAC 2025a*), natomiast na posiedzenie 12-15 stycznia 2026 roku zaplanowano kontynuację wdrażania tego planu (*PRAC 2026*). W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje z odnalezionych dokumentów.

Tabela 57. Podsumowanie informacji z odnalezionych dokumentów dotyczących pracy komisji PRAC.

Dokument źródłowy	Kontekst bezpieczeństwa / Zgłoszone informacje	Referencja
Agenda dla posiedzenia PRAC: 12-15 stycznia 2026	**Kontynuacja prac nad wprowadzeniem Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) wersja 33.0**	*PRAC 2026*
Protokół z posiedzenia PRAC: 27-30 października 2025	**Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) wersja 33.0:** wprowadzenie nowego planu celem usunięcia i zmiany klasyfikacji niektórych czynników ryzyka związanych ze stosowaniem denosumabu, a także celem usunięcia z dokumentu wyników badania 20090522	*PRAC 2025a*
Protokół z posiedzenia PRAC: 5-8 maja 2025	**Jednolita ocena raportów okresowych (PSUSA):** Komitet dokonał przeglądu Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Stosowania (PSUR) dla denosumabu (leki Prolia i Jubbonti), aby ocenić ogólny bilans korzyści i ryzyka. Ta rutynowa procedura sprawdza, czy na podstawie danych z całego świata nie pojawiły się nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Rekomendowano umieszczenie ostrzeżenia dotyczącego możliwego **zmniejszenia gęstości kości po zaprzestaniu leczenia denosumabem**, a także przejrzeć nowe informacje o przypadkach zdarzeń w kategoriach **„reakcje w miejscu podania" oraz „ból w miejscu podania"**	*PRAC 2025*
Protokół z posiedzenia PRAC: 8-11 stycznia 2024	**Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) wersja 32.0:** Dyskusja nad zaktualizowanym RMP. Aktualizacja ta dotyczyła zmian w ChPL w związku z oceną poważnych zagrożeń, takich jak **ciężka hipokalcemia u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN),** oraz sygnałów zdarzeń zagrażających życiu oraz zgonów, które wystąpiły w warunkach postmarketingowych	*PRAC 2024*
Protokół z posiedzenia PRAC: 30 września- 3 października 2024	**Martwica kości szczęki (ONJ):** Oceniono raport końcowy z badania porejestracyjnego 20090522 dotyczącego częstości występowania ONJ u pacjentów stosujących przewlekle glikortykosteroidy	*PRAC 2024a*
Protokół z posiedzenia PRAC: 7-10 Kwietnia 2015	**Martwica kości szczęki (ONJ):** komitet PRAC stwierdził, że chociaż ryzyko ONJ jest niskie, uzasadnia ono wprowadzenie Karty Przypominającej dla Pacjenta, aby zapewnić świadomość ryzyka i środków zapobiegawczych, oraz aktualizację informacji w ChPL	*PRAC 2015*

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA (*FDA 2025*) podano, że w przypadku kobiet po menopauzie z osteoporozą, najczęściej (>5% i częstsze niż w grupach placebo badań klinicznych) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

pleców, bóle kończyn, hipercholesterolemia, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zapalenie pęcherza moczowego. Ponadto, w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. W populacji mężczyzn z osteoporozą, najczęstszymi (>5% i częstsze niż w grupach placebo badań klinicznych) zdarzeniami były: ból pleców, ból stawów, oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła. Wśród pacjentów z osteoporozą wywołaną przewlekłym stosowaniem glikokortykoidów, najczęściej (>3% i częstsze niż w grupach placebo badań klinicznych) obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle pleców, nadciśnienie, zapalenie oskrzeli oraz ból głowy. Wśród pacjentów z utratą masy kostnej w wyniku stosowania terapii hormonalnej (w ramach terapii nowotworu), najczęściej (>10% i częstsze niż w grupach placebo badań klinicznych) obserwowano zdarzenia niepożądane w postaci bólu pleców oraz bólu stawów. Bóle kończyn oraz bóle mięśniowo-szkieletowe były również raportowane w badaniach klinicznych dla tej grupy chorych. W ramach przeglądu komunikatów bezpieczeństwa na stronach FDA odnaleziono również komunikat o sygnałach ryzyka wystąpienia ciężkiej (*severe*) hipokalcemii podczas terapii preparatem Prolia (*FDA 2022*) – ostatecznie w 2024 roku wydano zalecenie (*FDA 2024*) o aktualizacji dokumentu *Highlights of Prescribing Information* o tzw. wyróżnione ostrzeżenie (ang. *boxed warning*) dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkiej hipokalcemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podczas stosowania leku Prolia.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 36486 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem denosumabu (produkt Prolia) (stan na 15 lutego 2026 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 12918; 35,4%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 11084; 30,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 9203; 25,2%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 5703; 15,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5284; 14,5%) (*EudraVigilance 2026*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 282764 działaniach niepożądanych u 176466 chorych stosujących denosumab (stan na 15 lutego 2026 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 62043; 21,94% wszystkich zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 45964; 16,25%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 42582; 15,06%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 19013; 6,72%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 14732; 5,21%) (*VigiAccess 2026*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 17 lutego 2026, *FAERS 2026*), dla preparatu Prolia odnotowano łącznie 135535 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 58156 (42,9%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 16709 (12,3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Prolia (denosumab), należały [5 najczęstszych]: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 56511; 41,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 37653; 27,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 28951; 21,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 13735; 10,1%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 10369; 7,7%).

Podsumowanie przeprowadzono z datą odcięcia danych 17 lutego 2026 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających denosumab w populacji osób z osteoporozą (wykluczano badania porównujące denosumab z nieodpowiednim komparatorem lub produktem biopodobnym), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę („osteoporosis AND (denosumab OR izamby)"). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 17.02.2026 r. i otrzymano 183 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 40 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany" (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 11 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Badania w toku oceniające denosumab w populacji osób z osteoporozą.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT07063797	Study on the Intervention Effect of Denosumab on High-Risk Patients With Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes	**Metodyka:** interwencyjne badanie RCT fazy 4, w układzie równoległym, bez zaślepienia **Cel:** porównanie wpływu denosumabu vs eldekalcitol, w populacji pacjentów wysokiego ryzyka ze złamaniami osteoporotycznymi w cukrzycy typu 2	**Data rozpoczęcia:** 01.08.2025. **Data zakończenia:** 31.07.2026. **Liczba uczestników:** 310. **Sponsor:** Peking Union Medical College Hospital Badanie w toku, rekrutacja nie rozpoczęta.
NCT06332014	A Phase 4 Single Arm Open Label Study for the Efficacy and Safety of Prolia in Treatment of Male Subjects With Osteoporosis in Mainland China	**Metodyka:** jednoramienne, interwencyjne badanie 4 fazy, bez zaślepienia **Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Prolia (denosumab) u mężczyzn z osteoporozą w Chinach kontynentalnych	**Data rozpoczęcia:** 06.08.2024. **Data zakończenia:** 31.03.2027. **Liczba uczestników:** 100. **Sponsor:** Amgen. Badanie w toku, trwa rekrutacja.
NCT06588153	A Phase 4 Single-arm Open-label Study for the Efficacy and Safety of Prolia® in	**Metodyka:** jednoramienne, interwencyjne badanie 4 fazy, bez zaślepienia	**Data rozpoczęcia:** 24.05.2025. **Data zakończenia:** 24.05.2027.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Participants With Glucocorticoid-induced Osteoporosis in Mainland China	**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Prolia (denosumab) u pacjentów z osteoporozą wywołaną glikokortykosteroidami w Chinach kontynentalnych	**Liczba uczestników:** 100. **Sponsor:** Amgen. Badanie w toku, trwa rekrutacja.
NCT02347865	Prospective Observational Study to Describe Characteristics and Management of Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Prolia® in France and Its Use in Routine Clinical Practice	**Metodyka:** prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) **Cel:** opis charakterystyki i postępowania u kobiet po menopauzie z osteoporozą leczonych preparatem Prolia (denosumab) we Francji oraz analiza stosowania preparatu Prolia w rutynowej praktyce klinicznej we Francji.	**Data rozpoczęcia:** 16.06.2015. **Data zakończenia:** 27.09.2018. **Liczba uczestników:** 777. **Sponsor:** Amgen. Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT03005678 CREC/16	Denosumab Versus Oral Bisphosphonate (Alendronate) for Osteoporosis in Long-term Glucocorticoid Users: an Open Randomized Controlled Trial	**Metodyka:** badanie RCT fazy 4, bez zaślepienia, w układzie równoległym. **Cel:** porównanie skuteczności i tolerancji denosumabu i doustnego alendronianu w leczeniu osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami.	**Data rozpoczęcia:** 01.04.2017. **Data zakończenia:** 01.02.2020. **Liczba uczestników:** 140. **Sponsor:** Tuen Mun Hospital. Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT02520362	Denosumab Global Safety Assessment Among Women With Postmenopausal Osteoporosis (PMO), Men With Osteoporosis, and Men and Women Who Receive Prolia With Glucocorticoid Exposure in Multiple Observational Databases	**Metodyka:** prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe z otwartą kohortą, z coroczną oceną i raportowaniem wyników opisowych z 5 źródeł wtórnych: amerykańskiego Medicare, bazy danych Optum Research (dawniej United HealthCare), skandynawskich baz danych krajowych rejestrów zdrowia, w tym danych z Danii, Szwecji i Norwegii. **Cel:** globalna ocena bezpieczeństwa denosumabu wśród kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (PMO), mężczyzn z osteoporozą oraz mężczyzn i kobiet przyjmujących produkt Prolia (denosumab) z ekspozycją na glikokortykosteroidy w wielu bazach danych obserwacyjnych	**Data rozpoczęcia:** 31.05.2010. **Data zakończenia:** 21.07.2023. **Liczba uczestników:** 517991. **Sponsor:** Amgen. Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT02559648 EudraCT No: 2014-000931-18 EL-THOS-001	Evaluation of Efficacy of Denosumab in Patients With Thalassemia Major and Osteoporosis: A Randomized, Placebo-controlled, Single-site, Double Blind Phase 2b Clinical Trial	**Metodyka:** jednoośrodkowe badanie RCT fazy 2b, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, kontrolowane placebo. **Cel:** ocena skuteczności denosumabu vs placebo u pacjentów z talasemią *major* i osteoporozą	**Data rozpoczęcia:** 09.2014. **Data zakończenia:** 12.2017. **Liczba uczestników:** 63. **Sponsor:** Ersi Voskaridou. Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03401060 EudraCT No: 2016-000596-25 P150918J	Interest of Denosumab Treatment in Osteoporosis Associated to Systemic Mastocytosis	**Metodyka:** badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, kontrolowane placebo. **Cel:** ocena skuteczności denosumabu vs placebo u pacjentów z osteoporozą związaną z mastocytozą układową	**Data rozpoczęcia:** 05.03.2018. **Data zakończenia:** 11.03.2024. **Liczba uczestników:** 24. **Sponsor:** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT05493761	Effect of Anti-osteoporotic Medications on Hepatic Steatosis and Fibrosis of Women With Postmenopausal Osteoporosis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease	**Metodyka:** wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie 4 fazy, bez zaślepienia, w układzie równoległym **Cel:** wpływ denosumabu (Prolia) vs alendronianu (Fosamax) na stłuszczenie i zwłóknienie wątrobyu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i niealkoholową chorobą stłuszczeniowe wątroby (OsteoNAFLD)	**Data rozpoczęcia:** 23.12.2022. **Data zakończenia:** 09.2026. **Liczba uczestników:** 72. **Sponsor:** Aristotle University Of Thessaloniki. Badanie w toku, rekrutacja nie rozpoczęta.
NCT06154707 UHCT230847	Clinical Controlled Study on the Efficacy of Denosumab in Treating Osteoporosis in the Domestic Population and Its Impact on Sarcopenia-related Outcomes	**Metodyka:** badanie RCT 3 fazy, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym **Cel:** porównanie skuteczności denosumabu vs placebo (roztwór soli fizjologicznej) w leczeniu osteoporozy w populacji krajowej i jego wpływu na wyniki leczenia sarkopenii.	**Data rozpoczęcia:** 01.02.2024. **Data zakończenia:** 01.03.2025. **Liczba uczestników:** 86. **Sponsor:** Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology Badanie w toku, trwa rekrutacja.
NCT01668589	Prospective Observational Study to Evaluate Medication-taking Behavior With Denosumab (Prolia) and Patient Characteristics in Postmenopausal Women With Osteoporosis in Routine Clinical Practice in Germany, Austria, Greece and Belgium	**Metodyka:** prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe **Cel:** ocena zachowań związanych z przyjmowaniem leków przez pacjentki leczone denosumabem (Prolia) w związku z osteoporozą pomenopauzalną po 12 i 24 miesiącach i charakterystyki kobiet po menopauzie z osteoporozą w rutynowej praktyce klinicznej w Niemczech, Austrii, Grecji i Belgii.	**Data rozpoczęcia:** 28.11.2011. **Data zakończenia:** 31.08.2015. **Liczba uczestników:** 1501. **Sponsor:** Amgen. Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 8 przeglądów systematycznych: wszystkie włączone przeglądy systematyczne obejmowały ilościową metaanalizę wyników. W 7 pracach przeprowadzono porównania pośrednie, tylko w jednym przeglądzie poprzestano na klasycznej metaanalizie badań *head-to-head*.

Na 7 przeglądów systematycznych oceniających **złamania kręgów** u chorych na osteoporozę w 5 wykazano istotną redukcję ryzyka tego typu zdarzeń względem ALN i/lub RIS, a w 2 różnice nie były istotne statystycznie. W szczególności, wyniki dwóch przeglądów systematycznych z NMA przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. chorych na osteoporozę, bez względu na płeć i etiologię osteoporozy – *NICE HTA 2020* i *Shen 2022* – zgodnie wskazały, że leczenie denosumabem jest istotnie skuteczniejsze od alendronianu, jak i ryzedronianu w redukowaniu ryzyka złamań kręgów, o około 40% względem każdego wymienionych komparatorów. Porównania przeprowadzone w zakresie **pozostałych kategorii złamań** generalnie nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

DEN vs BIS – badania RCT

Badanie z randomizacją *DIRECT* (NCT00680953) było wieloośrodkową próbą kliniczną 3 fazy prowadzoną w Japonii, z podwójnym zaślepieniem, kontrolą placebo i aktywną (niezaślepioną) kontrolą. Badanie miało na celu ocenę skuteczności denosumabu (DEN) w redukcji ryzyka nowych lub pogarszających się złamań kręgów u japońskich kobiet po menopauzie i mężczyzn z osteoporozą, w porównaniu z placebo (PBO). W badaniu obecne były 3 grupy interwencji (przydział w stosunku 2:2:1): denosumab (DEN), placebo (PBO, dopasowane do denosumabu), alendronian (ALN, bez zaślepienia). Badanie było zaprojektowane z wystarczającą mocą do porównania denosumabu z placebo w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Natomiast porównanie denosumabu z alendronianem miało charakter eksploracyjny (analiza *post-hoc*) i nie było pierwotnym celem badania. Celem porównania z alendronianem było rozważenie klinicznego zastosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy w populacji japońskiej.

Do badania włączano japońskich pacjentów obu płci z osteoporozą – kobiety po menopauzie lub mężczyzn w wieku przynajmniej 50 lat, z obecnymi 1-4 złamaniami kręgów. Zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy, wartość T-score gęstości mineralnej kości musiała być

mniejsza niż -1,7 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 w obrębie całego biodra (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%).

Spośród włączonej populacji kobiety stanowiły 95% uczestników, mężczyzn było tylko 5%. Średni wiek pacjentów wynosił w przybliżeniu 70 lat. Większość pacjentów (ponad 60%) miało obecne 1 złamanie kręgu, a ponad 20% chorych miało 2 złamania. Trzy lub więcej złamań kręgów stwierdzono u kilku procent chorych. Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne włączonej populacji były podobne we wszystkich grupach.

Denosumab podawano podskórnie w dawce 60 mg co 6 miesięcy. Z kolei alendronian podawano doustnie w dawce 35 mg co tydzień. Dawka ta jest dwukrotnie mniejsza niż zalecana w Polsce (wg ChPL 70 mg/tygodniowo), jednak jest to dawka dopuszczona i zalecana w Japonii – z tego względu uwzględniono ją w raporcie, z ograniczeniami. Czas trwania leczenia wynosił 24 miesiące. Wszyscy chorzy otrzymywali również codzienną suplementację wapnia (≥ 600 mg dziennie) oraz witaminy D (≥ 400 IU dziennie) przez cały okres badania.

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), osób poddanych randomizacji, z wyjątkiem tych, u których nie stwierdzono osteoporozy w trakcie skryningu, nie otrzymały interwencji, lub dla których nie były dostępne dane dotyczące skuteczności po pierwszej dawce interwencji. Populację FAS stanowiło około 95% całej populacji poddanej randomizacji, 472 chorych w grupie DEN i 242 pacjentów w grupie ALN. Porównanie ALN vs DEN było wykonywane w ramach analizy *post-hoc* i nie było predefiniowane w protokole (analiza eksploracyjna).

Nowe złamania kręgów lub pogorszenie istniejących w okresie 24 miesięcy stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy – wystąpiły u 3,6% chorych w grupie DEN i 7,2% w grupie ALN; wynik porównania między grupami istotny statystycznie: **HR = 0,466 (95% CI: 0,236; 0,923), p = 0,0251**.

Nowe złamania kręgów w okresie 24 miesięcy, drugorzędowy punkt końcowy, raportowano u 2,2% chorych w grupie DEN i 5,1% w grupie ALN; wynik porównania między grupami istotny statystycznie: **HR = 0,416 (95% CI: 0,180; 0,962), p = 0,0344**.

Nowe złamania pozakręgowe w okresie 24 miesięcy odnotowano u 4,1% chorych w grupie DEN i 2,7% w grupie ALN. Duże (*major*) złamania pozakręgowe stwierdzono u 1,6% i 2,3% chorych odpowiednio

z grup DEN i ALN, natomiast złamania nieduże (*nonmajor*) odpowiednio 2,5% i 0,4%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Gęstość mineralną kości (BMD) oceniano w kręgosłupie lędźwiowym (L1–L4), biodrze, szyjce kości udowej oraz dystalnej części kości promieniowej. W grupach DEN i ALN w większości przypadków zaobserwowano zwiększenie BMD – największa poprawa wystąpiła w ocenie kręgosłupa lędźwiowego (procentowe zmiany BMD 9,1% w grupie DEN i 7,5% w grupie ALN). W ocenie biodra zmiany były mniejsze (odpowiednio 4,6% i 3,6%), podobnie jak w ocenie szyjki kości udowej (odpowiednio 4,0% i 2,9%), a w dalszej części kości promieniowej (odpowiednio 0,5% i -0,2%). Porównanie zmian pomiędzy grupami wykazało istotne statystycznie różnice w ocenie każdego odcinka kości na korzyść DEN względem ALN ($p < 0,05$ dla każdej z ocen).

Markery obrotu kostnego (BTM). Stężenie markera resorpcji kości CTX-1 oraz markera formowania BSAP oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. W obydwu grupach raportowano zmniejszenie stężenia BTM po 24 miesiącach leczenia – procentowa redukcja stężenia CTX-1 była istotnie mniejsza w grupie denosumabu niż alendronianu ($p < 0,05$), natomiast procentowa redukcja stężenia BSAP była istotnie większa w grupie DEN względem ALN ($p < 0,05$).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji osób, które otrzymały ≥1 dawkę ocenianych interwencji (mITT), czyli dla 475 chorych z grupy DEN i 242 pacjentów z grupy ALN.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u prawie 95% pacjentów w grupach DEN i ALN, SAEs raportowano u około 13% pacjentów. AEs skutkowały zgonem u 5 pacjentów (1,1%) z grupy DEN, w grupie ALN nie stwierdzono takich przypadków. Około 1% pacjentów zakończyło badanie z powodu AEs. AEs skutkowały zakończeniem stosowania denosumabu u 4,8% chorych, a alendronianu u 7,4%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie oceny częstości AEs ogółem, SAEs, a także AEs prowadzących do zgonu, zakończenia badania i zakończenia leczenia. Leczenie denosumabem było dobrze tolerowane.

Najczęstszymi AESI były zakażenia, u 60,2% chorych leczonych DEN i 54,1% ALN; najczęstsze: zapalenie nosa i gardła (44,4% i 38,4% w grupach DEN i ALN) oraz zapalenie pęcherza moczowego (odpowiednio 5,9% i 3,7%). Wszystkie zakażenia miały łagodny przebieg.

U kilkunastu procent chorych w obu grupach raportowano AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością (prawie 19% w obu grupach) i egzemę (14,7% w DEN i 12,8% w ALN).

Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano dla częstości zaburzeń układu sercowo-naczyniowego: DEN: 14,3% vs ALN: 8,7%; **RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), NNH = 18 (95% CI: 10; 112), p = 0,0345.**

U dwóch pacjentów z grupy DEN (0,4%) i ALN (0,8%) wystąpiła hipokalcemia biochemiczna bez objawów klinicznych. Nowotwory złośliwe lub nieokreślone raportowano u 1,9% chorych z grupy DEN i 0,8% pacjentów z grupy ALN.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków opóźnionego gojenia złamań, ONJ, ani atypowego złamania kości udowej. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej denosumab nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące denosumab. AESI uznane za ciężkie raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (nie więcej niż u 1,5%). Dla żadnego z raportowanych ciężkich AESI nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ALN. Nie odnotowano ciężkich przypadków hipokalcemii, bakteryjnego zapalenie tkanki łącznej i egzemy.

DEN vs BIS – badania RWE

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono sześć badań RWE, które umożliwiały porównanie DEN z ALN i/lub RIS: *Behanova 2019*, *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023*, *Pedersen 2019* i *Tai 2023*. Próby miały charakter retrospektywny, a większość z nich (*Behanova 2019*, *Curtis 2024*) została przeprowadzona w oparciu o dane z baz dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom, więc uznano je w ocenie metodologii za wieloośrodkowe. Tylko 1 badanie, *Everts-Graber 2023*, zostało przeprowadzone w jednym ośrodku.

Wszystkie analizowane próby skupiały się na ocenie częstości występowania poszczególnych złamań lub ocenie śmiertelności u pacjentów z osteoporozą (albo zdefiniowaną jednoznacznie w kryteriach włączenia albo określoną w postaci stosowania leczenia przeciwosteoporotycznego, z jednoczesnym wykluczeniem innych wskazań umożliwiających zastosowanie takiej terapii). W żadnym z badań nie odnaleziono informacji na temat analizy bezpieczeństwa. Ocenę jakości włączonych badań RWE przeprowadzono za pomocą skali NICE – wszystkie uzyskały 6/8 punktów w ramach tej analizy, co oznacza dobrą jakość metodologiczną.

Porównanie DEN vs ALN było możliwe na podstawie danych z prób *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*, zestawienie DEN vs RIS w oparciu o informacje z badania *Imai 2023*, a wyniki porównanie DEN vs ALN i/lub RIS odnaleziono w próbach *Behanova 2019* i *Tai 2023*. W czterech z badań zastosowano metody, które redukowały różnicę między wyjściowymi charakterystykami pacjentów w analizowanych grupach – w badaniu *Behanova 2019* była to metoda *propensity score matching* (PSM), a w próbach *Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023* i *Pedersen 2019* metoda *inverse probability of treatment weights* (IPTW).

We wszystkich analizowanych próbach dane pozyskano z baz danych lub rejestrów dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego i recept wydawanych pacjentom. Na podstawie badań, w których sprecyzowano informacje dotyczące liczebności poszczególnych grup leczenia można wskazać, że we włączonych próbach DEN stosowało 96668 chorych, ALN 482797 pacjentów, a ALN i/lub RIS 1910 chorych. Większość analizowanych prób stanowiły kobiety – w badaniu *Curtis 2024* w ogóle nie włączono mężczyzn, a w pozostałych badaniach ich odsetek mieścił się w przedziale od około 5% do 24% w zależności od grupy interwencji. W próbach, w których przedstawiono takie informacje, średni wiek oscylował w graniach 75 lat, a mediana w okolicach 70 lat. W badaniach, w których nie podano wartości średnich i median wieku, większość pacjentów stanowili jednak chorzy w wieku ≥70 lat.

Skuteczność praktyczna

DEN vs ALN

W badaniu *Curtis 2024* wykazano, że w najdłuższym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia poważnych złamań osteoporotycznych: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74)**, złamań pozakręgowych: **RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,74)**, złamań pozakręgowych: **RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,64)** i złamań biodra: **RR = 0,64 (95% CI: 0,39; 0,90)**, było istotnie mniejsze podczas terapii DEN w porównaniu do leczenia ALN. Podobne obserwacje odnośnie do złamań pozakręgowych, jak i złamań biodra poczyniono także w próbie *Everts-Graber 2023*, po dopasowaniu IPTW HR wyniosły odpowiednio **0,38 (95% CI: 0,29; 0,50)** i **0,54 (95% CI: 0,29; 0,98)**. Dodatkowo w badaniu *Imai 2023* ryzyko złamania trzonu kości udowej było znamiennie niższe podczas terapii denosumabem, odpowiednio **IRR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96)**.

Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic między DEN, a ALN w przypadku złamań kręgów wymagających hospitalizacji (*Curtis 2024*), złamań biodra (*Pedersen 2019*) oraz złamań ogółem (*Pedersen*

2019). Z kolei wszystkie złamania kości udowej występowały istotnie częściej wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących ALN, **IRR = 1,15 (95% CI: 1,11; 1,18)** (*Imai 2023*).

Analiza w podgrupach

W przypadku badania *Curtis 2024* podano, że wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów w wieku > 80 lat oraz u chorych z wcześniejszymi złamaniami i bez nich były spójne z rezultatami z populacji ogólnej w 5-letnim okresie obserwacji. Podobnie w większości przypadków było także dla badania *Pedersen 2019*.

DEN vs RIS

W oparciu o dane z badania *Imai 2023* wykazano, że częstość złamań trzonu kości udowej i ogółem kości udowej jest znamiennie większa wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących RIS, odpowiednio **IRR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,28)** i **IRR = 1,22 (95% CI: 1,18; 1,25)**.

DEN vs ALN i/lub RIS

Na podstawie danych z badania *Tai 2023* wykazano, że ryzyko zgonu u pacjentów leczonych DEN jest mniejsze (zarówno w populacji ogółem próby, jak i z wykluczeniem chorych, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu) niż w przypadku pacjentów otrzymujących ALN i/lub RIS, odpowiednio **HR = 0,64 (95% CI: 0,60; 0,69)** i **HR = 0,75 (95% CI: 0,68; 0,83)**. Z kolei w próbie *Behanova 2019* nie stwierdzono istotnych różnic między DEN, a doustnymi bisfosfonianami pod względem zgonów i kolejnych złamań biodra (tak w populacji ogólnej, jak i wśród mężczyzn oraz kobiet).

DEN vs BIS – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Celem weryfikacji i poszerzenia wyników skuteczności klinicznej na podstawie badań bezpośrednich przeprowadzono również porównanie pośrednie na podstawie badań klinicznych z randomizacją. Z uwagi na dużą liczbę badań, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Zaplanowano analizę główną, opartą na danych z dużych badań RCT ukierunkowanych na ocenę ryzyka wystąpienia złamań (złamania kręgów oraz złamania pozakręgowe), a także dodatkowe warianty analizy, uwzględniające również mniejsze badania z randomizacją, w których ocena ryzyka złamań nie była głównym celem badania, ale była raportowana w ramach oceny skuteczności klinicznej – z uwagi na fakt, że w przypadku analizy złamań w ramach oceny bezpieczeństwa najczęściej raportowano

złamania kliniczne, bez weryfikacji radiologicznej, w porównaniach pośrednich nie uwzględniono badań, które przedstawiały ocenę złamań jedynie w ocenie bezpieczeństwa.

Ogółem, w ramach głównej analizy porównania pośredniego uwzględniono 5 dużych badania RCT ukierunkowane na ocenę złamań, prowadzone w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą:

- *FREEDOM*, w którym porównano denosumab z placebo (DEN vs PBO)
- *FIT*, w ramach którego porównano alendronian z placebo – badanie to prowadzono w dwóch osobnych kohortach traktowanych jako niezależne próby kliniczne: pacjentek z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów oraz pacjentek bez obecnych wyjściowo takich złamań; oba te warianty oznaczano w niniejszej analizie jako odpowiednio *FIT I* oraz *FIT II*
- *VERT-NA*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z Ameryki Północnej
- *VERT-MN*, w ramach którego porównywano ryzedronian i placebo w populacji pacjentek z różnych krajów (badanie międzynarodowe)

Pozostałe odnalezione badania posłużyły jedynie analizie wrażliwości, z uwagi na różne oceniane populacje i brak ukierunkowania na ocenę ryzyka złamań

Skuteczność kliniczna

Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

W porównaniu denosumabu z alendronianem odnotowano istotne zmniejszenie (o około 38%) ryzyka złamań kręgów u pacjentek z osteoporozą – **HR = 0,62 (95% CrI: 0,44; 0,88)**. Podobnie, denosumab w porównaniu z ryzedronianem istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia złamań kręgów, o 47%: **HR = 0,53 (95% CrI: 0,37; 0,73)**.

Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik, wskazując na istotnie wyższą skuteczność denosumabu w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań kręgów.

Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych

W porównaniu denosumabu z alendronianem oraz ryzedronianem, obserwowano podobny wpływ leczenia na ryzyko wystąpienia pozakręgowych złamań, odpowiednio HR = 1,00 (95% CrI: 0,74; 1,35) oraz HR = 1,21 (95% CrI: 0,85; 1,72). Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik.

Ryzyko wystąpienia złamań biodra

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a ocenianymi komparatorami – alendronianem: HR = 1,28 (95% CrI: 0,61; 2,72) oraz ryzedronianem: HR = 0,75 (95% CrI: 0,35; 1,60). Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdzały ten wynik.

12 Dyskusja

Osteoporoza stanowi istotny problem zdrowia publicznego w Polsce. Szacuje się, że choroba dotyczy kilku milionów osób, a jej konsekwencje – w tym złamania osteoporotyczne, zwłaszcza szyjki kości udowej (złamanie biodra) i kręgosłupa – wiążą się z poważnym pogorszeniem jakości życia, utratą samodzielności, a także zwiększoną śmiertelnością. Należy przy tym podkreślić, że obecne kryteria refundacyjne dla denosumabu nie są w pełni zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (m.in. NOGG, ESCEO, AACE, ACP, a także polskimi rekomendacjami klinicznymi), które rekomendują go jako terapię pierwszej linii równorzędną z bisfosfonianami. Aktualny zakres refundacji denosumabu w Polsce jest zawężony wyłącznie do kobiet po 60. roku życia z osteoporozą pomenopauzalną oraz mężczyzn powyżej 60. roku życia z osteoporozą, u których stwierdzono T-score ≤ –2,5 lub wystąpiło złamanie osteoporotyczne, jedynie po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami bądź w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji wobec tej grupy leków. Tak sformułowane kryteria powodują istotne ograniczenia w dostępie do terapii. Część pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, w tym osoby młodsze, pozostaje nieobjętych refundacją, mimo że w ich przypadku wczesne wdrożenie skutecznego leczenia mogłoby znacząco zmniejszyć częstość złamań, zapobiec ciężkim powikłaniom, poprawić jakość życia oraz ograniczyć długoterminowe koszty systemowe. Odpowiedzią na te niezaspokojone potrzeby jest rozszerzenie refundacji denosumabu na szerszą populację pacjentów z osteoporozą, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i praktyką międzynarodową. Zapewniłoby to dostęp do skutecznego leczenia wszystkim dorosłym osobom z osteoporozą, niezależnie od ich wieku czy przebytego wcześniej leczenia (*APD Izamby 2026*).

W związku z powyższym, niniejszy raport miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu (Izamby, produkt biopodobny dla obecnie refundowanego denosumabu), w związku z wnioskiem o refundację tego leku w ramach list aptecznych w populacji kobiet po menopauzie oraz mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań – a więc w populacji nieco szerszej, niż ta w której obecnie refundowany jest lek Prolia (denosumab). Zniesienie dla leku Izamby ścisłego kryterium wieku oraz niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania, spowoduje rozszerzenie populacji objętej refundacją i możliwość stosowania denosumabu na wcześniejszych etapach leczenia osteoporozy. Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Izamby pokrywa się ze wskazaniem refundacyjnym dla bisfosfonianów objętych refundacją, a leki z tej grupy zalecane są przez wytyczne kliniczne, należy wskazać, że alendronian i ryzedronian stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji (*APD Izamby 2026*).

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Z uwagi na fakt, że skuteczność denosumabu została już wykazana w szeregu badań (które stanowiły podstawę refundacji), udowodniono również równoważność jego produktów biopodobnych, postanowiono oprzeć prowadzone analizy w pierwszej kolejności o wyniki najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach nad osteoporozą – ryzyka wystąpienia złamań osteoporotycznych – kręgów oraz innych rodzajów złamań pozakręgowych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań klinicznych, poszukując badań klinicznych spełniających przyjęte kryteria populacji, które oceniałyby denosumab w porównaniu z alendronianem oraz ryzedronianem w zakresie ocenianych punktów końcowych, i w wyniku tego przeglądu zidentyfikowano zarówno badania dotyczące denosumabu względem ocenianych bisfosfonianów (w ramach badań RCT oraz badań RWE), jak i badania oceniające denosumab oraz bisfosfoniany względem placebo. W niniejszej analizie planowano oprzeć ocenę głównie na wiarygodnych badaniach porównujących bezpośrednio denosumab z wybranymi komparatorami, jednak z uwagi na brak dużej liczby takich badań, ostatecznie ocenę postanowiono poszerzyć o porównanie pośrednie ocenianych interwencji, na podstawie badań klinicznych z randomizacją porównujących oceniane leki z placebo (lub, rzadziej, między sobą).

Ogółem, zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, które pozwalało na bezpośrednie porównanie denosumabu z bisfosfonianem i spełniało przyjęte kryteria włączenia (było ukierunkowane na ocenę złamań) – badanie *DIRECT*. Była to próba przeprowadzona w populacji japońskiej, w której porównanie denosumabu z alendronianem miało jednak charakter eksploracyjny (analiza *post-hoc*), natomiast głównym celem badania była ocena względem placebo. Wyniki tego badania wskazywały na przewagę denosumabu nad alendronianem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. redukcji ryzyka nowych lub pogarszających się złamań kręgów (HR=0,466; 95% CI: 0,236; 0,923), a także w zakresie przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) we wszystkich ocenianych lokalizacjach. W odniesieniu do złamań pozakręgowych nie wykazano istotnych różnic, a profil bezpieczeństwa obu leków był zbliżony, z wyjątkiem statystycznie częstszego występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie denosumabu (przy czym liczby bezwzględne zdarzeń były niskie). Interpretacja wyników badania *DIRECT* w kontekście wnioskowanej refundacji w Polsce obarczona jest jednak istotnymi ograniczeniami. Po pierwsze, w badaniu stosowano alendronian w dawce 35 mg tygodniowo (standard japoński), co stanowi połowę dawki rekomendowanej w warunkach polskich i europejskich (70 mg), co może zaniżać skuteczność komparatora. Po drugie, badanie charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (24 miesiące) i mniejszą liczebnością populacji w porównaniu do kluczowych badań rejestracyjnych w osteoporozie, co ogranicza moc statystyczną dla oceny rzadszych punktów końcowych (np. złamań biodra) oraz

długoterminowego bezpieczeństwa. Dodatkowo, fakt, że ramię z alendronianem nie było zaślepione, a porównanie miało charakter post-hoc, obniża siłę dowodową tych wyników. Z uwagi na powyższe ograniczenia metodyczne i różnice w dawkowaniu, oparcie wnioskowania o skuteczności względnej wyłącznie na badaniu *DIRECT* uznano za niewystarczające, co uzasadnia konieczność uwzględnienia w analizie szerszego dowodu w postaci porównania pośredniego, a także wyników badań RWE.

W sześciu włączonych próbach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w większości potwierdzono istotnie większą efektywność DEN w odniesieniu do ALN. W badaniu *Curtis 2024* wykazano, że ryzyko wystąpienia poważnych złamań osteoporotycznych, złamań pozakręgowych, złamań pozakręgowych i złamań biodra było istotnie mniejsze podczas terapii denosumabem. Podobne obserwacje odnośnie do złamań pozakręgowych, jak i złamań biodra poczyniono także w próbie *Everts-Graber 2023*. Dodatkowo w badaniu *Imai 2023* przewagę DEN nad ALN wykazano w kontekście ryzyka złamania trzonu kości udowej. Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic między DEN, a ALN w przypadku złamań kręgów wymagających hospitalizacji (*Curtis 2024*), złamań biodra (*Pedersen 2019*) oraz złamań ogółem (*Pedersen 2019*). Z kolei wszystkie złamania kości udowej występowały istotnie częściej wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących ALN (*Imai 2023*). Na podstawie ostatniego badania dowiedziono także, że częstość złamań trzonu kości udowej i ogółem kości udowej jest znamiennie większa wśród pacjentów leczonych DEN w porównaniu do chorych otrzymujących RIS. Natomiast biorąc pod uwagę zestawienie denosumabu i doustnych bisfosfonianów wykazano, że ryzyko zgonu u pacjentów leczonych DEN jest mniejsze.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego, podstawowy wariant analizy wykonano na podstawie badań porównujących oceniane interwencje z placebo, które były ukierunkowane na ocenę złamań (w większości przypadków złamań kręgów) i oceniały populację kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Badanie te charakteryzowały się dużymi populacjami, koniecznymi do wiarygodnej oceny ryzyka złamań w przypadku osteoporotycznych pacjentów i ogólnie były zbliżone pod względem metodyki, interwencji oraz populacji, to jednak zidentyfikowano pewne różnice mogące wpływać na wyniki obliczeń – potencjalny wpływ takich różnic analizowano w przeprowadzonych analizach wrażliwości. Ogółem, najczęściej obserwowano różnice w definicjach osteoporozy stosowanych w poszczególnych badaniach – w części badań stosowano kryterium progu wartości pomiaru gęstości mineralnej kości, w innych – kryteria oparte o wartość wskaźnika T-score, dodatkowo różnice w definicjach komplikował fakt możliwości pomiaru gęstości kości w różnych miejscach (pomiar w kręgosłupie – lędźwiowym lub piersiowym, pomiar w szyjce kości udowej, lub całkowity pomiar biodra itd.). Ogółem, badania różniły się też podejściem do

włączenia osób z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów: w części badań nie precyzowano kryteriów dotyczących wcześniejszych złamań, w innych – dopuszczano jedynie takich pacjentów, z kolei w innych wykluczano pacjentów z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów. O ile różnice te mogły wydawać się istotnym czynnikiem różnicującym analizowane badania, to jednak w prowadzonych analizach wrażliwości (np. po usunięciu badania *FIT II*, obejmującego jedynie pacjentki bez wcześniejszych złamań kręgów), nie obserwowano zmiany efektywności ocenianego leczenia, co sugeruje, że być może skuteczność ocenianych leków nie zależy w aż tak dużym stopniu od wyjściowego nasilenia choroby.

Zarówno porównanie pośrednie w wariancie podstawowych, jak i w wariantach analiz wrażliwości, dla których istotnie poszerzono sieć ocenianych porównań (uwzględniając badania w różnych populacjach, nie zawsze ukierunkowanych na ocenę złamań, ale przedstawiających wyniki oceny takich punktów końcowych z odpowiednią dokładnością), wskazywało na istotnie wyższą skuteczność denosumabu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia złamań kręgów, oraz podobną w przypadku oceny ryzyka złamań pozakręgowych (w tym również dla złamań biodra), co ogólnie było spójne z wynikami raportowanymi w analizowanych przeglądach systematycznych, a także w badaniach bezpośrednio porównujących denosumab z analizowanymi komparatorami.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Ograniczeniem prowadzonej analizy była mała dostępność badań RCT bezpośrednio oceniających skuteczność denosumabu bezpośrednio względem bisfosfonianów, w przyjętej w niniejszym raporcie populacji i w zakładanych punktach końcowych:
    - Odnaleziono tylko 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio denosumab z alendronianem, które spełniało przyjęte kryteria włączenia (badanie *DIRECT*) – pomimo to, badanie posiadało dodatkowe ograniczenia (przedyskutowano poniżej);
    - Odnaleziono również 2 badania RCT porównujące denosumab z alendronianem (*Doria 2016*) oraz denosumab z ryzedronianem (*Saag 2018*), ale z uwagi na brak ukierunkowania tych badań na ocenę złamań (brak wystarczającej mocy statystycznej), nie przedstawiono ich wyników w głównej analizie – niemniej jednak, dane z tych badań wykorzystano w poszerzonej sieci porównania pośredniego;
    - Pozostałe odnalezione badania RCT dotyczące denosumabu (*ADAMO*, *FREEDOM*, *Koh 2016*, *PROUD*, *Smith 2009*) dotyczyły porównania tego leku z placebo – badania te wykorzystano w porównaniu pośrednim.
- Z uwagi na małą dostępność badań bezpośrednio porównujących denosumab z alendronianem i ryzedronianem oraz ich ograniczenia, konieczne było wykonanie porównania pośredniego, będące z definicji techniką o mniejszej wiarygodności; niemniej jednak zaplanowano kilka analiz mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w prowadzonym porównaniu pośrednim:
    - Podstawowy wariant analizy wykonano w oparciu o duże, randomizowane badania kliniczne, posiadające odpowiednią moc statystyczną do oceny ryzyka wystąpienia złamań kręgowych;
    - Wpływ obserwowanej heterogeniczności pomiędzy tymi badań (wynikającej głównie z różnic w uwzględnianiu pacjentów z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgów) przetestowano w analizach wrażliwości, co pozwalało ocenić wielkość wpływu obserwowanych różnic populacyjnych na efekt denosumabu;

  - Przeprowadzono również metaanalizę sieciową w dużo większej sieci badań, uwzględniających również próby RCT, gdzie analiza nie była ukierunkowana na ocenę ryzyka złamań;
  - Ponadto weryfikowano uzyskane wyniki względem analogicznych metaanaliz sieciowych prowadzonych w odnalezionych przeglądach systematycznych (w większości przypadków analizy były zgodne i prowadziły do analogicznych wniosków).
- Zgodnie z charakterystyką ocenianego schorzenia większość badań dotyczyła kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, badania prowadzone wyłącznie w populacji mężczyzn były nieliczne, dotyczyły małych populacji i żadnego z nich nie zaprojektowano pod kątem oceny ryzyka złamań. Porównawcze dane dotyczące płci męskiej pochodziły głównie z badań RCT, gdzie część populacji stanowili mężczyźni lub z szerszego wariantu metaanalizy sieciowej uwzględniającej także badania niecelowane na ocenę ryzyka złamań. Niemniej taki rozkład płci jest zgodny z rzeczywistym rozkładem stosowania ocenianego leczenia w populacji docelowej.
- W porównawczej analizie skuteczności włączone badania miały moc statystyczną ustawioną na ocenę złamań kręgowych, wykazanie znamiennych różnic w zakresie innych złamań o niższej częstości było przez to utrudnione.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Ograniczenia badania *DIRECT*:
  - Badanie obejmowało 1262 pacjentów (500 denosumab, 511 placebo, 251 alendronian); liczebność ta w porównaniu do dużych badań (np. *FREEDOM*) jest stosunkowo niewielka, co ogranicza moc statystyczną i możliwość wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
  - Krótki czas obserwacji – 24 miesiące – zbyt krótki (na co sami wskazują autorzy badania), aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność, szczególnie w kontekście rzadkich działań niepożądanych (np. ONJ, atypowe złamania, hipokalcemia).
  - Brak mocy statystycznej dla niektórych punktów końcowych – badanie było zaprojektowane tylko dla oceny złamań kręgów. Nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić złamania pozakręgowe.
  - Dawka alendronianu – 35 mg/tygodniowo, zamiast zalecanej w Polsce (i globalnie) 70 mg/tygodniowo – może to wpływać na wyniki porównania skuteczności. W Japonii jest

to dawka zatwierdzona i zalecana – z tego powodu grupa został uwzględniona w raporcie.

- Porównanie z alendronianem – porównanie DEN vs ALN było wykonywane *post-hoc*, miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole. Badanie nie było zaprojektowane, aby ocenić różnice w częstości złamań między tymi konkretnymi grupami.
- Populacja badania – wyłącznie japońscy pacjenci – ograniczona możliwość uogólnienia wyników na inne populacje etniczne, co jest widoczne na przykład w dawkowaniu – u Japończyków inna (mniejsza) zalecana dawka.

- Ograniczenia badań RWE:
  - W większości analizowanych prób sprecyzowano, że u pacjentów występowała osteoporoza (w badaniu *Curtis 2024* włączano pacjentki z postmenopauzalną osteoporozą, w próbie *Everts-Graber 2023* chorych z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez *Swiss Society of Rheumatology*, w badaniu *Imai 2023* wymagano diagnozy osteoporozy wg kodów ICD-10 [M81], a w próbie *Tai 2023* uwzględniono pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgów), ale w dwóch badaniach nie określono tego jednoznacznie – w próbie *Behanova 2019* podano tylko, że włączano pacjentów ze złamaniami biodra, którzy stosowali leki przeciwosteoporotyczne, a w badaniu *Pedersen 2019* wskazano, że uwzględniano chorych, którzy otrzymywali DEN lub ALN, jednocześnie zaznaczając, że wykluczano pacjentów z nowotworem i chorobą Pageta, które stanowią alternatywne wskazania do zastosowania wymienionych leków, obok osteoporozy.
  - W większości analizowanych prób RWE nie sprecyzowano dawkowania stosowanych leków – tylko w badaniu *Curtis 2024* podano, że DEN stosowano w dawce 60 mg. Niemniej jednak, z uwagi na to, że były to próby oceniające efektywność w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, przyjęto, że stosowane w nich dawkowanie było zgodne z charakterystyką produktów leczniczych poszczególnych terapii.
  - Autorzy części analizowanych prób RWE wskazali na ograniczenia w postaci braku dostępu do niektórych informacji z uwagi na retrospektywne przegląd baz danych, w tym na temat gęstości mineralnej kości, rodzaju złamań (objawowe czy też nie), chorób współistniejących czy czynników ekonomiczno-społecznych bądź stylu życie, które to mogą wpływać na prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu, jak i wyników dotyczących złamań oraz prawdopodobieństwa przepisania terapii przeciwosteoporotycznych.

- Ograniczenia badań uwzględnianych w podstawowym wariancie metaanalizy sieciowej:
    - Uwzględnione badania, pomimo dużej liczebności ocenianych grup oraz wspólnej metodyki zaślepionych badań z randomizacją, cechowały się szeregiem różnic zarówno w ocenianej populacji, jak również w podejściu do oceny rozpatrywanych punktów końcowych.
    - Największe różnice w odniesieniu do populacji dotyczyły uwzględnienia chorych z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów – w badaniu *FREEDOM* nie wykonano selekcji względem takich pacjentek, mogły więc brać udział w badaniu i uwzględniono około 23% tych chorych w badanej populacji; z kolei, w badaniach *FIT I*, *VERT-NA* oraz *VERT-MN* uwzględniono jedynie pacjentki z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów, podczas gdy w badaniu *FIT II* uwzględniono jedynie kobiety, które wyjściowo nie miały złamań kręgów – pomimo tych różnic, przeprowadzone analizy wrażliwości sugerowały brak dużego wpływu tego czynnika na wielkość względnego efektu denosumabu i bisfosfonianów.
    - Badania różniły się stosowanymi definicjami złamań kręgów – najmniej restrykcyjną definicję zastosowano w badaniu *FREEDOM* (tzw. ocena półilościowa, charakteryzująca się subiektywnością, jednak jest to metoda najbardziej rozpowszechniona i często stosowana w badaniach klinicznych), z kolei w badaniach *FIT I* oraz *FIT II* przyjęto bardziej rygorystyczne kryteria morfometryczne, i wymagano nie tylko określonej zmiany procentowej (zmniejszenie wysokości kręgu o 20%), ale również określonej zmiany bezwzględnej (zmniejszenie o przynajmniej 4 mm) w celu zakwalifikowania obserwowanych zmian jako złamania kręgu; definicje przyjęte w badaniach VERT były niejako pośrodku – wymagano jedynie procentowej zmiany (15% w *VERT-MN*, 20% w *VERT-NA*), bez zmiany bezwzględnej.
    - W przypadku badań *FIT I* oraz *FIT II*, przez większość okresu obserwacji stosowano nieoptymalną dawkę ocenianego alendronianu (5 mg/dzień zamiast 10 mg/dzień), którą zwiększano dopiero po 2 latach leczenia (w wyniku zmiany protokołu), co mogło wpływać na wyniki tego badania i wprowadzać heterogeniczność w ocenie wzajemnej skuteczności denosumabu oraz bisfosfonianów.
- Ograniczenia badań uwzględnianych w poszerzonym wariancie metaanalizy sieciowej:

- Ogółem, większość tych badań nie była ukierunkowana na ocenę złamań i nie miała odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami w ryzyku złamań.
- Badania różniły się ocenianą populacją (obejmowały zarówno kobiety, jak i mężczyzn, z różnymi typami osteoporozy), jak i interwencją (choć wszystkie uwzględniały obecnie zalecane dawkowanie alendronianu i ryzedronianu, to w niektórych leki były podawane codziennie, a w innych – co tydzień).
- Badania różniły się metodyką – choć wszystkie były próbami RCT, to nie wszystkie prowadzono z zaślepieniem, różniły się również okresem obserwacji, a także liczbą ocenianych pacjentów.
- Pomimo dużej różnorodności, w obliczeniach metaanalizy sieciowej odnotowano podobne wartości wskaźników DIC dla modeli *fixed* oraz *random*, co pozwoliło wybierać jako preferowany model *fixed*, co z kolei sugeruje, że obserwowane różnice w analizowanych badaniach nie miały dużego wpływu na oceniane efekty względne (poza badaniem *PROUD*, które ewidentnie zwiększało heterogeniczność sieci porównań i ostatecznie zostało wykluczone z obliczeń).

14 Wnioski końcowe

Osteoporoza stanowi istotny problem zdrowia publicznego w Polsce. Szacuje się, że choroba dotyczy kilku milionów osób, a jej konsekwencje – w tym złamania osteoporotyczne, zwłaszcza kręgów i biodra – wiążą się z poważnym pogorszeniem jakości życia, utratą samodzielności, a także zwiększoną śmiertelnością. Aktualny zakres refundacji denosumabu w Polsce jest zawężony wyłącznie do kobiet po 60. roku życia z osteoporozą pomenopauzalną oraz mężczyzn powyżej 60. roku życia z osteoporozą, u których stwierdzono T-score ≤ –2,5 lub wystąpiło złamanie osteoporotyczne, jedynie po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami bądź w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji wobec tej grupy leków. Część pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, w tym osoby młodsze, musi rozpoczynać leczenie od bisfosfonianów, podczas gdy w ich przypadku wczesne wdrożenie skuteczniejszego leczenia mogłoby znacząco zmniejszyć częstość złamań, zapobiec ciężkim powikłaniom, poprawić jakość życia oraz ograniczyć długoterminowe koszty systemowe. Dlatego istotne jest wprowadzanie nowych rozwiązań refundacyjnych, pozwalających na wybór leczenia i na dostęp do skutecznych terapii.

Dostępne badania bezpośrednie kliniczne oraz wyniki porównań pośrednich wskazują na istotnie lepszą skuteczność denosumabu w zmniejszaniu ryzyka złamań osteoporotycznych, a przede wszystkim złamań kręgów, w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami (alendronianem, ryzedronianem). Również badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają obserwowaną skuteczność denosumabu w populacji chorych z osteoporozą.

Lek Izamby może stanowić odpowiedź na te niezaspokojone potrzeby, poprzez uwzględnienie go na liście refundacji aptecznej, z jednoczesnym poszerzeniem wskazań do zastosowania, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i praktyką międzynarodową. Zapewniłoby to dostęp do skutecznego leczenia wszystkim dorosłym osobom z osteoporozą, niezależnie od ich wieku czy przebytego wcześniej leczenia.

15 Załączniki

15.1 Analizy wrażliwości - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

15.1.1 Wariant 1 – uwzględnienie dodatkowych badań w sieci porównania pośredniego

W ramach pierwszego wariantu analizy wrażliwości uwzględniono, oprócz badań obecnych w sieci podstawowej porównania, również pozostałe badania RCT zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których oceniano analizowane interwencje względem placebo, ale bez ukierunkowania na ocenę złamań oraz w różnorodnej populacji ogólnie chorych z osteoporozą. Wyniki tych dodatkowych analiz przedstawiono w rozdziałach poniżej.

W ramach wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano badanie *PROUD* (publikacja *Greenspan 2025*), porównujące denosumab z placebo, które potencjalnie spełniało kryteria włączenia przyjęte dla badań uwzględnianych w opisywanym wariancie analizy wrażliwości, ale ostatecznie jego wyniki nie zostały uwzględnione w obliczeniach, z uwagi na istotną heterogeniczność, którą wprowadzało do analizy. Ogółem, badanie prowadzono w specyficznej populacji – kobiet i mężczyzn z osteoporozą przebywających stale w domach opieki społecznej, w średnim wieku około 82 lat – a więc potencjalnie pacjentów bardziej obciążonych ryzykiem złamań. Jak wskazują autorzy badania, taka populacja (pacjenci określani terminem „*frail*") rzadko jest reprezentowana w badaniach klinicznych nad osteoporozą, co właśnie odróżnia to badanie od pozostałych, mogąc stanowić źródło heterogeniczności. W badaniu odnotowano bardzo wysoki odsetek chorych ze złamaniami kręgów (które były oceniane w ramach oceny bezpieczeństwa, ale według definicji półilościowej, takiej samej jak stosowana np. w badaniu *FREEDOM*): 72/102 (70,6%) w grupie denosumabu, oraz 79/99 (79,8%) w grupie placebo, dla całej analizowanej populacji (odsetek w podgrupach kobiet i mężczyzn był zbliżony), co stanowiło duży kontrast względem pozostałych badań, gdzie odsetek pacjentów ze złamaniami kręgów w grupach denosumabu nie przekraczał 3%, a w przypadku grup placebo nie przekraczał 40% (w większości przypadków, odsetek chorych ze złamaniami kręgów w grupie placebo nie przekraczał 15%, a średnio wynosił 9%). Przy uwzględnieniu tego badania w sieci porównania pośredniego obserwowano bardzo duży wzrost heterogeniczności (wskaźnik DIC dla modelu *fixed*: 82 z uwzględnieniem badania *PROUD*, 57 bez badania *PROUD*, dla modelu *random* odpowiednio 65 vs 58), w związku z czym ostatecznie postanowiono nie uwzględniać tego badania w sieci porównania pośredniego. W przypadku uwzględnienia badania *PROUD*, w modelu

random (preferowanym z uwagi na heterogeniczność), hazard względny wystąpienia złamania kręgów wynosił 0,81 (95% CrI: 0,41; 1,58) dla porównania DEN vs ALN, oraz 0,81 (95% CrI: 0,42; 1,51) dla porównania DEN vs RIS, i w obu przypadkach wynik nie był znamienny statystycznie.

W badaniu *Liberman 1995* przedstawiono wyniki w zasadzie połączonej populacji tego badania, oraz badania *Tucci 1996*, również uwzględnionego w metaanalizie sieciowej – istniało więc potencjalnie ryzyko uwzględnienia dwa razy tych samych danych, jednak badania te nigdy nie występowały w danej sieci jednocześnie, gdyż z badania *Liberman 1995* wykorzystano dane jedynie dla oceny ryzyka złamań kręgów, natomiast z badania *Tucci 1996* – dla ryzyka złamań pozakręgowych. Dodatkowo, w badaniu *Liberman 1995* oceniano połączoną grupę pacjentek otrzymujących alendronian w różnym dawkowaniu, i nie podano liczebności poszczególnych podgrup otrzymujących określoną dawkę, choć podano odsetek pacjentek ze złamaniem w grupie otrzymującej lek w dawce 10 mg/dzień. W związku z tym, konieczne było założenie liczebności podgrupy otrzymującej alendronian w dawce 10 mg/dzień, a następnie obliczenie liczby pacjentek ze zdarzeniem na podstawie raportowanego odsetka i przyjętej liczebności grupy. Z uwagi na brak dodatkowych informacji, konserwatywnie przyjęto, że grupa otrzymująca alendronian 10 mg będzie stanowić 1/3 całej grupy alendronianu (jako że obecne w niej były jeszcze dwie grupy z innym dawkowaniem), i obliczono że będzie ona liczyć 175 pacjentek (526/3), co było założeniem, które przyjmowali również autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych (np. *Davis 2020*).

15.1.1.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

Tabela 59. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	86	3702	2,3%	264	3691	7,2%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	78	981	8,0%	145	965	15,0%
FIT II	*Cummings 1998*	ALN	PBO	50,4	22	759	2,9%	44	759	5,8%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	61	696	8,8%	93	678	13,7%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	53	344	15,4%	89	346	25,7%
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS	PBO	24	8	112	7,1%	17	125	13,6%
Palomba 2005	*Palomba 2005*	RIS	PBO	12	5	40	12,5%	14	41	34,1%
Boonen 2009	*Boonen 2009*	RIS	PBO	24	2	173	1,2%	0	80	0,0%
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS	PBO	12	3	60	5,0%	9	60	15,0%

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN	PBO	24	1	146	0,7%	7	95	7,4%
ADAMO	*Orwoll 2012*	DEN	PBO	12	0	121	0,0%	1	121	0,8%
DIRECT	*Nakamura 2014*	DEN	PBO	24	10	472	2,1%	41	480	8,5%
Smith 2009	*Smith 2009*	DEN	PBO	36	10	679	1,5%	26	673	3,9%
Dursun 2001	*Dursun 2001*	ALN	PBO	12	12	38	31,6%	14	35	40,0%
Liberman 1995	*Liberman 1995*	ALN	PBO	36	5	175	2,9%	22	355	6,2%
Miller 2004	*Miller 2004*	ALN	PBO	12	6	80	7,5%	3	41	7,3%
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS	PBO	24	14	152	9,2%	35	148	23,6%
Carfora 1998	*Carfora 1998*	ALN	PBO	30	1	34	2,9%	4	34	11,8%

Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości.

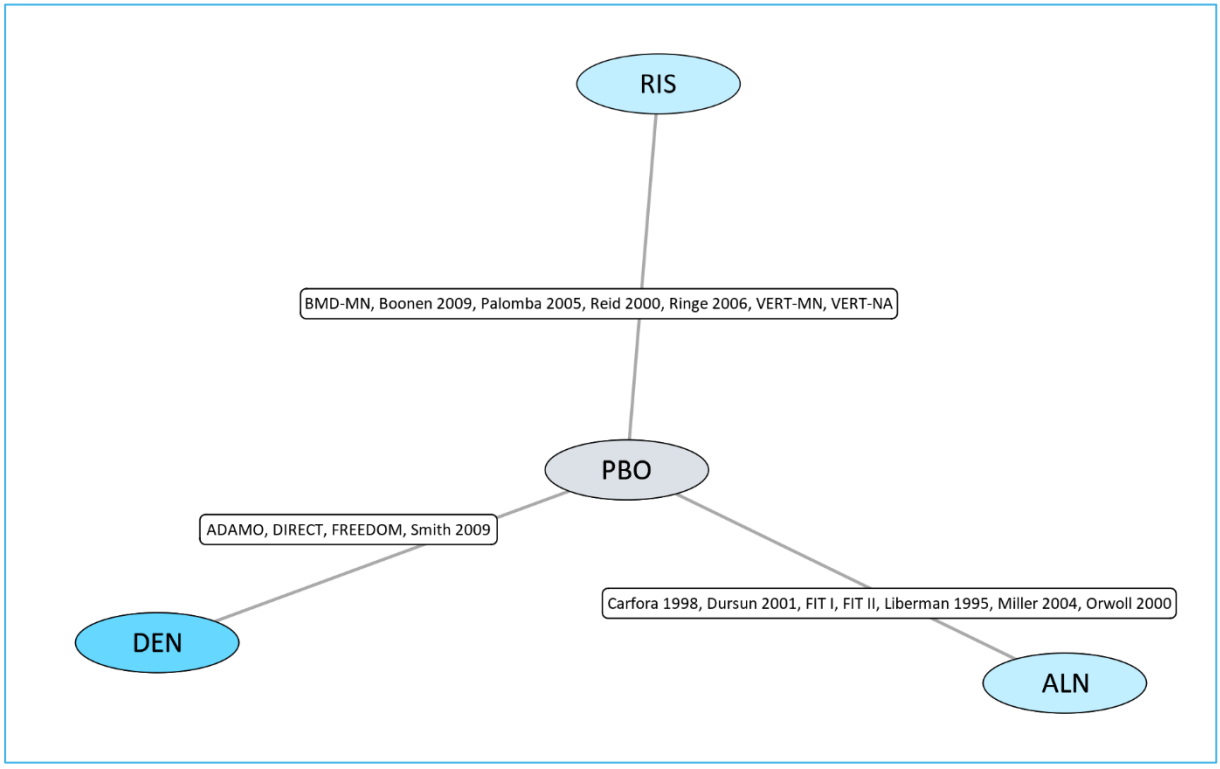


Tabela 60. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 56,638)	Model random (DIC = 57,776)
DEN vs ALN	**0,61 (0,45; 0,83)**	**0,60 (0,40; 0,90)**
DEN vs PBO	**0,32 (0,25; 0,40)**	**0,31 (0,23; 0,42)**

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 56,638)	Model random (DIC = 57,776)
DEN vs RIS	**0,56 (0,42; 0,77)**	**0,56 (0,38; 0,84)**

Wykres 11. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

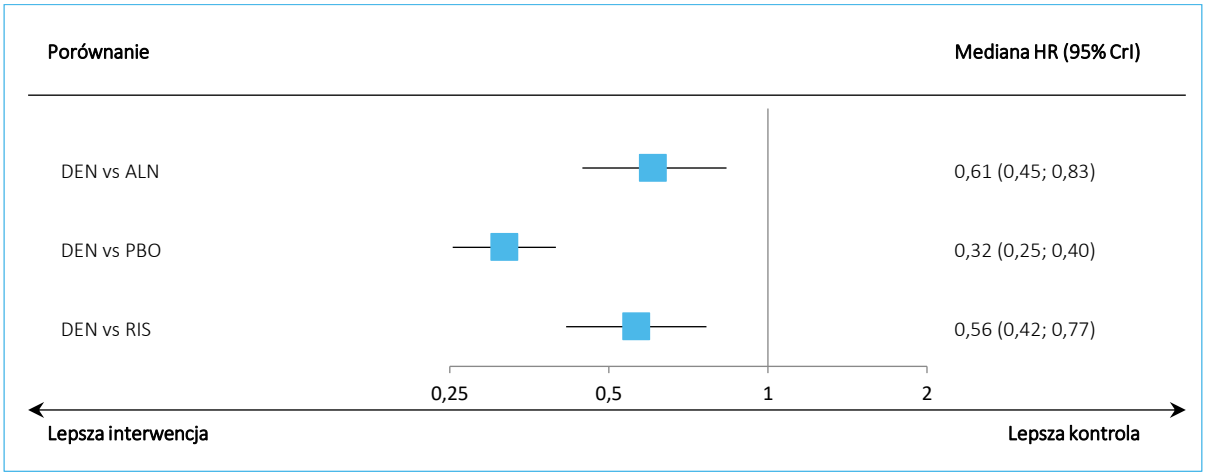


Tabela 61. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DEN	99,89%	0,11%	0,00%	0,00%	99,96%
ALN	0,08%	68,74%	31,18%	0,00%	56,30%
RIS	0,02%	31,16%	68,82%	0,00%	43,73%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

DEN	1,65 (1,20; 2,24)	1,77 (1,31; 2,41)	3,15 (2,52; 3,95)
0,61 (0,45; 0,83)	ALN	1,08 (0,80; 1,45)	1,91 (1,54; 2,39)
0,56 (0,42; 0,77)	0,93 (0,69; 1,25)	RIS	1,77 (1,45; 2,18)
0,32 (0,25; 0,40)	0,52 (0,42; 0,65)	0,56 (0,46; 0,69)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.1.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych

Tabela 63. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	238	3902	6,1%	293	3906	7,5%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	122	1022	11,9%	148	1005	14,7%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	33	812	4,1%	52	815	6,4%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	36	406	8,9%	51	406	12,6%
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS	PBO	24	7	177	4,0%	13	180	7,2%
Palomba 2005	*Palomba 2005*	RIS	PBO	12	0	40	0,0%	4	41	9,8%
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS	PBO	12	8	100	8,0%	6	96	6,3%
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN	PBO	24	6	146	4,1%	5	95	5,3%
Koh 2016	*Koh 2016*	DEN	PBO	6	1	69	1,4%	1	66	1,5%
DIRECT	*Nakamura 2014*	DEN	PBO	24	19	472	4,0%	20	480	4,2%
Tucci 1996	*Tucci 1996*	ALN	PBO	36	7	94	7,4%	21	192	10,9%
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS	PBO	24	18	152	11,8%	33	148	22,3%

Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości.

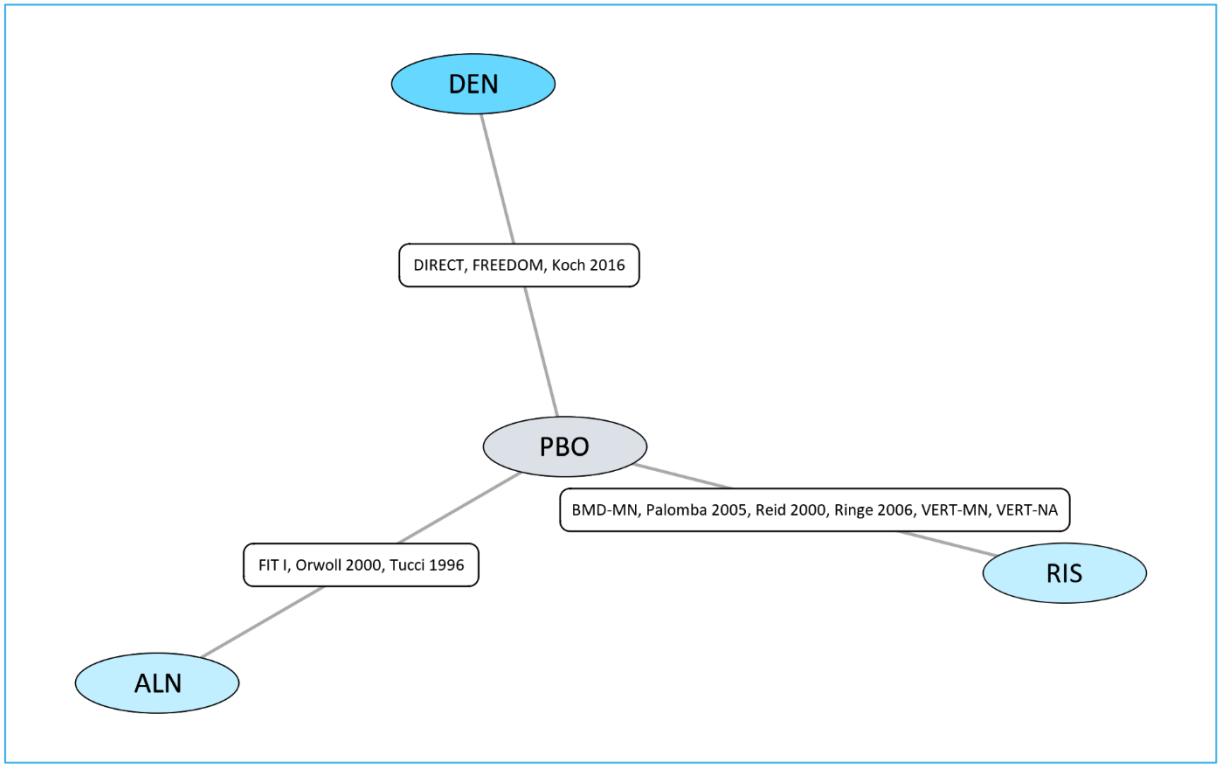


Tabela 64. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 37,158)	Model random (DIC = 38,779)
DEN vs ALN	1,03 (0,78; 1,36)	1,04 (0,66; 1,87)
DEN vs PBO	**0,83 (0,70; 0,97)**	0,83 (0,60; 1,23)
DEN vs RIS	1,30 (0,96; 1,75)	1,30 (0,86; 2,15)

Wykres 13. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

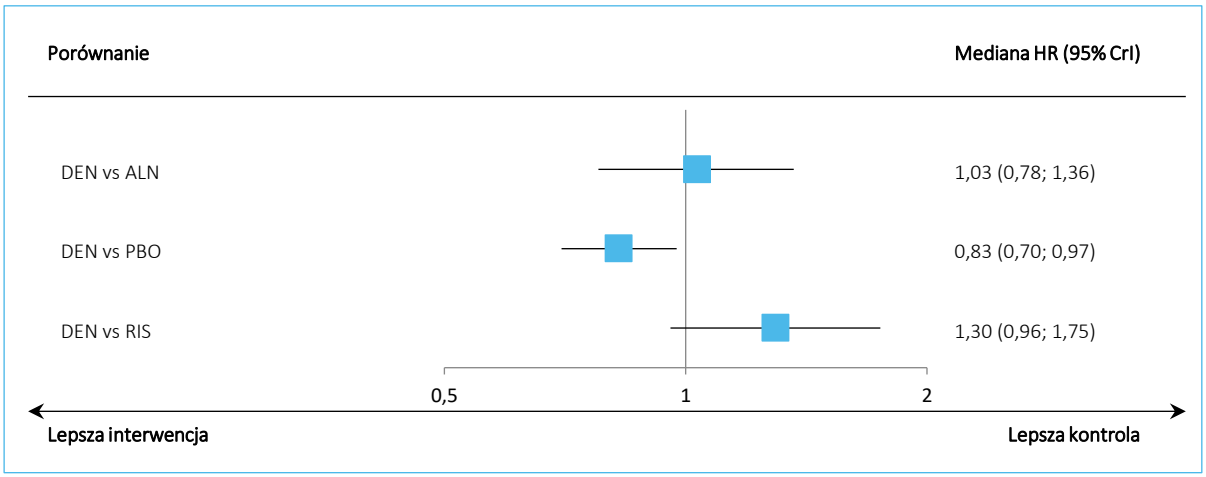


Tabela 65. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
RIS	88,01%	9,73%	2,25%	0,01%	95,25%
ALN	9,02%	51,05%	37,43%	2,49%	55,54%
DEN	2,96%	39,18%	56,63%	1,23%	47,96%
PBO	0,00%	0,04%	3,69%	96,27%	1,26%

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

RIS	1,25 (0,89; 1,75)	1,30 (0,96; 1,75)	**1,57 (1,22; 2,02)**
0,80 (0,57; 1,12)	**ALN**	1,03 (0,78; 1,36)	1,25 (1,00; 1,57)
0,77 (0,57; 1,04)	0,97 (0,73; 1,28)	**DEN**	**1,21 (1,03; 1,43)**
0,64 (0,50; 0,82)	0,80 (0,64; 1,00)	**0,83 (0,70; 0,97)**	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.1.3 Ryzyko wystąpienia złamań biodra

Tabela 67. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	26	3902	0,7%	43	3906	1,1%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	11	1022	1,1%	22	1005	2,2%
FIT II	*Cummings 1998*	ALN	PBO	50,4	8	800	1,0%	18	818	2,2%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	12	812	1,5%	15	815	1,8%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	9	406	2,2%	11	406	2,7%
Greenspan 2002	*Greenspan 2002*	ALN	PBO	24	2	163	1,2%	4	164	2,4%

Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości.

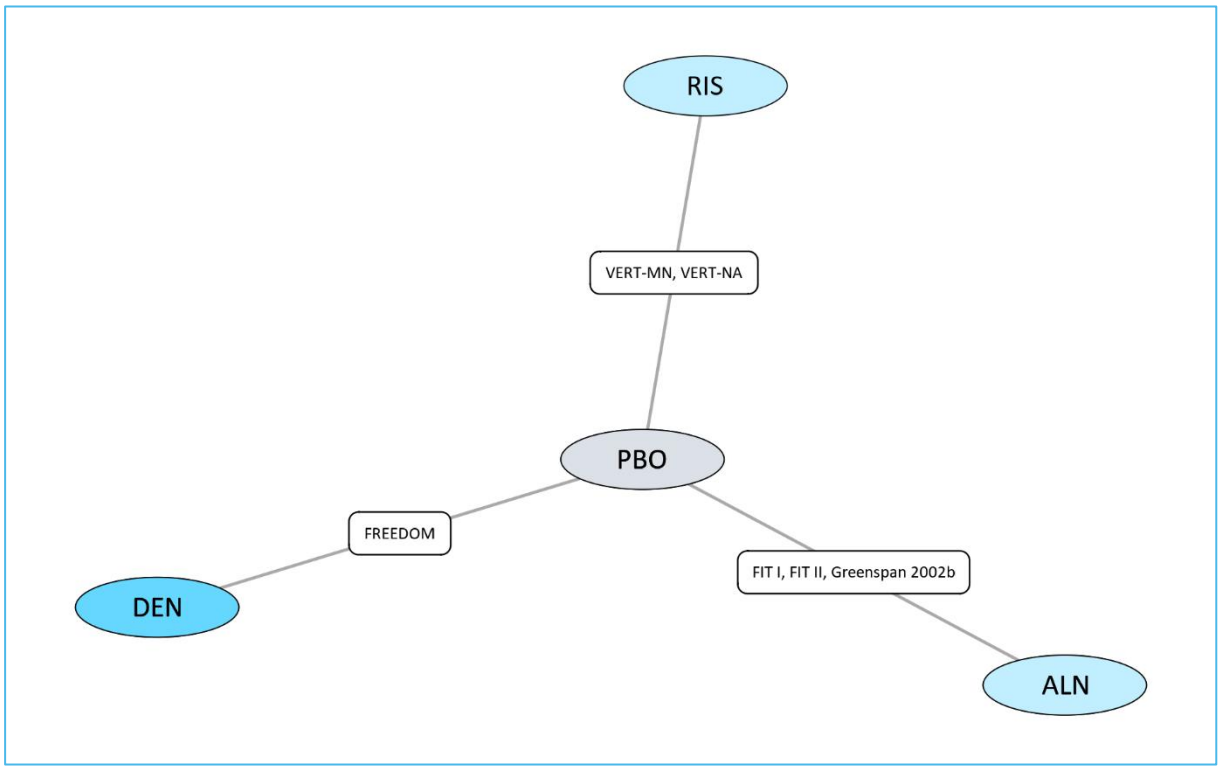


Tabela 68. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 18,169)	Model random (DIC = 19,579)
DEN vs ALN	1,27 (0,63; 2,64)	1,28 (0,44; 3,77)

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 18,169)	Model random (DIC = 19,579)
DEN vs PBO	**0,60 (0,36; 0,99)**	0,61 (0,26; 1,40)
DEN vs RIS	0,74 (0,34; 1,60)	0,75 (0,25; 2,27)

Wykres 15. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

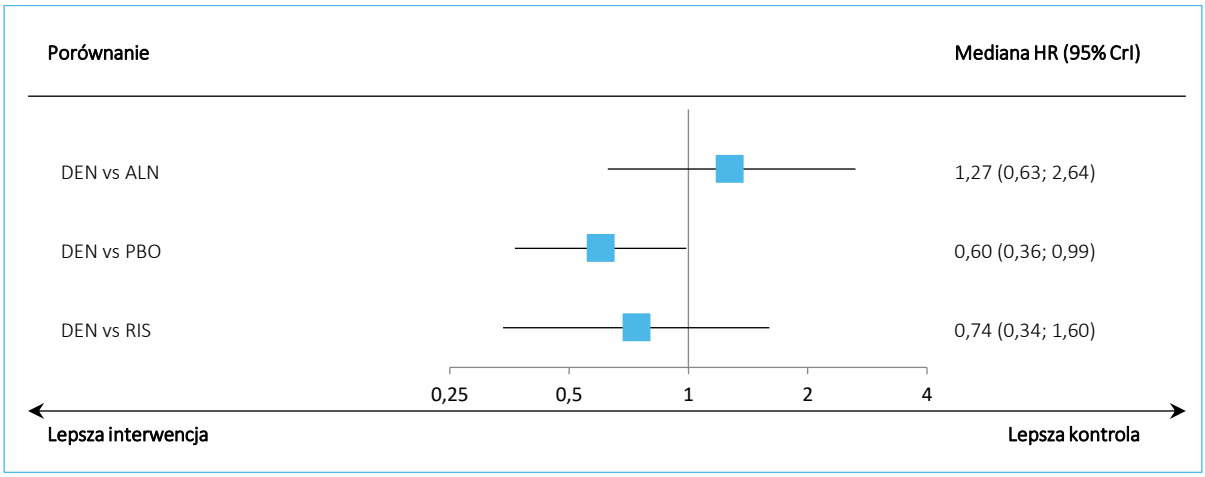


Tabela 69. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
ALN	70,64%	24,29%	4,94%	0,13%	88,48%
DEN	23,74%	55,46%	18,94%	1,86%	67,02%
RIS	5,62%	19,66%	51,18%	23,54%	35,79%
PBO	0,00%	0,59%	24,94%	74,47%	8,71%

Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości.

ALN	1,27 (0,63; 2,64)	1,72 (0,79; 3,81)	**2,11 (1,28; 3,65)**
0,78 (0,38; 1,60)	**DEN**	1,35 (0,62; 2,94)	**1,66 (1,01; 2,74)**
0,58 (0,26; 1,26)	0,74 (0,34; 1,60)	**RIS**	1,24 (0,69; 2,22)
0,47 (0,27; 0,78)	**0,60 (0,36; 0,99)**	0,81 (0,45; 1,45)	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.2 Wariant 2 – uwzględnienie dodatkowych badań, w tym porównujących bezpośrednio oceniane interwencje

W drugim wariancie analizy wrażliwości wykorzystano te same badania, co w wariancie pierwszym, ale sieć porównań pośrednich poszerzono o dodatkowe badania, które bezpośrednio porównywały oceniane interwencje: *DIRECT* (porównanie DEN vs ALN), *Doria 2016* (DEN vs ALN), *Saag 2018* (DEN vs RIS) oraz *Muscoso 2004* (ALN vs RIS). Badanie *DIRECT* zostało włączone i opisane w ramach rozdziału przedstawiającego bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji w ramach badań RCT, natomiast pozostałe dwa badania oceniające porównanie denosumabu, *Doria 2016* oraz *Saag 2018*, ostatecznie nie znalazły się w tym opisie z uwagi na brak ukierunkowania na ocenę złamań, ale zostały włączony w opisywanym wariancie wrażliwości porównania pośredniego. Badania o które poszerzono sieć nie przedstawiały wyników oceny ryzyka złamań biodra, w związku z czym w tym wariancie porównania pośredniego nie przedstawiono wyników oceny tego punktu końcowego. Wyniki obliczeń podsumowano w rozdziałach poniżej.

15.1.2.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

Tabela 71. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	86	3702	2,3%	264	3691	7,2%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	78	981	8,0%	145	965	15,0%
FIT II	*Cummings 1998*	ALN	PBO	50,4	22	759	2,9%	44	759	5,8%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	61	696	8,8%	93	678	13,7%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	53	344	15,4%	89	346	25,7%
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS	PBO	24	8	112	7,1%	17	125	13,6%
Palomba 2005	*Palomba 2005*	RIS	PBO	12	5	40	12,5%	14	41	34,1%
Boonen 2009	*Boonen 2009*	RIS	PBO	24	2	173	1,2%	0	80	0,0%
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS	PBO	12	3	60	5,0%	9	60	15,0%
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN	PBO	24	1	146	0,7%	7	95	7,4%
ADAMO	*Orwoll 2012*	DEN	PBO	12	0	121	0,0%	1	121	0,8%
DIRECT	*Nakamura 2014*	DEN	PBO	24	10	472	2,1%	41	480	8,5%
DIRECT	*Nakamura 2014*	ALN	PBO	24	12	242	5,0%	41	480	8,5%

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
Smith 2009	*Smith 2009*	DEN	PBO	36	10	679	1,5%	26	673	3,9%
Dursun 2001	*Dursun 2001*	ALN	PBO	12	12	38	31,6%	14	35	40,0%
Liberman 1995	*Liberman 1995*	ALN	PBO	36	5	175	2,9%	22	355	6,2%
Miller 2004	*Miller 2004*	ALN	PBO	12	6	80	7,5%	3	41	7,3%
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS	PBO	24	14	152	9,2%	35	148	23,6%
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS	PBO	24	14	152	9,2%	35	148	23,6%
Doria 2016	*Doria 2016*	DEN	ALN	24	18	117	15,4%	24	117	20,5%
Saag 2018	*Saag 2019*	DEN	RIS	24	15	338	4,4%	24	346	6,9%
Muscoso 2004	*Muscoso 2004*	ALN	RIS	24	4	1000	0,4%	0	100	0,0%

Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

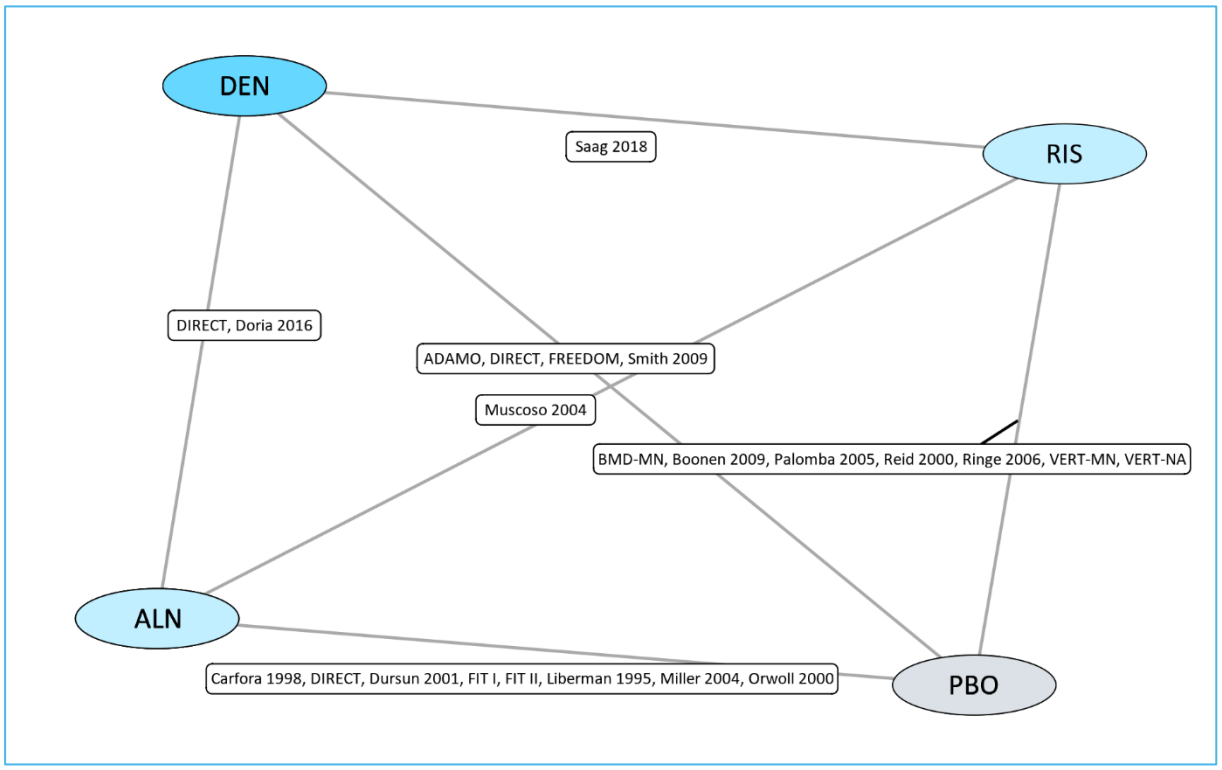


Tabela 72. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 64,112)	Model random (DIC = 65,884)
DEN vs ALN	**0,63 (0,48; 0,81)**	**0,63 (0,45; 0,85)**
DEN vs PBO	**0,33 (0,27; 0,40)**	**0,33 (0,25; 0,41)**
DEN vs RIS	**0,59 (0,45; 0,76)**	**0,59 (0,44; 0,83)**

Wykres 17. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

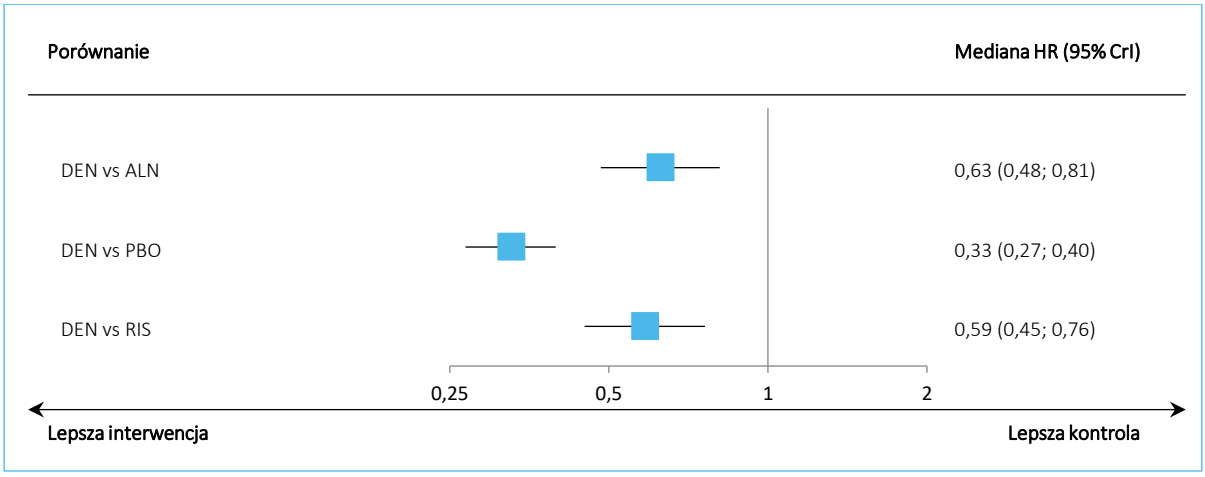


Tabela 73. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DEN	99,99%	0,01%	0,00%	0,00%	100,00%
ALN	0,01%	69,26%	30,74%	0,00%	56,42%
RIS	0,00%	30,74%	69,26%	0,00%	43,58%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

DEN	**1,59 (1,23; 2,07)**	**1,70 (1,32; 2,22)**	**3,06 (2,52; 3,74)**
0,63 (0,48; 0,81)	**ALN**	1,07 (0,82; 1,40)	**1,92 (1,58; 2,33)**
0,59 (0,45; 0,76)	0,93 (0,71; 1,23)	**RIS**	**1,79 (1,48; 2,18)**
0,33 (0,27; 0,40)	**0,52 (0,43; 0,63)**	**0,56 (0,46; 0,68)**	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.2.2 Ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych

Tabela 75. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	238	3902	6,1%	293	3906	7,5%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	122	1022	11,9%	148	1005	14,7%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	33	812	4,1%	52	815	6,4%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	36	406	8,9%	51	406	12,6%
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS	PBO	24	7	177	4,0%	13	180	7,2%
Palomba 2005	*Palomba 2005*	RIS	PBO	12	0	40	0,0%	4	41	9,8%
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS	PBO	12	8	100	8,0%	6	96	6,3%
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN	PBO	24	6	146	4,1%	5	95	5,3%
Koh 2016	*Koh 2016*	DEN	PBO	6	1	69	1,4%	1	66	1,5%
DIRECT	*Nakamura 2014*	DEN	PBO	24	19	472	4,0%	20	480	4,2%
Tucci 1996	*Tucci 1996*	ALN	PBO	36	7	94	7,4%	21	192	10,9%
Ringe 2006	*Ringe 2009*	RIS	PBO	24	18	152	11,8%	33	148	22,3%
Muscoso 2004	*Muscoso 2004*	ALN	RIS	24	2	1000	0,2%	0	100	0,0%

Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

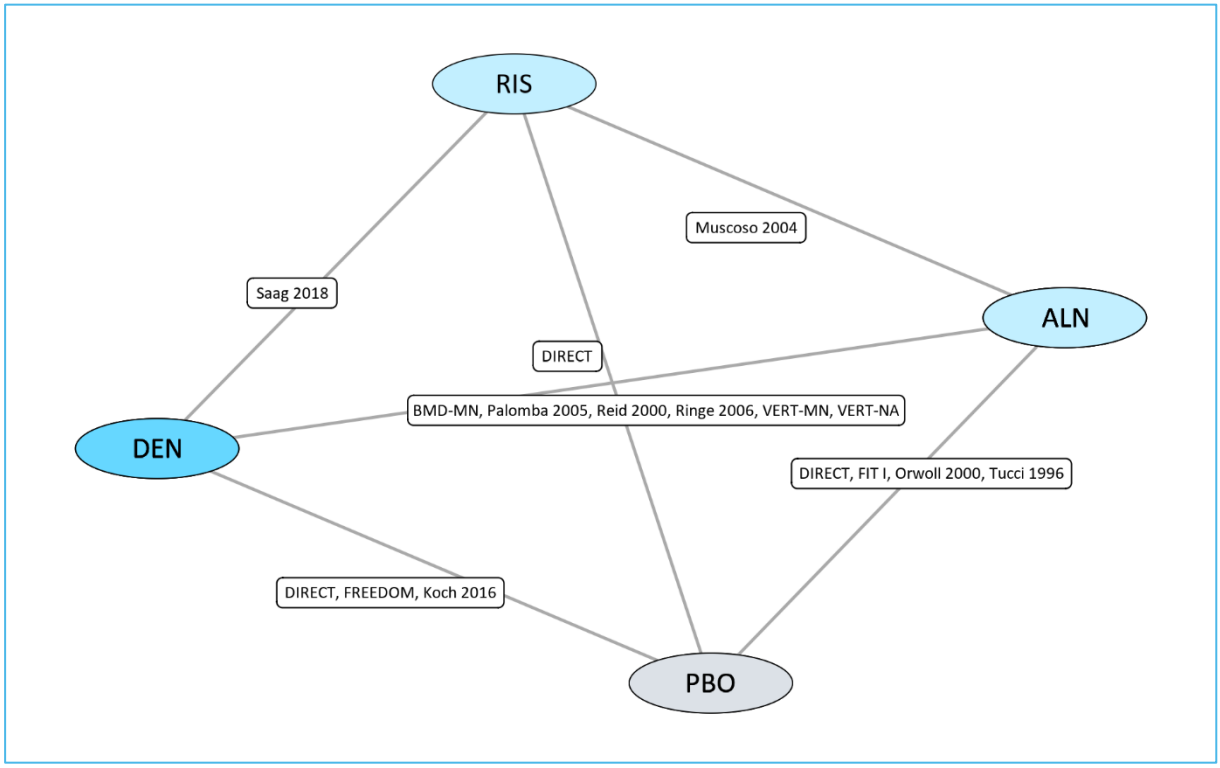


Tabela 76. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 41,918)	Model random (DIC = 43,805)
DEN vs ALN	1,05 (0,79; 1,38)	1,08 (0,73; 1,64)
DEN vs PBO	**0,83 (0,70; 0,97)**	0,84 (0,66; 1,13)
DEN vs RIS	**1,32 (1,00; 1,73)**	1,34 (0,96; 1,95)

Wykres 19. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

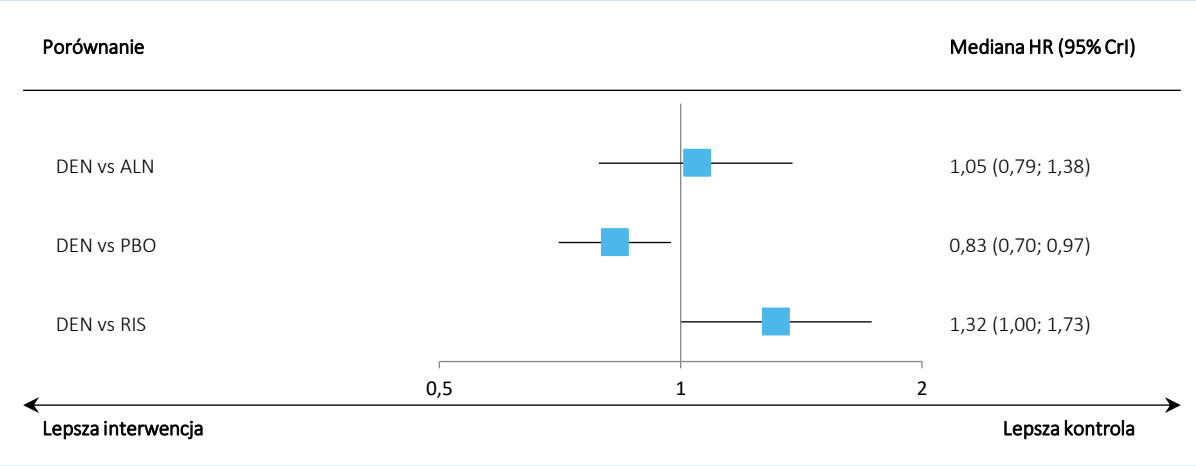


Tabela 77. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
RIS	90,14%	8,80%	1,07%	0,00%	96,36%
ALN	8,24%	55,38%	34,30%	2,08%	56,59%
DEN	1,63%	35,80%	61,47%	1,10%	45,99%
PBO	0,00%	0,02%	3,16%	96,82%	1,07%

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich.

RIS	1,26 (0,91; 1,73)	1,32 (1,00; 1,73)	**1,59 (1,26; 2,01)**
0,80 (0,58; 1,10)	**ALN**	1,05 (0,79; 1,38)	**1,26 (1,01; 1,58)**
0,76 (0,58; 1,00)	0,95 (0,73; 1,26)	**DEN**	**1,21 (1,03; 1,42)**
0,63 (0,50; 0,79)	**0,79 (0,63; 0,99)**	**0,83 (0,70; 0,97)**	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.3 Wariant 3 – wykluczenie badania *FIT II* z sieci wariantu podstawowego analizy

Z uwagi na fakt, że w badaniu klinicznym *FIT II* uwzględniono populację pacjentek, które nie miały wyjściowo obecnych złamań kręgów (przeciwnie do pozostałych badań, gdzie nie wprowadzono restrykcji pod względem wyjściowej obecności złamań), postanowiono przeprowadzić wariant analizy wrażliwości, w którym z sieci podstawowej analizy wykluczono to badanie. Oprócz obecności odmiennej populacji, badanie też charakteryzowało się bardzo restrykcyjną definicją złamań kręgów (wymagano zmniejszenia wyniku pomiaru wysokości kręgu o przynajmniej 20% i przynajmniej o 4 mm absolutnego zmniejszenia), co również mogło przyczyniać się do heterogeniczności wyników.

Wyniki porównania pośredniego wskazywały jednak na brak wpływu tego badania na obserwowany efekt – podobnie jak w podstawowym wariancie analizy, obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kręgów, oraz podobne ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych, w porównaniach denosumabu z alendronianem i ryzedronianem. Wykonano również testowo analizę metaregresji dla ryzyka wystąpienia złamań kręgów, w której jako zmienną objaśniającą przyjęto odsetek pacjentów z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów (analizę wykonano jedynie w celach poglądowych, gdyż z uwagi na małą liczbę badań, analiza taka była obarczona dużym ryzykiem błędu) – w ramach tej analizy również nie odnotowano, by oceniana zmienna istotnie wpływała na obserwowany efekt denosumabu (współczynnik regresji na skali logarytmu hazardu nie był istotny statystycznie, 0,05 [95% CI: -0,47; 0,59]).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano w rozdziałach poniżej.

15.1.3.1 Ryzyko wystąpienia złamań kręgów

Tabela 79. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	86	3702	2,3%	264	3691	7,2%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	78	981	8,0%	145	965	15,0%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	61	696	8,8%	93	678	13,7%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	53	344	15,4%	89	346	25,7%

Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

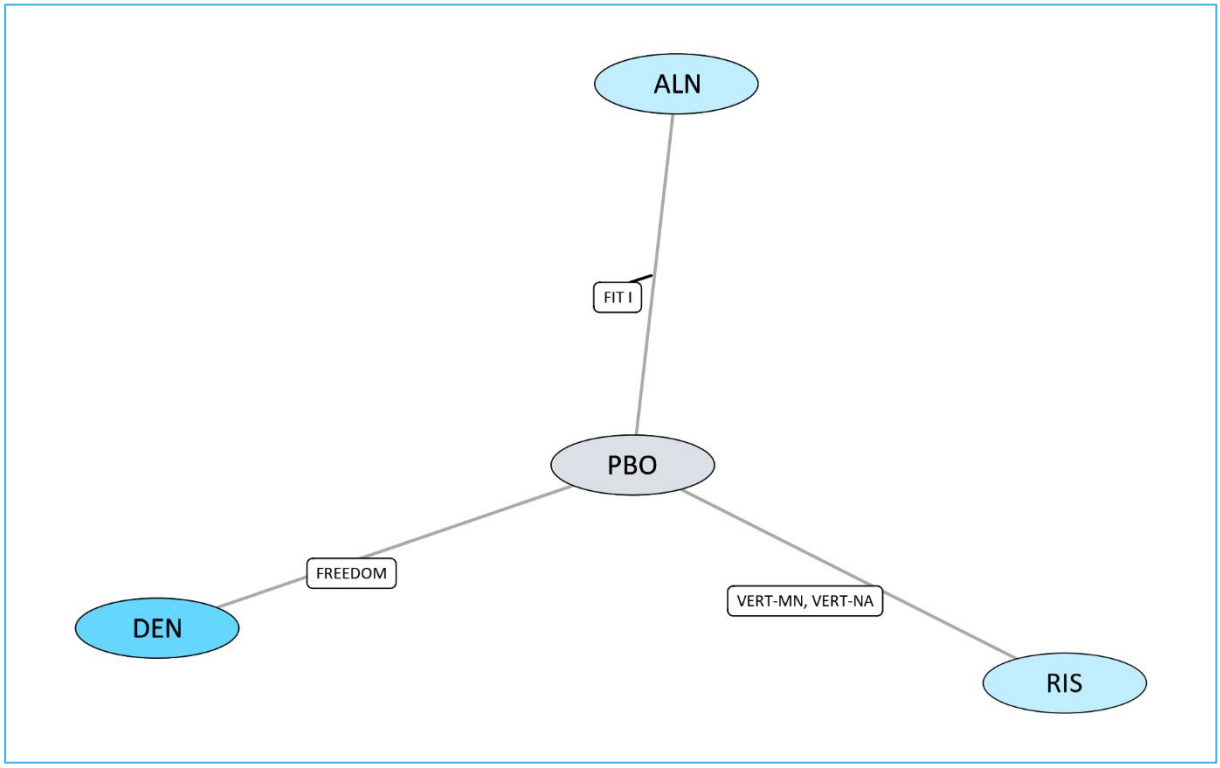


Tabela 80. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,199)	Model random (DIC = 15,339)
DEN vs ALN	**0,62 (0,42; 0,90)**	0,61 (0,13; 2,83)
DEN vs PBO	**0,33 (0,25; 0,41)**	**0,32 (0,11; 0,97)**
DEN vs RIS	**0,53 (0,37; 0,73)**	0,52 (0,14; 1,96)

Wykres 21. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

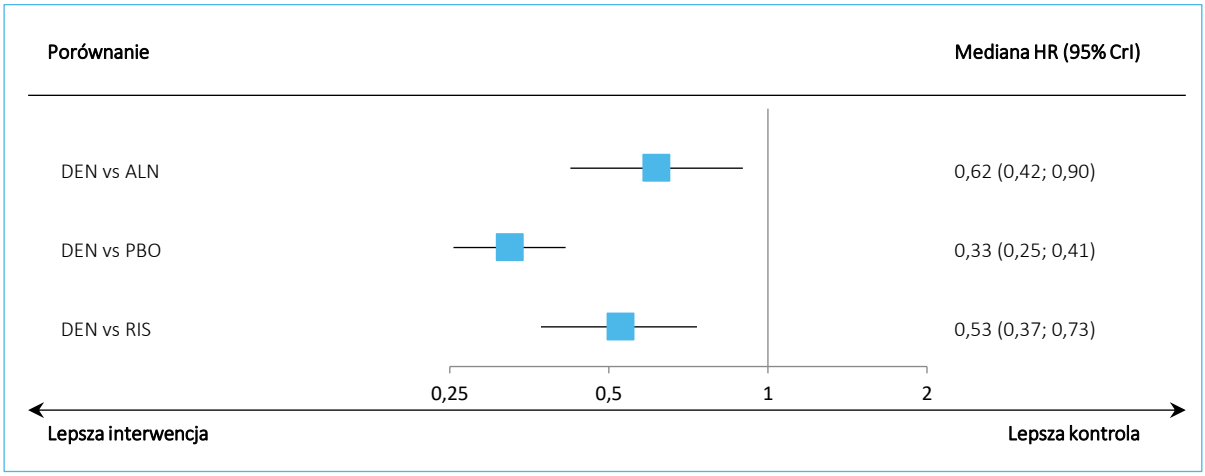


Tabela 81. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DEN	99,40%	0,60%	0,00%	0,00%	99,80%
ALN	0,59%	79,77%	19,64%	0,00%	60,32%
RIS	0,01%	19,63%	80,36%	0,00%	39,88%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

DEN	1,62 (1,12; 2,36)	1,90 (1,36; 2,69)	3,08 (2,41; 3,94)
0,62 (0,42; 0,90)	ALN	1,17 (0,82; 1,68)	1,89 (1,44; 2,50)
0,53 (0,37; 0,73)	0,85 (0,60; 1,22)	RIS	1,62 (1,28; 2,05)
0,33 (0,25; 0,41)	0,53 (0,40; 0,69)	0,62 (0,49; 0,78)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.1.3.2 Ryzyko wystąpienia złamań biodra

Tabela 83. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Okres obserwacji [mies.]	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
FREEDOM	*Cummings 2009*	DEN	PBO	36	26	3902	0,7%	43	3906	1,1%
FIT I	*Black 1996*	ALN	PBO	34,8	11	1022	1,1%	22	1005	2,2%
VERT-NA	*Harris 1999*	RIS	PBO	36	12	812	1,5%	15	815	1,8%
VERT-MN	*Reginster 2000*	RIS	PBO	36	9	406	2,2%	11	406	2,7%

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

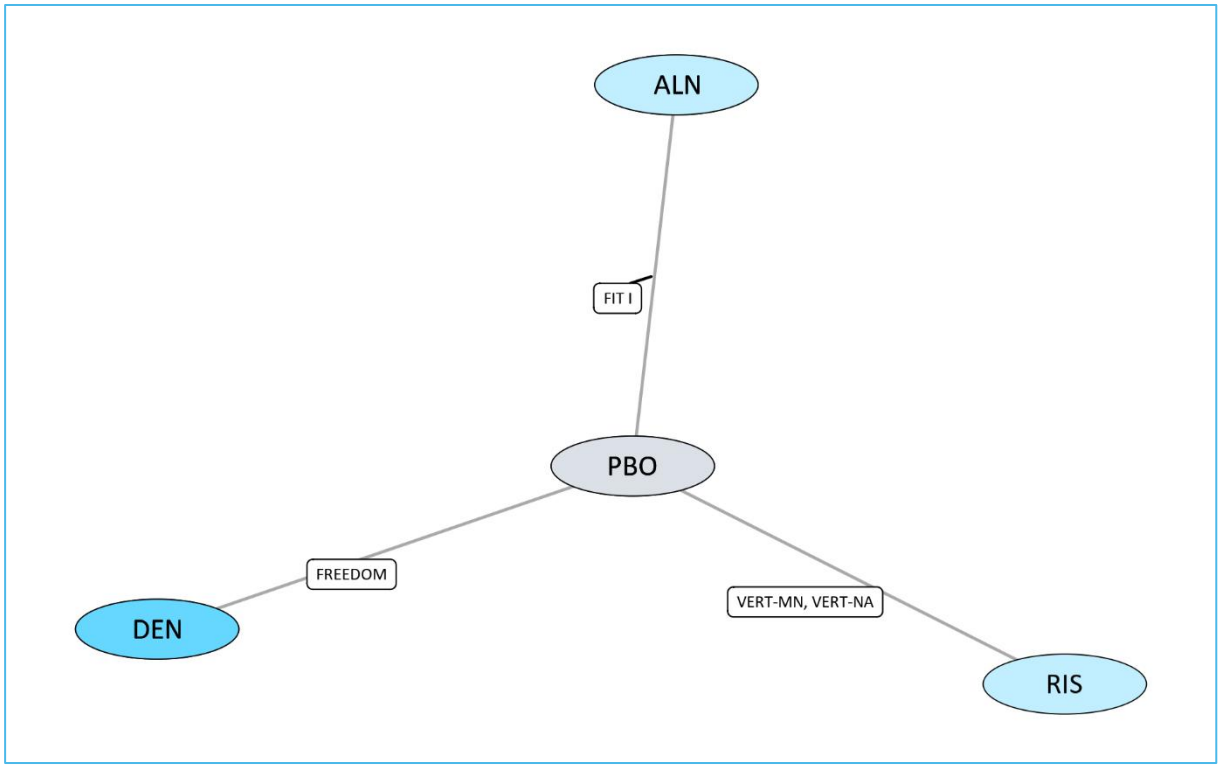


Tabela 84. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,173)	Model random (DIC = 14,694)
DEN vs ALN	1,24 (0,52; 3,08)	1,25 (0,32; 4,99)
DEN vs PBO	**0,60 (0,36; 0,97)**	0,60 (0,24; 1,50)

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,173)	Model random (DIC = 14,694)
DEN vs RIS	0,74 (0,35; 1,58)	0,76 (0,22; 2,54)

Wykres 23. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

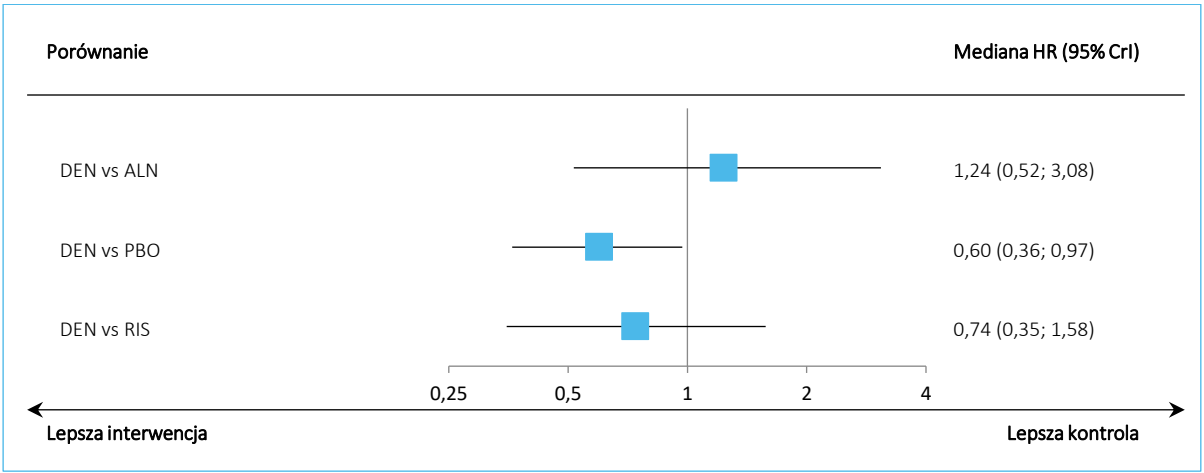


Tabela 85. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
ALN	64,52%	24,70%	8,88%	1,90%	83,94%
DEN	28,77%	52,69%	16,95%	1,59%	69,55%
RIS	6,70%	21,72%	48,47%	23,11%	37,34%
PBO	0,01%	0,89%	25,70%	73,40%	9,17%

Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*).

ALN	1,24 (0,52; 3,08)	1,67 (0,67; 4,44)	**2,06 (1,02; 4,52)**
0,81 (0,32; 1,93)	**DEN**	1,35 (0,63; 2,86)	**1,67 (1,03; 2,77)**
0,60 (0,23; 1,49)	0,74 (0,35; 1,58)	**RIS**	1,24 (0,70; 2,22)
0,48 (0,22; 0,98)	**0,60 (0,36; 0,97)**	0,81 (0,45; 1,43)	**PBO**

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

15.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

15.2.1 Ocena badania *DIRECT* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 87. Ocena badania *DIRECT* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	DIRECT	
Oceniane porównanie	DEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena złamań kręgów	
	Ocena złamań pozakręgowych	
	Ocena zmian BMD	
	Ocena zmian BTM	
	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 2:1 (DEN:ALN), z uwzględnieniem płci jako czynnika stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	W publikacji brak informacji o sposobie ukrycia sekwencji przydziału.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne włączonej populacji były podobne we wszystkich grupach.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Częściowo tak	DEN podawany z utrzymaniem podwójnego zaślepienia; ALN podawany bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	DEN podawany z utrzymaniem podwójnego zaślepienia; ALN podawany bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Nie ma dowodów, że uczestnicy lub personel zmieniali zachowania w sposób niezgodny z protokołem z powodu wiedzy o przydziale do grupy ALN.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji FAS – dla wszystkich punktów oceny skuteczności.
		Analiza bezpieczeństwa w populacji *Safety Analysis Set* (wszyscy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę).
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena wykonywana w populacji FAS, dane były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena złamań kręgów wykonywana według ściśle określonej definicji przez zaślepiony Komitet Centralny. Złamania pozakręgowe identyfikowane na podstawie zgłoszonych objawów i potwierdzane radiograficznie, ocena radiogramów wykonywana według ściśle określonej definicji przez zaślepiony Komitet Centralny. BMD oceniano metodą DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) w czterech lokalizacjach (w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [L1–L4], całym biodrze, szyjce kości udowej, dalszej części kości promieniowej); analizy były wykonywane centralnie przez wyspecjalizowanego dostawcę (Synarc) [co jest standardem w badaniach osteoporozy]. BTM oceniano w centralnym laboratorium przy użyciu standardowych metod: CTX-1: ELISA, BSAP: chemiluminescent enzyme immunoassay [uznane, wiarygodne metody w badaniach osteoporozy]. Zdarzenia niepożądane (AEs) były zbierane systematycznie przy każdej wizycie, klasyfikowane wg MedDRA, a poważne zdarzenia były weryfikowane.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena skuteczności: Taka sama metoda pomiaru w obu grupach. Ocena bezpieczeństwa: Wszystkie grupy miały ten sam harmonogram wizyt i procedury zgłaszania AEs.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Złamania kręgów: Ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia. Złamania pozakręgowe: Ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia. Analiza BMD wykonywana centralnie, a dane pochodziły z DXA (przy braku kontaktu z pacjentem), oceniający nie byli świadomi przydziału interwencji. Analizy BTM były wykonywane w centralnym laboratorium na próbkach krwi, bez informacji o przydziale interwencji.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Ocena bezpieczeństwa: W grupie ALN badanie było open-label, więc zarówno uczestnicy, jak i personel wiedzieli o przydziale. Zdarzenia niepożądane były zgłaszane przez uczestników i oceniane przez badaczy – brak pełnego zaślepienia może wpływać na subiektywne zgłaszanie i ocenę łagodnych AEs (np. ból głowy, objawy żołądkowe). Choć SAEs są mniej podatne na subiektywność, ryzyko błędu w ocenie bezpieczeństwa istnieje.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Ocena skuteczności: brak Ocena bezpieczeństwa: Wiedza o przydziale mogła wpłynąć na ocenę.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Ocena skuteczności: brak Ocena bezpieczeństwa: Biorąc pod uwagę, że część AEs jest subiektywna i brak zaślepienia w grupie ALN, istnieje realne ryzyko, że wiedza o przydzielonej interwencji wpływała na ocenę (np. częstsze zgłaszanie w grupie ALN AEs typowych dla bisfosfonianów).
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo nie	Porównanie DEN vs ALN było post-hoc, nie zaplanowane w protokole (analiza eksploracyjna).
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Brak danych	Brak dowodów na wybiórcze raportowanie wyników, ale ponieważ analiza była post-hoc, ryzyko selekcji istnieje.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Analiza post-hoc, nie zaplanowana w protokole. Jednak metody analizy były zgodne z głównym porównaniem (DEN vs PBO), co zmniejsza ryzyko selekcji.
Ogółem		
	Średnie	

15.2.2 Ocena badania *FREEDOM* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 88. Ocena badania *FREEDOM* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*FREEDOM*	
Oceniane porównanie	DEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia złamań kręgów, złamań pozakręgowych, złamań biodra	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	brak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepione, randomizację wykonano ze stratyfikacją, badanie było nadzorowane przez niezależną komisję i jest mało prawdopodobne, by proces randomizacji był nieprawidłowy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analizę prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ale ocena złamań kręgów była możliwa jedynie w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem oceny radiograficznej oraz z wynikiem pomiaru w okresie obserwacji: 3702/3902 (94,9%) w grupie DEN oraz 3691/3906 (94,5%) w grupie PBO; podgrupy te stanowiły znaczny odsetek populacji poddanej randomizacji Pozostałe rodzaje złamań oceniano względem całej populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Analizy prowadzone w ramach badań były prowadzone centralnie przez sponsora i potwierdzane przez niezależnych analityków, dodatkowo komisja monitorująca (niezaślepiona) dwa razy do roku weryfikowała uzyskane dane
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Wielokrotna weryfikacja pomiarów densometrycznych przez niezależnych analityków, posługujących się takimi samymi wytycznymi oceny, zmniejszała potencjalne ryzyko błędnej oceny, nawet jeśli była ona wykonywana bez zaślepienia
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
	Niskie	

15.2.3 Ocena badania *FIT I* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 89. Ocena badania *FIT I* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*FIT I*	
Oceniane porównanie	ALN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia złamań kręgów, złamań pozakręgowych, złamań biodra	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	brak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analizę prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ale ocena złamań była możliwa jedynie w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem oceny radiograficznej oraz z wynikiem pomiaru w okresie obserwacji: 981/1022 (96,0%) w grupie ALN oraz 965/1005 (96,0%) w grupie PBO; podgrupy te stanowiły znaczny odsetek populacji poddanej randomizacji Pozostałe rodzaje złamań oceniano względem całej populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.4 Ocena badania *FIT II* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 90. Ocena badania *FIT II* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*FIT II*	
Oceniane porównanie	ALN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia złamań kręgów, ryzyko wystąpienia złamań biodra	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	brak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analizę prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ale ocena złamań była możliwa jedynie w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem oceny radiograficznej oraz z wynikiem pomiaru w okresie obserwacji, dodatkowo wykorzystano dane jedynie z podgrupy pacjentek z T-score <-2,5- ostatecznie, ocenę prowadzono wśród 759/2214 (34,3%) z grupy ALN oraz 759/2218 (34,2%) z grupy PBO Dla oceny ryzyka złamań biodra, podgrupa pacjentek z T-score <-2,5 liczyła 800/2214 (36,1%) osób z grupy ALN, oraz 818/2218 (36,9%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Brak danych wynikał z konieczności uwzględnienia określonej podgrupy w obliczeniach
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.5 Ocena badania *VERT-NA* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 91. Ocena badania *VERT-NA* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*VERT-NA*	
Oceniane porównanie	RIS vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia złamań kręgów, złamań pozakręgowych, złamań biodra	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	brak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analizę prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ale ocena złamań była możliwa jedynie w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem oceny radiograficznej oraz z wynikiem pomiaru w okresie obserwacji: 669/821 (81,5%) w grupie RIS oraz 660/820 (80,5%) w grupie PBO; podgrupy te stanowiły znaczny odsetek populacji poddanej randomizacji Ocenę pozostałych rodzajów złamań prowadzono w populacji bardzo bliskiej ITT: 812/821 (98,9%) w grupie RIS oraz 815/820 (99,4%) w grupie PBO
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.6 Ocena badania *VERT-MN* przy użyciu narzędzia ROB2

Tabela 92. Ocena badania *VERT-MN* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*VERT-MN*	
Oceniane porównanie	RIS vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia złamań kręgów, złamań pozakręgowych, złamań biodra	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	brak
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analizę prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ale ocena złamań była możliwa jedynie w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem oceny radiograficznej oraz z wynikiem pomiaru w okresie obserwacji: 333/407 (81,8%) w grupie RIS oraz 334/408 (81,9%) w grupie PBO; podgrupy te stanowiły znaczny odsetek populacji poddanej randomizacji Ocenę pozostałych rodzajów złamań prowadzono w populacji bardzo bliskiej ITT: 406/407 (99,8%) w grupie RIS oraz 406/408 (99,5%) w grupie PBO
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2024*).

Tabela 93. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a^. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	**2.2a.**	**2.3a.**	**2.4a.**	**2.5a.**	**-**
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		**2.7a.**		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		**Ocena w części drugiej**		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

15.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 101. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 102. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania ▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? ▪ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby* ▪ łączenie rekordów (*rekord linkage*)* ▪ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ▪ brak opisu 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? ▪ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* ▪ nie 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? ▪ tak* ▪ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* ▪ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ▪ nie podano

Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

15.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak" lub „nie", dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. *„partial yes"*). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie".

Tabela 104. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? *Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*		**RCTs**
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa ≥ 0,80 wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) i *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT), a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 105. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]							
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]							
SPEŁNIONO Protokół przeglądu jest zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42018107651	**SPEŁNIONO** Protokół przeglądu jest zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42020158203	**NIE SPEŁNIONO** Brak jednoznacznych informacji o protokole przeglądu i jego zawartości	**SPEŁNIONO** Protokół przeglądu jest zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42023442508	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali wykonanie przeglądu według *a priori* sporządzonego protokołu, zgodnie z wytycznymi PRISMA oraz możliwość udostępnienia protokołu na życzenie.	**SPEŁNIONO** Protokół przeglądu jest zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42020201167	**SPEŁNIONO** Protokół przeglądu jest zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42019139165	**NIE SPEŁNIONO** Brak informacji o protokole
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]							
NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano liczne bazy piśmiennictwa medycznego, w tym MEDLINE, Embase i *Cochrane Library* oraz rejestr badań klinicznych.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano bazy PubMed, Embase, *Cochrane Library*; listy referencyjne adekwatnych przeglądów i włączonych publikacji z badań pierwotnych;	**NIE SPEŁNIONO** Przeszukano tylko jedną bazę piśmiennictwa medycznego (PubMed), jako aktualizację wyników wyszukiwania wcześniej opublikowanych analiz.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano liczne bazy piśmiennictwa medycznego, w tym PubMed, Embase i *Cochrane Library;* nie przeszukano rejestrów	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano liczne bazy piśmiennictwa medycznego, w tym MEDLINE, Embase i *Cochrane Library* oraz rejestry badań klinicznych, strony agencji	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano bazy PubMed, Embase, *Cochrane Library*; nie przeszukano rejestrów badań klinicznych ani list referencji włączonych artykułów.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano bazy PubMed, Embase, *Cochrane Library* oraz opublikowane metaanalizy i *Google Scholar*; nie przeszukano	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeszukano bazy Medline, Embase i *Cochrane Library*; nie przeszukano rejestrów badań klinicznych ani list referencyjnych włączonych publikacji

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	rejestr badań klinicznych. Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	Zaprezentowano zastosowane słowa kluczowe. Nie zastosowano restrykcji językowych.	badań klinicznych ani list referencyjnych. Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim i chińskim).	HTA i referencje włączonych publikacji; skonsultowano się z ekspertami klinicznymi. Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim i włoskim).	Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	rejestrów badań klinicznych. Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	lub innych przeglądów. Zaprezentowano zastosowane kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.
Wykonanie selekcji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]							
NIE SPEŁNIONO Selekcję na etapie tytułów i streszczeń wykonała jedna osoba; drugi badacz selekcjonował 10% analizowanych doniesień.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy (a na etapie selekcji tytułów i abstraktów – 3 badaczy); niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu.	**NIE SPEŁNIONO** Brak jednoznacznej informacji o przeprowadzeniu niezależnej selekcji badań przez dwóch badaczy.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy; niezgodności rozwiązywano na drodze dyskusji lub z udziałem osoby trzeciej.	**SPEŁNIONO** Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy; niezgodności rozwiązywano na drodze dyskusji lub z udziałem osoby trzeciej.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]							
NIE SPEŁNIONO Ekstrakcji danych dokonywał jeden analityk, a drugi sprawdzał wyekstrahowane dane (brak niezależnej ekstrakcji przez 2 osoby).	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; poprawność danych została sprawdzona przez trzeciego badacza.	**NIE SPEŁNIONO** Ekstrakcji danych dokonywał jeden analityk, a drugi sprawdzał wyekstrahowane dane (brak niezależnej ekstrakcji przez 2 osoby).	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy.	**NIE SPEŁNIONO** Ekstrakcji danych dokonywał jeden analityk, a drugi sprawdzał wyekstrahowane dane (brak niezależnej ekstrakcji przez 2 osoby).	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; niezgodności rozwiązywano na drodze dyskusji i konsensusu.	**SPEŁNIONO** Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy.	**NIE SPEŁNIONO** Brak informacji o liczbie osób dokonujących ekstrakcji danych.

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]							
SPEŁNIONO Przegląd zawiera listę badań wykluczonych, z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**SPEŁNIONO** Przegląd zawiera listę badań wykluczonych, z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań, dotyczących terapii innych niż bisfosfoniany. Badania oceniające bisfosfoniany zostały w większości włączone na podstawie innego, wcześniejszego przeglądu systematycznego i ich charakterystyka była bardzo ogólna.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przedstawiono informacje o wszystkich najistotniejszych elementach metodyki badań, niemniej były one bardzo ogólne.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przedstawiono informacje o wszystkich najistotniejszych elementach metodyki badań, niemniej były one bardzo ogólne.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przedstawiono informacje o wszystkich najistotniejszych elementach metodyki badań, niemniej były one bardzo ogólne.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przedstawiono informacje o wszystkich najistotniejszych elementach metodyki badań, niemniej były one bardzo ogólne.	**SPEŁNIONO** Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przedstawiono informacje o wszystkich najistotniejszych elementach metodyki badań, niemniej były one bardzo ogólne.	**SPEŁNIONO** Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT - zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji - czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doborem próby [pyt. 9]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Ocenę RoB przeprowadzono dla badań	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**NIE SPEŁNIONO** Ocena jakości badań opierała się wyłącznie na mocy statystycznej oceny złamań kręgów (złamanie kręgów jako	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	**SPEŁNIONO** Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
oceniających terapie inne niż bisfosfoniany.		pierwszorzędowy punkt końcowy badania – tak lub nie); nie brano pod uwagi ukrycia kodu alokacji, zaślepienia ani metody randomizacji.					
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]							
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**SPEŁNIONO** Dla każdego badania pierwotnego podano informację, czy było ono finansowane ze źródeł komercyjnych („for-profit source").	**NIE SPEŁNIONO** Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	**NIE SPEŁNIONO** Podano odsetek badań finansowanych przez firmy farmaceutyczne, niemniej nie podano informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]							
SPEŁNIONO	**SPEŁNIONO**	**NIE SPEŁNIONO** Klasyczną metaanalizę badań opisano i przeprowadzono poprawnie, nie jest natomiast jasne w jaki sposób przeprowadzono porównanie pośrednie, m.in. czy zostało ono przeprowadzone metodą skorygowaną o wynik grupy kontrolnej.	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**	**SPEŁNIONO**

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych [pyt. 12]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę wrażliwości w scenariuszu wykluczającym badania z podwyższonym ryzykiem *bias* i/lub nieściśle podanymi danymi liczbowymi; nie jest jednak jasne, czy kryteria dotyczące jakości badań zastosowano również wobec RCTs oceniających bisfosfoniany (w przypadku których nie przedstawiono oceny RoB).	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeprowadzono odpowiedniej oceny RoB.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	**SPEŁNIONO** Potencjalny wpływ RoB poddano ocenie w analizach wrażliwości.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	**SPEŁNIONO** W ocenie autorów przeglądu włączone badania były ogółem wysokiej jakości.	**NIE SPEŁNIONO** Nie oceniono wpływu badań o wysokim RoB na wyniki NMA (co zaznaczono w ograniczeniach przeglądu).
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO W interpretacji wyników PS wzięto pod uwagę potencjalny wpływ RoB, między innymi na podstawie wyników przeprowadzonej analizy wrażliwości; nie jest jednak jasne, czy wpływ jakości badań rozważono również wobec RCTs oceniających bisfosfoniany (w przypadku	**SPEŁNIONO** W interpretacji wyników (ograniczenia) uwzględniono wyniki oceny jakości badań.	**NIE SPEŁNIONO** Nie przeprowadzono odpowiedniej oceny RoB.	**NIE SPEŁNIONO** Nie odniesiono się do RoB w interpretacji wyników przeglądu (wg autorów badania w PS uwzględniono badania o wysokiej jakości, niemniej pokazane graficznie wyniki oceny wskazują na uwzględnienie również badań ze zwiększonym ryzykiem *bias*).	**SPEŁNIONO** W interpretacji wyników uwzględniono wyniki oceny RoB.	**NIE SPEŁNIONO** Nie odniesiono się do RoB w interpretacji wyników przeglądu.	**SPEŁNIONO** W ocenie autorów przeglądu włączone badania były ogółem wysokiej jakości; w dyskusji odniesiono się do wyników oceny RoB.	**SPEŁNIONO** W dyskusji odniesiono się do wyników oceny RoB.

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
których nie przedstawiono oceny RoB)							
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]							
SPEŁNIONO Wyniki oceny heterogeniczności były podawane, zostały poddane analizie metaregresji i przedyskutowane przez autorów badania.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników, niemniej nie podawano wartości testów statystycznych zastosowanych w ocenie heterogeniczności.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników, niemniej nie podawano wartości testów statystycznych zastosowanych w ocenie heterogeniczności.	**SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników; wpływ heterogeniczności na wyniki metaanaliz oceniano w analizie wrażliwości.	**SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników.	**CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę heterogeniczności i podano jej wyniki, jednak bez przedyskutowania jej źródeł (wskazano jedynie na zróżnicowanie raportowanych okresów obserwacji).	**SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników.	**SPEŁNIONO** Wyniki oceny heterogeniczności były omawiane i uwzględnianie w interpretacji wyników.
Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeprowadzono ocenę *publication bias* i przedyskutowano jej wyniki, jednak wyłącznie dla badań oceniających terapie inne niż bisfosfoniany.	**SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę *publication bias,* a jej wyniki uwzględniano w interpretacji rezultatów metaanaliz dla poszczególnych punktów końcowych.	**NIE SPEŁNIONO** Brak informacji o ocenie *publication bias.*	**SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę *publication bias;* nie stwierdzono istotnego ryzyka tego błędu systematycznego.	**SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę *publication bias* w odniesieniu do punktów końcowych, w przypadku których dostępne było ≥10 badań pierwotnych; nie stwierdzono istotnego ryzyka tego błędu systematycznego.	**NIE SPEŁNIONO** Brak informacji o ocenie *publication bias.*	**SPEŁNIONO** Przeprowadzono ocenę *publication bias;* nie stwierdzono istotnego ryzyka tego błędu systematycznego.	**NIE SPEŁNIONO** Brak informacji o ocenie *publication bias.*
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]							
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów i	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów	**NIE SPEŁNIONO** W publikacji brak jednoznacznej deklaracji dotyczącej potencjalnych źródeł konfliktu	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów i	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródła	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródła	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak zewnętrznego źródła	**SPEŁNIONO** Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródła

NICE HTA 2020 (Davis 2020, Simpson 2020)	*Shen 2022*	*Albert 2021*	*Li 2024*	*Moshi 2023*	*Wei 2023*	*Wen 2020*	*Willems 2022*
podali źródła finansowania przeglądu.	i podali źródła finansowania przeglądu.	interesów (lub ich braku); nie podano również źródeł finansowania przeglądu.	podali źródła finansowania przeglądu.	finansowania przeglądu.	finansowania przeglądu.	finansowania przeglądu.	finansowania przeglądu.
UMIARKOWANA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

15.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

DEN vs BIS, badania RCT	
Nakamura 2014 (DIRECT)	Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(7):2599-2607. DOI:10.1210/jc.2013-4175
DEN vs BIS, badania RWE	
Behanova 2019	Behanova M, Reichardt B, Stamm TA, Zwerina J, Klaushofer K, Kocijan R. Treatment Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Survival and Refracture from Real-World Data of Hip-Fractured Patients. Calcif Tissue Int 2019; 105(6):630-641. DOI:10.1007/s00223-019-00611-3
Curtis 2024	Curtis JR, Arora T, Liu Y, Lin TC, Spangler L, Brunetti VC, Stad RK, McDermott M, Bradbury BD, Kim M. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2024; 39(7):826-834. DOI:10.1093/jbmr/zjae079
Everts-Graber 2023	Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. Osteoporos Int 2023; 34(11):1961-1973. DOI:10.1007/s00198-023-06863-y
Imai 2023	Imai T, Hosoi T, Hagino H, Yamamoto T, Kuroda T, Watanabe H, Tanaka S. Antiresorptive Drugs and the Risk of Femoral Shaft Fracture in Men and Women With Osteoporosis: A Cohort Study Using the National Database of Health Insurance Claims of Japan. J Epidemiol 2023; 33(12):633-639. DOI:10.2188/jea.JE20220099
Pedersen 2019	Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. JAMA Netw Open 2019; 2(4):e192416. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2416
Tai 2023	Tai TW, Tsai YL, Shih CA, Li CC, Chang YF, Huang CF, Cheng TT, Hwang JS, Lu TH, Wu CH. Refracture risk and all-cause mortality after vertebral fragility fractures: Anti-osteoporotic medications matter. J Formos Med Assoc 2023; 122 Suppl 1:S65-S73. DOI:10.1016/j.jfma.2023.04.004
DEN vs BIS, porównanie pośrednie (wariant podstawowy)	
Black 1993 (FIT I, FIT II)	Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporosis international 1993; 3 Suppl 3:S29-39. DOI:10.1007/BF01623005
Black 1996 (FIT I)	Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041):1535-1541. DOI:10.1016/s0140-6736(96)07088-2
Black 2000 (FIT I, FIT II)	Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):4118-4124.

Cummings 1998 (FIT II)	Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280(24):2077-2082. DOI:10.1001/jama.280.24.2077
Cummings 2009 (FREEDOM)	Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8):756-765. DOI:10.1056/NEJMoa0809493
Harris 1999 (VERT-NA)	Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-1352. DOI:10.1001/jama.282.14.1344
Reginster 2000 (VERT-MN)	Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11(1):83-91. DOI:10.1007/s001980050010
DEN vs BIS, porównanie pośrednie (warianty analiz wrażliwości)	
Boonen 2009	Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res 2009; 24(4):719-725. DOI:10.1359/jbmr.081214
Carfora 1998	Carfora E, Sergio F, Bellini P. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate and the incidence of fractures. Gazzetta Medica Italiana - Archivio Per Le Scienze Mediche. 1998;157:106-9.
Doria 2016	Doria C, Leali PT, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Scarpa RM. Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study. Clin Cases Miner Bone Metab 2016; 13(3):195-199. DOI:10.11138/ccmbm/2016.13.3.195
Dursun 2001	Dursun N, Dursun E, Yalçin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract 2001; 55(8):505-509
Fogelman 2000 (BMD-MN)	Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5):1895-1900. DOI:10.1210/jcem.85.5.6603
Greenspan 2025 (PROUD)	Greenspan SL, Perera S, Haeri NS, Nace DA, Resnick NM. Denosumab for osteoporosis in older adults in long-term care: A randomized trial. J Am Geriatr Soc 2025; 73(2):445-457. DOI:10.1111/jgs.19260
Greenspan 2002	Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, Smith ME, DeLucca P, Gormley GJ, Melton ME. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 136(10):742-746. DOI:10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00009
Koh 2016	Koh JM, Chung DJ, Chung YS, Kang MI, Kim IJ, Min YK, Oh HJ, Park IH, Lee YS, Kravitz B, Waterhouse B, Nino A, Fitzpatrick LA. Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

with Open-Label Extension. Yonsei Med J 2016; 57(4):905-914. DOI:10.3349/ymj.2016.57.4.905

Liberman 1995 — Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995; 333(22):1437-1443. DOI:10.1056/NEJM199511303332201

Miller 2004 — Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, Vandormael K, Daifotis A. Weekly oral alendronic Acid in male osteoporosis. Clin Drug Investig 2004; 24(6):333-341. DOI:10.2165/00044011-200424060-00003

Muscoso 2004 — Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C, Lo Giudice F, Testai M, Abbate S, Santangelo A, Panebianco P, Maugeri D. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: open study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8(2):97-102

Orwoll 2000 — Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343(9):604-610. DOI:10.1056/NEJM200008313430902

Orwoll 2012 (ADAMO) — Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang Y-C, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9):3161-3169. DOI:10.1210/jc.2012-1569

Palomba 2005 — Palomba S, Orio F Jr, Manguso F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Tauchmanovà L, Colao A, Doldo P, Mastrantonio P, Zullo F. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. Osteoporos Int 2005; 16(9):1141-1149. DOI:10.1007/s00198-005-1927-z

Palomba 2008 — Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A, Falbo A, Tolino A, Zullo F, Mastrantonio P. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. Menopause 2008; 15(4 Pt 1):730-736. DOI:10.1097/gme.0b013e318159f190

Reid 2000 — Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000; 15(6):1006-1013. DOI:10.1359/jbmr.2000.15.6.1006

Ringe 2006 — Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int 2006; 26(5):427-431.

Ringe 2009 — Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. Rheumatol Int 2009; 29(3):311-315. DOI:10.1007/s00296-008-0689-2

Saag 2019 — Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. Arthritis Rheumatol 2019; 71(7):1174-1184. DOI:10.1002/art.40874

Saag 2018	Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WF. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(6):445-454. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30075-5
Smith 2009	Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361(8):745-755. DOI:10.1056/NEJMoa0809003
Tucci 1996	Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 1996; 101(5):488-501. DOI:10.1016/s0002-9343(96)00282-3

15.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Publikacje pobrane, analizowane w pełnym tekście	
Adachi JD, Adami S, Miller PD, Olszynski WP, Kendler DL, Silverman SL, Licata AA, Li Z, Gomez-Panzani E. Tolerability of risedronate in postmenopausal women intolerant of alendronate. Aging (Milano) 2001; 13(5):347-354. DOI:10.1007/BF03351502	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w populacji pacjentek z postmenopauzalną osteoporozą, w ramach którego porównywano ryzedronian 5 mg/d z placebo - ocenę prowadzono w kontekście częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych, a także ogólnie w kontekście oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamań
Adachi JD, Bone HG, Daizadeh NS, Dakin P, Papapoulos S, Hadji P, Recknor C, Bolognese MA, Wang A, Lin CJF, Wagman RB, Ferrari S. Influence of subject discontinuation on long-term nonvertebral fracture rate in the denosumab FREEDOM Extension study. BMC Musculoskelet Disord 2017; 18(1):174. DOI:10.1186/s12891-017-1520-6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena pacjentów po przedwczesnym zakończeniu terapii denosumabem prowadzonej w ramach długoterminowej fazy badania FREEDOM (FREEDOM LTE, NCT00523341, tzw. "discontinuation study")
Adachi JD, Faraawi RY, O'Mahony MF, Nayar A, Massaad R, Evans JK, Yacik C. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. Clin Ther 2009; 31(8):1747-1753. DOI:10.1016/j.clinthera.2009.08.016	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające bezpieczeństwo stosowania alendronianu 10 mg/d, w porównaniu do placebo - głównym punktem końcowym badania była ocena zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych, a dodatkowo oceniano również ogólny profil bezpieczeństwa leczenia, ale nie wyróżniono złamań jako osobno rozpatrywanego punktu końcowego (raportowano jedynie 2 przypadki złamań w kontekście rodzaju ciężkich zdarzeń niepożądanych)
Adami G, Gavioli I, Rossini M, Viapiana O, Orsolini G, Benini C, Bertoldo E, Fracassi E, Gatti D, Fassio A. Real-life short-term effectiveness of anti-osteoporotic treatments: a longitudinal cohort study. Ther Adv Musculoskelet Dis 2022; 14:1759720X221105009. DOI:10.1177/1759720X221105009	Nieodpowiedni komparator - badanie RWE, w którym oceniano efektywność leczenia antyosteoporotycznego: denosumabu, teryparatydu i bisfosfonianów (alendronian, risedronian, ibandronian, zolendronian); wyniki zaprezentowano ogółem dla bisfosfonianów, brak oddzielnych wyników dla alendronianu i ryzedronianu
Adami S, Baroni MC, Broggini M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. Osteoporos Int 1993; 3 Suppl 3:S21-7. DOI:10.1007/BF01623004	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho PR, Wang A, Siris E, Lane J, Adachi JD, Bhandari M, de Gregorio L, Gilchrist N, Lyritis G, Möller G, Palacios S, Pavelka K, Heinrich R, Roux C, Uebelhart D. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. J Bone Joint Surg Am 2012; 94(23):2113-2119. DOI:10.2106/JBJS.K.00774	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano wpływ na efektywność leczenia ewentualnych powikłań związanych z gojeniem się złamań u kobiet, u których w badaniu FREEDOM doszło do złamania pozakręgowego, a także zbadanie teoretycznego ryzyka opóźnionego gojenia się złamań w przypadku stosowania denosumabu.
Adami S, Passeri M, Ortolani S, Broggini M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 1995; 17(4):383-390. DOI:10.1016/s8756-3282(95)00262-6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania

Aggarwal HK, Jain D, Chhabra P, Yadav RK. Effects of Short Term Alendronate Administration on Bone Mineral Density in Patients with Chronic Kidney Disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2018; 39(1):5-13. DOI:10.2478/prilozi-2018-0019	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie eksperymentalne uwzględniające pacjentów obu płci z osteoporozą oraz przewlekłą niewydolnością nerek; wszyscy pacjenci otrzymywali alendronian i nie porównywano tego leczenia z żadnym komparatorem
Ahmed NJ, Salah AK, Aljawhari EM. Pilot Study: Assessment of the Treatment of Osteoporosis in Al-Jouf. Lat Am J Pharm 2022; 41(1):184-187	Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki badania oceniającego leczenie osteoporozy w prowincji Al-Jouf (Arabia Saudyjska), prowadzone w mieszanej populacji kobiet i mężczyzn z osteopenią (12,5%) i osteoporozą (87,5%) - przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów, nie prowadzono porównania skuteczności leczenia denosumabem z wybranymi komparatorami
Aki S, Gulbaba RG, Eskiyurt N. Effect of alendronate on bone density and bone markers in postmenopausal osteoporosis. J Back Musculoskelet Rehabil 2003/2004; 17(1):27-31. DOI:10.3233/bmr-2004-17106	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Antoniucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, Black DM, Sellmeyer DE. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. Osteoporos Int 2009; 20(7):1259-1266. DOI:10.1007/s00198-008-0799-4	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza, czy niedobór witaminy D wpływa na skuteczność terapii alendronianem w zakresie poprawy gęstości mineralnej kości (BMD)
Aras B, Kuzu Ö. The Effectiveness of Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Erciyes med J 2022; 44(3):312-317. DOI:10.14744/etd.2021.79803	Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne badanie oceniające skuteczność denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej oraz wpływu wcześniejszego stosowania leków na osteoporozę i czasu trwania stosowania denosumabu na powodzenie leczenia, w badaniu nie wyróżniono grupy kontrolnej z placebo lub innym lekiem - wyróżniono jedynie podgrupy względem wcześniejszego stosowania bisfosfonianów
Aro HT, Nazari-Farsani S, Vuopio M, Löyttyniemi E, Mattila K. Effect of Denosumab on Femoral Periprosthetic BMD and Early Femoral Stem Subsidence in Postmenopausal Women Undergoing Cementless Total Hip Arthroplasty. JBMR Plus 2019; 3(10):e10217. DOI:10.1002/jbm4.10217	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (NCT01926158) mające na celu ocenę wpływu denosumabu na gęstość mineralną kości udowej okołoprotezowej i wczesne osiadanie trzpienia kości udowej u kobiet po menopauzie poddawanych bezcementowej endoprotezoplastyce stawu biodrowego; w badaniu uczestniczyły kobiety z normalną BMD lub osteopenią, a osteoporozę miało tylko 6% kobiet z grupy denosumabu (n=2)
Atmaca A, Gedik O. Effects of alendronate and risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in late postmenopausal women with osteoporosis. Adv Ther 2006; 23(6):842-853. DOI:10.1007/BF02850205	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz ryzedronianu - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, McClung MR, Reid IR, Siris ES, Zanchetta J, Zerbini CA, Libanati C, Cummings SR. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. J Bone Miner Res 2012; 27(3):687-693. DOI:10.1002/jbmr.1472	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania FREEDOM, prezentująca analizę związku pomiędzy zmianami gęstości kości w wyniku leczenia denosumabem, a zmniejszeniem wystąpienia złamań kręgów oraz złamań pozakręgowych - nie przedstawiono dodatkowych informacji, które mogłyby zostać wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim
Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK, Black DM. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2006; 21(2):292-299. DOI:10.1359/JBMR.051018	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych (analiza markerów) z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; w analizie wykorzystano dane z badania FIT, celem określenia, czy poziom obrotu kostnego (bone turnover) przed leczeniem był związany ze skutecznością przeciwzłamaniową ALN u kobiet po menopauzie z osteoporozą (T-score szyjki kości udowej ≤-2,5 lub obecne złamanie kręgu); ponieważ 44% uczestniczek badania FIT nie miało istniejących złamań kręgów i miało T-score BMD biodra w zakresie od -1,6 do -2,5, określano również, czy wyjściowy poziom obrotu kostnego był związany ze skutecznością przeciwzłamaniową ALN u kobiet bez osteoporozy
Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in	Nieodpowiednia populacja - analiza post-hoc do badania RCT (NCT00043186), w którym uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie wszystkie spełniały kryteriów

postmenopausal women in comparison with alendronate. J Clin Densitom 2008; 11(3):351-359. DOI:10.1016/j.jocd.2008.04.001	osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,8 do -4,0 w pomiarze kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, lub w pomiarze głowy kości udowej/biodra -1,8 do -3,5; średnia wartość T-score w biodrze wyniosła od -1,46 do -1,37 we włączonej populacji, co odpowiada osteopenii; publikacja przedstawia analizę post-hoc, w ramach której analizowano geometryczną strukturę biodra
Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. 2004. J Bone Miner Res 2005; 20(12):2275-2282. DOI:10.1359/jbmr.2005.20.12.2274	Nieodpowiednia populacja - badanie single-dose, kontrolowane placebo, w badaniu oceniano kobiety po menopauzie, ogólnie zdrowe (nie wprowadzono wymagań odnośnie osteoporozy); ponadto badanie dotyczyły poszukiwania optymalnej dawki denosumabu (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 i 3,0 mg/kg), w żadnej z grup nie stosowano obecnie zalecanej dawki (stała dawka 60 mg co 6 miesięcy, bez względu na masę ciała)
Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG 3rd, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(6):2792-2797. DOI:10.1210/jcem.87.6.8575	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące głównie zmiany w gęstości mineralnej kości pacjentek po menopauzie, opisanych jako pacjentki z osteoporozą, ale w kryteriach włączenia do badania stosowano kryterium T-score wynoszący ≤ -1,75 w pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa; w badaniu oceniano głównie zmiany BMD, bezpieczeństwo oraz markery obrotu kostnego i nie prowadzono oceny złamań
Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, Roelfsema F. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7):3079-3085. DOI:10.1210/jcem.86.7.7669	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z placebo, w populacji chorych z osteoporozą zależną od deficytu hormonu wzrostu; w badaniu oceniano głównie gęstość kości i ryzyko wystąpienia złamań nie było rozpatrywane jako punkt końcowy oceny skuteczności leczenia; w ramach oceny bezpieczeństwa podano jedynie, że w trakcie badania nie odnotowano nowych złamań kręgowych i pozakręgowych w 12-miesięcznym okresie obserwacji
Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, Fahrleitner-Pammer A, Franek E, Gilchrist N, Miller PD, Simon JA, Valter I, Zerbini CAF, Libanati C, Chines A. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. Osteoporos Int 2019; 30(9):1855-1864. DOI:10.1007/s00198-019-05020-8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza długoterminowej skuteczności denosumabu w zakresie zatrzymania utraty masy kostnej oraz zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań kości ramiennej oraz kości przedramienia w populacji pacjentów z badania FREEDOM LTE (faza wydłużona badania FREEDOM); w ramach analizy raportowano złamania nadgarstka (również w okresie fazy podstawowej badania FREEDOM), które nie były przedstawione w publikacji przedstawiającej główne wyniki badania, ale fakt, że wyniki zostały przedstawione jako częstość zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata (nie prezentowano liczby pacjentek ze zdarzeniem) uniemożliwiał ich wykorzystanie w prowadzonym porównaniu pośrednim - w pozostałych uwzględnianych badaniach nie raportowano takich danych
Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353(6):555-565. DOI:10.1056/NEJMoa050336	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PaTH; w badaniu oceniano sekwencyjne lub jednoczesne podanie parathormonu oraz alendronianu w trakcie 2-letniego badania - schemat podania zmieniał się po 1 roku [4 grupy: PTH w roku 1, a następnie ALN w roku 2 (grupa PTH–ALN); PTH w roku 1, a następnie PBO w roku 2 (grupa PTH–PBO); PTH+ALN w roku 1, a następnie ALN w roku 2 (grupa combination-therapy–ALN); i ALN przez dwa lata (grupa continued-ALN)]; ogółem, nie przedstawiono danych pozwalających ocenić ryzyko złamań w porównaniu alendronianu z placebo
Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. Obstet Gynecol Surv 2006; 61(1):34-35. DOI:10.1097/01.ogx.0000193859.78235.fe	Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja przedstawia komentarz edytorski (editorial comment) do badania PaTH i nie stanowi pierwotnego źródła informacji odnośnie tego badania
Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296(24):2927-2938.	Nieodpowiednia populacja - badanie FLEX (NCT00398931), stanowiące fazę wydłużoną do badania FIT, do której włączono kobiety po menopauzie, które wcześniej uczestniczyły w badaniu FIT i otrzymywały alendronian przez ≥3 lata (a więc populację po BIS); włączoną populację poddano randomizacji do 3 grup: ALN 5 i 10 mg/d i PBO
Blay R, Flores LE, Kupzyk K, Waltman N, Lappe J, Mack L, Bilek L. Twelve-month resistance and impact exercise program or risedronate provides a relative benefit to hip bone structure in postmenopausal women: results from a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2024; 35(5):877-891. DOI:10.1007/s00198-023-07008-x	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT mające na celu ocenę wpływu leczenia ryzedronianem na gęstość mineralną i siłę kości, w porównaniu do ćwiczeń lub jedynie suplementacji wapniem i witaminą D; uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością kości, bez względu na status osteoporozy, i nie wyróżniono wyników dla pacjentek z osteoporozą

Boehm E, Sauer C, Baur-Melnyk A, Biebl JT, Harada S, Wegener B, Kraft E, Stahl R, Feist-Pagenstert I. Real-life effects of pharmacological osteoporosis treatments on bone mineral density by quantitative computed tomography. J Bone Miner Metab 2024; 42(6):741-753. DOI:10.1007/s00774-024-01553-z	Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniano różnice terapie przeciwosteoporotyczne u osób z podejrzeniem osteopenii i osteoporozy (około 10-20 pacjentów miało osteopenię); w badaniu przedstawiono wyniki oddzielnie dla denosumabu, dla doustnych bisfosfonianów (alendronian, ryzedronian), dożylnych bisfosfonianów (ibandronian, zoledronian), teryparatydu, braku leczenia i przerwy w leczeniu; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla osób z osteoporozą leczonych denosumabem w porównaniu do alendronianu lub ryzedronianu (oddzielnie) lub braku leczenia
Bolognese MA, Teglbjærg CS, Zanchetta JR, Lippuner K, McClung MR, Brandi ML, Høiseth A, Lakatos P, Moffett AH, Lorenc RS, Wang A, Libanati C. Denosumab significantly increases DXA BMD at both trabecular and cortical sites: results from the FREEDOM study. J Clin Densitom 2013; 16(2):147-153. DOI:10.1016/j.jocd.2012.02.006	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano zmiany w gęstości mineralnej kości pacjentów otrzymujących denosumab oraz placebo
Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(4):972-980. DOI:10.1210/jc.2010-1502	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,0 do -2,5; publikacja prezentowała ocenę pacjentów po zakończeniu 24-miesięcznej terapii denosumabem (off-treatment extension)
Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6):2149-2157. DOI:10.1210/jc.2007-2814	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,0 do -2,5
Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(11):4483-4492. DOI:10.1210/jc.2013-1597	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentowała wyniki dodatkowej, długoterminowej fazy badania FREEDOM (FREEDOM LTE, NCT00523341), w ramach której oceniano zmiany gęstości mineralnej kości, zarówno w okresie pierwszych 3 lat fazy z randomizacją, jak i w kolejnych latach leczenia (4 i 5 rok)
Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ, Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(2):720-726.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z estrogenem, skojarzeniem obu i placebo, u kobiet po menopauzie z niską masą kostną (średni T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynosił –2,5, co spełnia kryteria osteoporozy); celem analizy była ocena gęstości mineralnej kości (BMD) w różnych lokalizacjach (kręgosłup lędźwiowy, biodro, całe ciało), biochemicznych markerów obrotu kostnego (NTx i BSAP), histomorfometrii kości (u podgrupy pacjentek), oraz analiza profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia; dane dotyczące złamań przedstawiono w analizie bezpieczeństwa, podano, że większość złamań zgłoszonych w badaniu była pozakręgowa i dotyczyła takich miejsc jak stopa, kostka czy żebra, najczęściej w wyniku urazu; częstość złamań wynosiła 8% w grupie placebo, 7% w grupie estrogenowej (CEE), 5% w grupie alendronianu i 6% w grupie terapii skojarzonej, różnice te nie były statystycznie istotne
Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(7):513-523. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30138-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentowała wyniki dodatkowej, długoterminowej fazy badania FREEDOM (FREEDOM LTE, NCT00523341), w ramach której prezentowano wyniki z 10 lat obserwacji; nie raportowano nowych wyników dla okresu z randomizacją i grupą kontrolną (lata 1-3)
Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SM, Sebba A, Kagan R, Chen E, Thompson DE, de Papp AE. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(7):2631-2637. DOI:10.1210/jc.2005-2602	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie z randomizacją FACT (publikacja przedstawia wyniki fazy wydłużonej tego badania) oceniające porównanie alendronianu z ryzedronianem u kobiet z osteoporozą po menopauzie; ryzyko wystąpienia złamań nie było analizowane w ramach punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej leczenia, a jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa (nie wymagano radiologicznego potwierdzenia podejrzewanych złamań)
Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. Treatment with denosumab reduces the incidence of new	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano wyniki w w podgrupach kobiet o wyższym ryzyku wystąpienia tych złamań (including multiple and/or moderate or severe prevalent

vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(6):1727-1736. DOI:10.1210/jc.2010-2784	vertebral fractures, aged 75 yr or older, and/or femoral neck bone mineral density T-score of -2.5 or less)
Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. Osteoporos Int 1999; 10(6):505-509. DOI:10.1007/s001980050261	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania RCT oceniającego alendronian w porównaniu do placebo u kobiet po menopauzie; celem analizy była ocena czy densytometria kości przedramienia (analiza zmian BMD w przedramieniu vs w biodrze i kręgosłupie) może być używana do monitorowania skuteczności terapii alendronianem; w badaniu nie podano jednoznacznej informacji o tym, że włączano kobiety z osteoporozą (podano charakterystyki gęstości poszczególnych kości w g/cm2, bez odniesienia na temat kryteriów osteoporozy); wyjściowa charakterystyka populacji opisana w badaniu macierzystym wskazuje na populację osób z osteopenią
Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, Franek E, Huang S, Smith S, Kendler D, Messina O, Miller PD. Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(2):397-409. DOI:10.1210/clinem/dgaa851	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791) oraz jego fazy wydłużonej FREEDOM LTE (NCT00523341), w ramach której oceniano wyniki w podgrupie chorych z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą nerek
Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Álvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009; 24(1):153-161. DOI:10.1359/jbmr.0809010	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy
Brown JP, Reid IR, Wagman RB, Kendler D, Miller PD, Jensen JE, Bolognese MA, Daizadeh N, Valter I, Zerbini CA, Dempster DW. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. J Bone Miner Res 2014; 29(9):2051-2056. DOI:10.1002/jbmr.2236	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); ocena wpływu denosumabu na histologię i histomorfometrię kości, czyli jakość tkanki kostnej, jej mineralizację oraz wskaźniki przebudowy na poziomie tkankowym
Brown JP, Roux C, Ho PR, Bolognese MA, Hall J, Bone HG, Bonnick S, van den Bergh JP, Ferreira I, Dakin P, Wagman RB, Recknor C. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. Osteoporos Int 2014; 25(7):1953-1961. DOI:10.1007/s00198-014-2692-7	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano osoby z osteoporozą (około 30% populacji) i osteopenią, analiza typu post-hoc w połączonej populacji dwóch badań RCT oceniających denosumab odpowiednio vs ibandronian oraz ryzedronian, w ramach której oceniano zmiany w gęstości mineralnej kości u pacjentek z wysokim ryzykiem złamań, pomimo wcześniejszego leczenia bisfosfonianami; w ramach analizy przeprowadzono porównanie denosumab vs bisfosfoniany ogółem
Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. J Bone Miner Res 2013; 28(4):746-752. DOI:10.1002/jbmr.1808	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena pacjentów po przedwczesnym zakończeniu terapii denosumabem prowadzonej w badaniu FREEDOM (NCT00089791) (tzw. "discontinuation study")
Cairoli E, Palmieri S, Goggi G, Roggero L, Arosio M, Chiodini I, Eller-Vainicher C. Denosumab or oral bisphosphonates in primary osteoporosis: a "real-life" study. J Endocrinol Invest 2018; 41(8):1005-1013. DOI:10.1007/s40618-018-0829-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), w ramach którego porównywano denosumab z bisfosfonianami (alendronian oraz ryzedronian) u pacjentek z pomenopauzalną osteoporozą; głównym celem badania było porównanie ogólnej odpowiedzi na stosowane leczenie (wyrażonej przez zmianę gęstości kości lub pojawienie się przypadkowych złamań) po 2 latach i badanie nie było ukierunkowane na ocenę wyłącznie złamań, ponadto obejmowało stosunkowo niewielką liczbę pacjentów (po 75 w obu ocenianych grupach)
Cecilia D, Jódar E, Fernández C, Resines C, Hawkins F. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. Osteoporos Int 2009; 20(6):903-910. DOI:10.1007/s00198-008-0767-z	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniało alendronian względem placebo (obydwa + Ca + wit. D) u pacjentów w podeszłym wieku (średnio 81 lat), tuż po zabiegu chirurgicznym z powodu złamania biodra (ok 20% miało wcześniej złamania osteoporotyczne) - nie zaznaczono w badaniu, że uwzględniano pacjentów z osteoporozą; w badaniu nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań, a jedynie bezpieczeństwo i zmiany BMD i markerów obrotu kostnego

Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S, Ongphiphadhanakul B, Sae-tung S, Rajatanavin R. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 2003; 21(6):421-427. DOI:10.1007/s00774-003-0438-2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w którym uwzględniono kobiety z osteoporozą, po menopauzie, z Tajlandii, oceniano gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego podczas terapii alendronianem, w porównaniu do placebo; nie oceniano ryzyka złamań
Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int 2005; 16(7):842-848. DOI:10.1007/s00198-004-1770-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza ryzyka złamania kości w zależności od stopnia utraty gęstości kości w kręgosłupie lędźwiowym w trakcie leczenia ALN/PBO w pierwszym roku badania FIT
Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Horlait S, Dempster DW, Wang A, Wagman RB, Chapurlat R. Reduction of Cortical Bone Turnover and Erosion Depth After 2 and 3 Years of Denosumab: Iliac Bone Histomorphometry in the FREEDOM Trial. J Bone Miner Res 2019; 34(4):626-631. DOI:10.1002/jbmr.3631	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena histomorfometryczna kości oraz ocena stopnia erozji w próbkach z kości pacjentów biorących udział w badaniu FREEDOM (NCT00089791)
Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, Hamdy NA, Malice MP, Freedholm D, Meunier PJ. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. J Bone Miner Res 2000; 15(4):754-762. DOI:10.1359/jbmr.2000.15.4.754	Brak poszukiwanych punktów końcowych - celem analizy była ocena wpływu alendronianu (ALN w dawkach 2,5, 5 i 10 mg/d) na jakość kości i przebudowę kostną (analiza histomorfometryczna) u pacjentów z osteoporozą indukowaną przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów
Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995; 99(2):144-152. DOI:10.1016/s0002-9343(99)80134-x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie i oceniano głównie jakość kości i proces remodelingu kości w wyniku terapii alendronianem (wyróżniono następujące grupy ALN: 5 mg/g przez 2 lata, 10 mg/d przez 2 lata, 20 mg/d przez 1 rok i potem PBO przez 1 rok, 40 mg/d przez 1 rok i potem PBO przez 1 rok, 40 mg/d przez 3 miesiące i potem 2,5 mg/d przez 21 miesięcy) względem placebo; złamania przedstawiono jedynie w ramach analizy bezpieczeństwa, jednak wyniki zaprezentowano ogółem dla grup alendronianu, bez wyróżnienia wyników dla grupy otrzymującej dawkę 10 mg/d
Chi Y, Li Y, Cheng Q, Cai H, Zeng Y, Sheng H, Song B, Li H, Shen L, Li M, Xing Y, Cheng M, Ma Y, Wang D, Zhu M, Lu W, Yan S, Zhang X, Yuan J, Yang B, Li J, Wang J, Wu Z, Xia W. Efficacy and safety of narlumosbart, an anti-RANKL monoclonal antibody, in postmenopausal women with osteoporosis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phased II study. EClinicalMedicine 2025; 85:103329. DOI:10.1016/j.eclinm.2025.103329	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w populacji kobiet po menopauzie, z osteoporozą, którego głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku narlumosbart (przeciwciało anty-RANKL) w zakresie zmian gęstości mineralnej kości; w badaniu prezentowano wyniki porównania leku narlumosbart względem komparatorów (ciągłe punkty końcowe typu zmiany BMD), dostępne są wyniki bezpieczeństwa oddzielnie dla każdej z grup (czyli m.in dla DEN i PBO), brak jest jednak danych dotyczących oceny złamań, które można by wykorzystać w raporcie
Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1997; 7(5):488-495. DOI:10.1007/pl00004152	Nieprawidłowa interwencja - w badaniu RCT porównywano dwa dawkowania ryzedronianu z placebo; jedna grupa otrzymywała RIS w dawce 2,5 mg dziennie przez cały okres badania (grupa "ciągła"), druga grupa otrzymywała RIS w dawce 2,5 mg przez 2 tygodnie, a następnie przez 2 tygodnie placebo (grupa "cykliczna"), a trzecia grupa - placebo; zalecana w ChPL dawka ryzedronianu to 35 mg/tygodniowo (czyli 5 mg/dziennie) - stosowane w badaniu dawki są mniejsze od dawki zalecanej
Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A twelve- month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999; 42(11):2309-2318.	Nieodpowiednia populacja - w badaniu RCT oceniano prewencję utraty masy kostnej u pacjentów z planowanym długoterminowym leczeniem glikokortykosteroidami; w badaniu nie podano informacji o włączaniu osób z obecną osteoporozą (ani w kryteriach włączenia, ani w opisie włączonej populacji)
Cosman F, Gilchrist N, McClung M, Foldes J, de Villiers T, Santora A, Leung A, Samanta S, Heyden N, McGinnis JP 2nd, Rosenberg E, Denker AE. A phase 2 study of MK-5442, a calcium-sensing receptor antagonist, in postmenopausal women with osteoporosis after long-term use of oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2016; 27(1):377-386. DOI:10.1007/s00198-015-3392-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Cryer B, Binkley N, Simonelli C, Lewiecki EM, Lanza F, Chen E, Petruschke RA, Mullen C, de Papp AE. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie, z osteoporozą, i oceniano głównie

osteoporosis. Am J Geriatr Pharmacother 2005; 3(3):127-136. DOI:10.1016/s1543-5946(05)80019-4	bezpieczeństwo stosowania alternatywnej formuły alendronianu (roztwór do podania doustnego), nie oceniając ryzyka złamań
Cryer B, Miller P, Petruschke RA, Chen E, Geba GP, Papp AE. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(5):599-607. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02378.x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie, z osteoporozą; oceniano głównie bezpieczeństwo - zdarzenia żołądkowo-jelitowe (oraz wpływ na markery obrotu kostnego) stosowania formuły alendronianu podawanego raz na tydzień (70 mg), nie oceniając ryzyka złamań; publikacja przedstawia dodatkową analizę do badania, w podgrupie pacjentek stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne
Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res 2018; 33(2):190-198. DOI:10.1002/jbmr.3337	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena pacjentów po przedwczesnym zakończeniu terapii denosumabem prowadzonej w badaniu FREEDOM (NCT00089791) i jego fazie wydłużonej FREEDOM LTE (NCT00523341);(tzw. "discontinuation study")
Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Obstet Gynecol Surv 2009; 64(12):805-807. DOI:10.1097/01.ogx.0000363236.41902.96	Opracowanie wtórne - komentarz (editorial comment) do badania FREEDOM (NCT00089791)
Dahl XG, Roux J-P, Delaisse J-M, Huang S, Chavassieux P, Andreasen CM, Andersen TL. Denosumab treatment of osteoporotic women arrests cortical bone remodeling events at the reversal-resorption phase but does not affect ongoing bone formation. JBMR Plus 2026; 10(1). DOI:10.1093/jbmrpl/ziaf181	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki analizy biopsji grzebienia biodrowego pacjentek uczestniczących w badaniu FREEDOM, na podstawie których wnioskowaniu o procesie przemodelowania tkanki kostnej podczas leczenia denosumabem
D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, Tamone C, Brianza SZ, Ravazzoli MG, Bernabei P, Cristofaro MA, Pescarmona GP, Isaia G. Risedronate reduces osteoclast precursors and cytokine production in postmenopausal osteoporotic women. J Bone Miner Res 2008; 23(3):373-379. DOI:10.1359/jbmr.071031	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające ryzedronian w dawce 5 mg/dziennie (bez suplementacji wapniem i witaminą D) w porównaniu do podawania wapnia 1 g/dziennie i witaminy D 800 UI/dziennie przez 3 miesiące kobietom z osteoporozą pomenopauzalną; oceniano następujące parametry: zmiany w obrocie kostnym, krążące prekursory osteoklastów, powstawanie osteoklastów w hodowlach PBMC, ich aktywność i żywotność oraz zmiany w produkcji proosteoklastogennych cytokin przed i po terapii
Das P, Goenka S, Sharma RK. Effect of Subcutaneous Administration of Denosumab in Postmenopausal Osteoporosis. Eur J Mol Clin Med 2022; 9(3):2529-2536	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące denosumab z leczeniem standardowym u pacjentów z osteoporozą, ale jedynie w zakresie zmian gęstości kości - nie przedstawiono oceny ryzyka wystąpienia złamań
Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, Kendler D, Rizzo S, Valter I, Wagman RB, Yin X, Yue SV, Boivin G. Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry and Mineralization in Women With Postmenopausal Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(7):2498-2509. DOI:10.1210/jc.2017-02669	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki fazy wydłużonej badania FREEDOM (FREEDOM LTE, NCT00523341), w publikacji raportowano ocenę histologii, histomorfometrii oraz zmian w mineralizacji kości podczas długoletniego stosowania denosumabu (10 lat)
Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 1996; 18(2):141-150. DOI:10.1016/8756-3282(95)00436-x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie, z osteoporozą, i oceniano głównie wpływ 3 różnych dawek alendronianu (ALN 5 lub 10 mg/d przez 3 lata, 20 mg/d przez 2 lata po czym 5 mg/d przez 1 rok) na gęstość mineralną kości, markery obrotu kości, homeostazę wapnia; oceniano również bezpieczeństwo stosowanej terapii; wyniki analiz złamań kręgów i kości pozakręgowych, połączone z danymi z amerykańskiego badania o praktycznie identycznej konstrukcji, zostały opublikowane w innym miejscu (niepublikowane w niniejszej publikacji); nie odnotowano żadnych przypadków złamań przeciążeniowych, nieprawidłowego zrostu ani opóźnionego gojenia złamań
Dogan O. Evaluation of Denosumab Efficacy after Bisphosphonate Use inPatients with Osteoporosis: A Single Center Experience. Osteoporozlu Hastalarda Bisfosfonat Kullanimi Sonrasi Denosumab Etkinliginin Degerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi 2025; 41(1):1-6. DOI:10.30733/std.2025.01814	Brak poszukiwanych punktów końcowych - tureckie, retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę denosumabu w populacji kobiet z osteoporozą leczonych wcześniej bisfosfonianami; w badaniu oceniano zmiany gęstości kości oraz zmiany parametrów biochemicznych laboratoryjnych (parathormon, kreatynina, wapń, fosfor, albuminy, witaminę D, ALT, AST); nie oceniano wpływu denosumabu na ryzyko nowych złamań
Doria C, Mosele GR, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Scarpa RM. Treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate cancer patients: a prospective randomized multicenter international study with denosumab vs. alendronate. Minerva Urol Nefrol 2017; 69(3):271-277. DOI:10.23736/S0393-2249.16.02808-3	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania Doria 2016 (próba RCT porównująca denosumab z alendronianem w populacji pacjentów z rakiem prostaty otrzymujących terapię deprywacji androgenowej), w ramach której przedstawiono te

	same wyniki, co w publikacji Doria 2016, która została włączona do niniejszej analizy
Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, Wang L, Smith ME, Gormley GJ, Melton ME. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5):1783-1788. DOI:10.1210/jcem.85.5.6606	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z placebo i kalcytoniną, w populacji chorych z osteoporozą pomenopauzalną; w badaniu oceniano głównie gęstość kości i ryzyko wystąpienia złamań nie było rozpatrywane jako punkt końcowy oceny skuteczności leczenia; w ramach oceny bezpieczeństwa podano jedynie, że w trakcie badania odsetek pacjentów raportujących złamania był niewielki i podobny w analizowanych grupach (5% vs 0%, alendronian vs placebo)
Dundar U, Kavuncu V, Ciftci IH, Evcik D, Solak O, Cakir T. The effect of risedronate treatment on serum cytokines in postmenopausal osteoporosis: a 6-month randomized and controlled study. J Bone Miner Metab 2009; 27(4):464-470. DOI:10.1007/s00774-009-0055-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające ryzedronian w porównaniu do placebo u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną, którego głównym celem była ocena zmian stężenia cytokin w osoczu podczas prowadzonej terapii, oraz ocena zmian gęstości mineralnej kości; nie raportowano ryzyka wystąpienia złamań
Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, Reid IR, Resch H, Siris E, Uebelhart D, Wang A, Weryha G, Cummings SR. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011; 26(3):530-537. DOI:10.1002/jbmr.251	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791) i jego fazy wydłużonej FREEDOM LTE (NCT00523341); celem była ocena czasowej dynamiki zmian markerów obrotu kostnego (Bone Turnover Markers, BTM) w odpowiedzi na leczenie denosumabem oraz analiza, czy zmiany w BTM korelują ze zmianami w gęstości mineralnej kości (BMD)
Eastell R, Nagase S, Ohyama M, Small M, Sawyer J, Boonen S, Spector T, Kuwayama T, Deacon S. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. J Bone Miner Res 2011; 26(6):1303-1312. DOI:10.1002/jbmr.341	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT OCEAN (NCT00532337), w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo (badanie miało na celu ocenę nowego leku ONO-5334 w trzech dawkach) - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Eastell R, Nagase S, Small M, Boonen S, Spector T, Ohyama M, Kuwayama T, Deacon S. Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study. J Bone Miner Res 2014; 29(2):458-466. DOI:10.1002/jbmr.2047	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT OCEAN (NCT00532337), w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo (badanie miało na celu ocenę nowego leku ONO-5334 w trzech dawkach) - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania; wyniki z 2 lat obserwacji
Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: Relationship with fracture risk and patient adherence. J Bone Miner Res 2011; 26(7):1662-1669. DOI:10.1002/jbmr.342	Nieodpowiedni rodzaj badania - prospektywne badanie oceniające ryzedronian 5 mg/d u kobiet po menopauzie z osteoporozą; randomizacji poddano ośrodki badawcze biorące udział w badaniu - ośrodki zostały losowo przydzielone do grupy, która zapewniała wzmocnienie poprzez pokazanie pacjentom informacji o wynikach markerów obrotu kostnego (BTMs), konkretnie o zmianach poziomu uNTX (RE+) lub nie zapewniała takiego wzmocnienia (RE–); pacjentki w grupie RE+ otrzymywały informację o tym, czy ich odpowiedź na leczenie była: dobra, stabilna, czy słaba - celem podania informacji było zmotywowanie pacjentek do kontynuowania leczenia poprzez pokazanie im, że terapia przynosi efekty biologiczne
Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, Melton ME. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2004; 20(5):699-705. DOI:10.1185/030079904125003548	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z placebo w populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą (według opinii lekarza), którego celem była ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia, głównie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem układu żołądkowo-jelitowego; nie oceniano ryzyka złamań
Engelke K, Nagase S, Fuerst T, Small M, Kuwayama T, Deacon S, Eastell R, Genant HK. The effect of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 on trabecular and cortical bone in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. J Bone Miner Res 2014; 29(3):629-638. DOI:10.1002/jbmr.2080	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT OCEAN (NCT00532337), w ramach którego między innymi porównano ramiona alendronianu oraz placebo (badanie miało na celu ocenę nowego leku ONO-5334 w trzech dawkach) - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157(22):2617-2624	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki porównania alendronianu i placebo w jednej z grup badania FIT - kobiet po menopauzie z małą gęstością kości, które doświadczyły wcześniej złamania kręgów (dane z badania FIT dla podgrupy chorych z osteoporozą zostały przedstawione w osobnej publikacji,

	która została uwzględniona w niniejszej analizie); wyniki w podgrupach do badania FIT I
Erenus M, Gurler A, Binoz S. Effect of adding alendronate to hormone replacement therapy on bone mineral density in established postmenopausal osteoporosis. Marmara Med J 2000; 13(4):196-200	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu dodanego do hormonalnej terapii zastępczej, w porównaniu do samej terapii zastępczej - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa, nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. J Bone Miner Res 2022; 37(2):340-348. DOI:10.1002/jbmr.4472	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE (obserwacyjne badanie kohortowe, przeprowadzone w jednym ośrodku ambulatoryjnym w Szwajcarii, na danych z rejestru osteoporozy prowadzonego przez Szwajcarskie Towarzystwo Reumatologiczne), w ramach którego porównywano denosumab ogólnie z bisfosfonianami (alendronian, ibandronian doustny i dożylny, zoledronian), bez wyróżnienia poszczególnych leków w tej kategorii, w populacji chorych z osteoporozą; głównym celem badania była ocena ryzyka wystąpienia osteonekrozy żuchwy u leczonych pacjentów i czynniki ryzyka z tym związane, wpływ terapii sekwencyjnych i przerw terapeutycznych (drug holidays)
Everts-Graber J, Schmid G, Häuselmann H, Huber C, Streit S, Ravensbergen W, Reichenbach S, Maurer B, Lehmann T, Pinedo-Villanueva R, Graber SM. Post-fracture care and predictors of anti-osteoporotic treatment in Switzerland: a nationwide health claims analysis. Osteoporos Int 2026. DOI:10.1007/s00198-025-07832-3	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie na podstawie baz danych szwajcarskich ubezpieczycieli zdrowotnych; ocena wskaźników leczenia osteoporozy i ich czynników predykcyjnych u hospitalizowanych pacjentów w wieku ≥50 lat z niedawnymi złamaniami kręgów, biodra lub innymi złamaniami oraz związanym z nim bezpośrednim obciążeniem ekonomicznym i charakterystyka dalszych ścieżek leczenia; o denosumabie wspomniano jako jednym ze stosowanych leków po złamaniu, nie przedstawiono jednak żadnych wyników skuteczności leczenia denosumabem
Eviö S, Tiitinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Välimäki MJ. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2):626-631. DOI:10.1210/jc.2003-030198	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu dodanego do hormonalnej terapii zastępczej, w porównaniu do samej terapii zastępczej - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Felsenberg D, Alenfeld F, Bock O, Hammermeister C, Gowan W. Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT-Study-Group. Fosamax International Trial. Maturitas 1998; 31(1):35-44. DOI:10.1016/s0378-5122(98)00050-4	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT FOSIT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa; nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, Zapalowski C, Miller PD, Reginster JY, Törring O, Kendler DL, Daizadeh NS, Wang A, O'Malley CD, Wagman RB, Libanati C, Lewiecki EM. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. Osteoporos Int 2015; 26(12):2763-2771. DOI:10.1007/s00198-015-3179-x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); ocena, czy kontynuacja leczenia denosumabem przez kolejne 3 lata prowadzi do dalszego zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgowych oraz ocena wpływu gęstości mineralnej kości w obrębie biodra na ryzyko złamań
Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, Miller PD, Roux C, Wang AT, Huang S, Wagman RB, Lewiecki EM. Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(8):3450-3461. DOI:10.1210/jc.2019-00271	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); ocena, czy długoterminowe leczenie denosumabem (do 10 lat) prowadzi do dalszego zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgowych w porównaniu z pierwszymi 3 latami terapii
Ferrari S, Eastell R, Napoli N, Schwartz A, Hofbauer LC, Chines A, Wang A, Pannacciulli N, Cummings SR. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. Bone 2020; 134:115268. DOI:10.1016/j.bone.2020.115268	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); ocena wpływu leczenia denosumabem na gęstość mineralną kości (BMD) oraz częstość występowania złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet po menopauzie z osteoporozą i współistniejącą cukrzycą
Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown JP, Cosman F, Czerwiński E, de Gregório LH, Malouf-Sierra J, Reginster JY, Wang A, Wagman RB, Lewiecki EM. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. J Bone Miner Res 2019; 34(6):1033-1040. DOI:10.1002/jbmr.3722	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); celem analizy była ocena zależności między wartością T-score gęstości mineralnej kości (BMD) a ryzykiem złamań

	pozakręgowych u kobiet z osteoporozą leczonych denosumabem przez okres do 10 lat
Ferreira Azevedo S, Pinto Oliveira C, Prata AR, Cunha I, Barcelos A. Anti-Osteoporotic Medication-Related Jaw Osteonecrosis: A Descriptive Analysis of the European EudraVigilance Database. Osteonecrose da Mandíbula Associada a Terapêuticas Anti-Osteoporóticas: Análise Descritiva da Base de Dados Europeia EudraVigilance 2025; 38(11):750-752. DOI:10.20344/amp.23257	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja w formie listu do edytora mająca na celu porównanie występowania ONJ (martwica kości szczęki) u pacjentów leczonych denosumabem, alendronianem, zoledronianem, teryparatydem, abaloparatydem i romosozumabem, na podstawie danych rzeczywistych z bazy danych EudraVigilance; nie przedstawiono oceny skuteczności poszczególnych leków, poza informacjami na temat ONJ nie przedstawiono wyników oceny innych punktów końcowych
Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, Kerani RP, Schreiner PJ, Zhao Y, Cummings SR, Nevitt MC. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). Osteoporos Int 2003; 14(1):69-76. DOI:10.1007/s00198-002-1314-y	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza miała na celu prospektywną ocenę niepełnosprawności po złamaniu w wielu miejscach szkieletu u osób starszych (w wieku 55–81 lat), u kobiet przebywających poza placówkami opieki społecznej z niską gęstością mineralną szyjki kości udowej, które doznały złamania w trakcie udziału w badaniu FIT
Frankel B, Krishna V, Vandergrift A, Bauer DC, Nicholas J. Natural history and risk factors for adjacent vertebral fractures in the fracture intervention trial. Spine (Phila Pa 1976) 2013; 38(25):2201-2207. DOI:10.1097/BRS.0000000000000025	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna retrospektywna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza miała na celu określenie naturalnej historii kolejnych złamań morfometrycznych na poziomach sąsiadujących (jeden poziom powyżej lub poniżej wcześniej znanego złamania) i ryzyka nowych złamań kręgów na poziomach sąsiadujących u kobiet z osteoporozą na podstawie danych z badania FIT
Fratzl P, Roschger P, Fratzl-Zelman N, Paschalis EP, Phipps R, Klaushofer K. Evidence that treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis affects bone mineralization and bone volume. Calcified tissue international 2007; 81(2):73-80. DOI:10.1007/s00223-007-9039-8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania VERT oceniającego ryzedronian względem placebo u kobiet po menopauzie z osteoporozą; celem analizy była ocena wpływu leczenia na mineralizację kości oraz objętość kości beleczkowej; oceniano BMD (Bone Mineral Density) kręgosłupa lędźwiowego metodą DXA, BMDD (Bone Mineralization Density Distribution) za pomocą obrazowania elektronowego (qBEI) na biopsjach z grzebienia biodrowego, objętość kości beleczkowej (BV/TV), wpływ suplementacji wapnia i witaminy D na mineralizację niezależnie od leczenia RIS, zależność między mineralizacją a aktywnością przebudowy kości (MS/BS)
Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: Two years of continuous treatment. Clin Drug Invest 1998; 15(3):235-244	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w populacji kobiet po menopauzie z osteoporozą, w któym wyróżniono 4 grupy interwencji: ALN 10 mg/d, PBO, kalcytriol, ALN + kalcytriol; celem analizy była ocena wpływu leczenia na gęstość mineralną kości (BMD), obrót kostny (biochemiczne markery), homeostazę wapnia, tolerancję leczenia; brak oceny złamań
Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. Osteoporos Int 2012; 23(1):317-326. DOI:10.1007/s00198-011-1780-1	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT typu crossover (próba DAPS), porównujące denosumab z alendronianem: porównanie denosumabu z alendronianem w populacji bez wcześniej stosowanych bisfosfonianów dotyczyło tylko analizy 1 roku badania; ogółem badanie ukierunkowane było na ocenę przestrzegania przez pacjentów przepisanego schematu leczenia ("adherence") i nie zaplanowano osobnej oceny złamań - w ramach wyników oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie 1 roku leczenia odnotowano po 1 złamaniu w obu analizowanych grupach (złamanie kości udowej i kości stopy); publikacja przedstawia wyniki oceny w 1 oraz w 2 roku badania DAPS (wyniki końcowe)
Fu S-H, Yen H-K, Yang R-S, Hung C-C, Lin J-W, Lee M-T, Chen H-M, Wu C-H, Hsu C-C, Li C-Y, Groot OQ, Wang C-Y. Long Dosing Intervals of Parenteral Antiosteoporosis Medications and the Decrease in Societal Fracture Risk: An 11-Year Nationwide Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2025; 100(1):68-79. DOI:10.1016/j.mayocp.2024.05.002	Rodzaj badania - badanie RWE porównujące różne leki (m.in. DEN vs ALN vs RIS), którego głównym celem była ocena związku między różnymi odstępami dawkowania leków przeciwosteoporotycznych a późniejszym ryzykiem złamań u pacjentów, u których niedawno rozpoczęto terapię; ocena ryzyka wystąpienia złamań nie była głównym celem badania, co było wymagane w przypadku badań RWE

Fujieda Y, Horita T, Nishimoto N, Tanimura K, Amasaki Y, Kasahara H, Furukawa S, Takeda T, Fukaya S, Matsui K, Tsutsumi A, Furusaki A, Sagawa A, Katayama K, Takeuchi K, Katsumata K, Kurita T, Shane P, Kato M, Oku K, Yasuda S, Takahata M, Iwasaki N, Atsumi T. Efficacy and safety of sodium RISedronate for glucocorticoid-induced OsTeoporosis with rheumaTOid arthritis (RISOTTO study): A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Mod Rheumatol 2021; 31(3):593-599. DOI:10.1080/14397595.2020.1812835	Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacją RISOTTO, w którym oceniano pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osteoporozą wywołaną stosowaniem glikokorytkosteroidów - w badaniu stosowano niestandardową dawkę ryzedronianu, 75 mg/miesiąc podawaną co miesiąc (co odpowiada dawce 2,5 mg/dzień - zalecana w ChPL dawka wynosi 35 mg/tydzień, co odpowiada dawce 5 mg/dziennie)
Gao S, Zheng G, He Z, Chen L, Yan D, Lai Z, Cai T, Hu S. Hypocalcemia Event Associated with Denosumab: A Real-World Study from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. Ther Innov Regul Sci 2025; 59(1):135-141. DOI:10.1007/s43441-024-00712-8	Nieodpowiednia populacja - badanie miało na celu zidentyfikowanie sygnałów bezpieczeństwa dotyczących hipokalcemii związanej ze stosowaniem denosumabu, poprzez analizę rzeczywistych przypadków zgłoszonych w bazie danych FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); głównymi wskazaniami do stosowania denosumabu były nowotwory (36,9%) i osteoporoza (30,9%)
Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, Gennari L, Gennari C, Nuti R. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. Calcif Tissue Int 2003; 73(2):133-139. DOI:10.1007/s00223-002-1085-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono mężczyzn z osteoporozą, i oceniano głównie wpływ alendronianu na gęstość mineralną kości i nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, Gennari C. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. Osteoporos Int 2002; 13(5):415-421. DOI:10.1007/s001980200048	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, i oceniano głównie wpływ aelndronianu na gęstość mineralną kości i nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Monaco R, Gennari C. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1999; 65(5):359-364. DOI:10.1007/s002239900713	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, i oceniano głównie wpływ alendronianu na gęstość mineralną kości i markery obrotu kostnego, nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Gossiel F, Paggiosi MA, Naylor KE, McCloskey EV, Walsh J, Peel N, Eastell R. The effect of bisphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: The T-score bone marker approach in the TRIO study. Bone 2020; 131:115158. DOI:10.1016/j.bone.2019.115158	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TRIO (NCT00666627), w ramach której oceniano wpływ bisfosfonianów na: obrót kostny i bilans kostny u kobiet po menopauzie z osteoporozą, związek między zmianami w obrocie/bilansie kostnym a zmianami w BMD; wprowadzono nową metodę oceny (T-score bone marker approach) jako narzędzie do oceny efektów terapii antyresorpcyjnej
Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, Yates J, de Papp AE, Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc 2002; 77(10):1044-1052. DOI:10.4065/77.10.1044	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie, z osteoporozą, i oceniano głównie bezpieczeństwo (oraz wpływ na markery obrotu kostnego) stosowania formuły alendronianu podawanego raz na tydzień (70 mg), nie oceniając ryzyka złamań; analiza w podgrupach na podstawie wcześniejszego stosowania bisfosfonianów
Greenspan SL, Beck TJ, Resnick NM, Bhattacharya R, Parker RA. Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2005; 20(9):1525-1532. DOI:10.1359/JBMR.050508	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT; do badania włączano starsze kobiety nie pozostające w domach opieki społecznej, które w ciągu ostatniego roku nie przyjmowały żadnych leków antyosteoporotycznych; w badaniu obecność osteoporozy nie stanowiła kryterium włączenia; wyjściowe charakterystyki włączonej populacji wskazywały na obecność osteopenii (średnie wartości T-score wynosiły od -2,5 do -1,1 w zależności od grupy oraz miejsca pomiaru)
Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, McKeever C, Miller SS, Davidson M, Bolognese MA, Mulloy AL, Heyden N, Wu M, Kaur A, Lombardi A. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137(11):875-883. DOI:10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00008	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT; do badania włączano kobiety po menopauzie i po histerektomii z niską gęstością kości (T-score ≤ -2.0 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa), jednak nie wymagano spełnienia kryteriów osteoporozy; celem badania było porównanie efektów odstawienia terapii antyresorpcyjnej (alendronian, estrogen, lub ich skojarzenie, placebo) u kobiet z niską masą kostną
Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long- term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. J Bone Miner Res 1998; 13(9):1431-1438. DOI:10.1359/jbmr.1998.13.9.1431	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące alendronian z placebo w populacji pacjentek w wieku 65 lat lub więcej, przebywających poza placówkami opieki społecznej - nie wymagano statusu osteoporozy, a selekcja do badania nie była oparta na kryteriach gęstości kości; w badaniu oceniano głównie zmiany w markerach obrotu kości i ich użyteczność w przewidywaniu długoterminowej odpowiedzi na alendronian
Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(19):2525-2533. DOI:10.1001/jama.289.19.2525	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT; do badania włączano starsze kobiety nie pozostające w domach opieki społecznej, które w ciągu ostatniego roku nie przyjmowały żadnych leków antyosteoporotycznych; w badaniu obecność osteoporozy nie stanowiła

	kryterium włączenia; wyjściowe charakterystyki włączonej populacji wskazywały na obecność osteopenii (średnie wartości T-score wynosiły od -2,5 do -1,1 w zależności od grupy oraz miejsca pomiaru)
Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5):2762-2767. DOI:10.1210/jc.2004-1091	Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza do badania RCT, do którego włączano starsze kobiety nie pozostające w domach opieki społecznej, które w ciągu ostatniego roku nie przyjmowały żadnych leków antyosteoporotycznych; w badaniu obecność osteoporozy nie stanowiła kryterium włączenia; wyjściowe charakterystyki włączonej populacji wskazywały na obecność osteopenii (średnie wartości T-score wynosiły od -2,5 do -1,1 w zależności od grupy oraz miejsca pomiaru)
Guadalix S, Martínez-Díaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gómez-Juaristi M, Cobaleda B, González EM, Hawkins F. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. Transpl Int 2011; 24(7):657-665. DOI:10.1111/j.1432-2277.2011.01253.x	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT, oceniające RIS vs PBO u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z osteopenią lub osteoporozą (T-score ≤ -1.0 w odcinku lędźwiowym lub biodrze), 39% miało osteoporozę (T-score ≤ -2.5), reszta osteopenię; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla osób z osteoporozą
Guaraldi G, Orlando G, Madeddu G, Vescini F, Ventura P, Campostrini S, Mura MS, Parise N, Caudarella R, Esposito R. Alendronate reduces bone resorption in HIV-associated osteopenia/osteoporosis. HIV Clin Trials 2004; 5(5):269-277. DOI:10.1310/MD8V-5DLG-EN3T-BRHX	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT, oceniające RIS vs PBO u kobiet i mężczyzn HIV-dodatnich leczonych stabilnie terapią HAART (≥6 miesięcy), z osteopenią lub osteoporozą (T-score ≤ -1.0 w odcinku lędźwiowym lub szyjce kości udowej), nie podano jaki odsetek osób miał osteoporozę; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla osób z osteoporozą
Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, Niedhart C, Hofbauer LC, Schwarz H, Kurth AA, Thomasius F, Schulte M, Intorcia M, Psachoulia E, Schmid T. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. Osteoporos Int 2016; 27(10):2967-2978. DOI:10.1007/s00198-016-3623-6	Brak poszukiwanych punktów końcowych - nieinterwencyjne, retrospektywne badanie RWE GRAND-4 prowadzone na danych z niemieckiej bazy danych IMS® Longitudinal Rx (LRx), w populacji kobiet z osteoporozą, którym po raz pierwszy przepisano leki na osteoporozę: denosumab, BIS doustne (alendronian, ibandronian i ryzedronian), BIS IV (ibandronian i kwas zolendronowy); nie przedstawiono wyników dotyczących oceny złamań; celem badania była ocena długoterminowej wytrwałości w leczeniu różnymi terapiami osteoporozy (bisfosfoniany doustne/dożylne lub denosumab) w dużej, rzeczywistej populacji kobiet w Niemczech oraz identyfikacja czynników związanych z przerwaniem terapii osteoporozy
Haeri NS, Perera S, Greenspan SL. Impact of denosumab on muscle health in older adults in long-term care. Bone 2025; 198:117552. DOI:10.1016/j.bone.2025.117552	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania RCT PROUD (NCT02753283); ocena wpływu denosumabu na zdrowie mięśniowe u starszych dorosłych z osteoporozą mieszkających w domach opieki długoterminowej, analiza czy leczenie osteoporozy może jednocześnie poprawiać wskaźniki sarkopenii
Hans D, McDermott M, Huang S, Kim M, Shevroja E, McClung M. Long-term effect of denosumab on bone microarchitecture as assessed by tissue thickness–adjusted trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: results from FREEDOM and its open-label extension. Osteoporosis Int 2023; 34(6):1075-1084. DOI:10.1007/s00198-023-06708-8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791) i jego fazy wydłużonej FREEDOM LTE (NCT00523341); analiza oceniająca mikroachritekturę kości za pomocą wskaźnika TBSTT (algorytm uwzględniający regionalną grubość tkanek miękkich), w podgrupie pacjentek uczestniczących w podbadaniu FREEDOM DXA, dla których dostępne były skany DXA (absorpcjometria dwuenergetyczna promieni rentgenowskich)
Hans D, Shevroja E, McDermott M, Huang S, Kim M, McClung M. Updated trabecular bone score accounting for the soft tissue thickness (TBSTT) demonstrated significantly improved bone microstructure with denosumab in the FREEDOM TBS post hoc analysis. Osteoporosis international 2022; 33(12):2517-2525. DOI:10.1007/s00198-022-06549-x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791) i jego fazy wydłużonej FREEDOM LTE (NCT00523341); analiza oceniająca mikroachritekturę kości za pomocą wskaźnika TBSTT (algorytm uwzględniający regionalną grubość tkanek miękkich), w podgrupie pacjentek uczestniczących w podbadaniu FREEDOM DXA, dla których dostępne były skany DXA (absorpcjometria dwuenergetyczna promieni rentgenowskich)
Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 74(2):129-135. DOI:10.1007/s00223-003-0042-4	Nieodpowiedni rodzaj badania - łączna analiza danych (pooled data) z 4 badań RCT (VERT-NA, VERT-MN, BMD-NA, BMD-MN); ocena szybkości działania ryzedronianu w redukcji ryzyka złamań pozakręgowych u kobiet z osteoporozą; analiza, czy wcześniejsze złamania kręgów zwiększają ryzyko złamań pozakręgowych
Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett AH Jr, Baylink DJ, Crusan CE, Chines AA. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5):1890-1897. DOI:10.1210/jcem.86.5.7505	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące ryzedronian stosowany razem z hormonalną terapią zastępczą, do samej hormonalnej terapii zastępczej; uwzględniono kobiety po menopauzie i nie wymagano statusu osteoporozy, w związku z czym analizowana populacja obejmowała głównie kobiety z osteopenią (T-score średnio -1,4 do -1,4); 61% kobiet miało T-score w odcinku lędźwiowym < –1.0, a 28% uczestniczek miało złamania kręgów w wywiadzie (tzw.

	złamania osteoporotyczne); nie wyróżniono wyników u pacjentek z osteoporozą
Ho AY, Kung AW. Efficacy and tolerability of alendronate once weekly in Asian postmenopausal osteoporotic women. Ann Pharmacother 2005; 39(9):1428-1433. DOI:10.1345/aph.1E580	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie, z osteoporozą, i oceniano gęstość mineralną kości oraz zmiany markerów obrotu kostnego - w badaniu nie oceniano ryzyka złamań
Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(6):971-976. DOI:10.1359/JBMR.050104	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza prowadzona w populacji badania FIT, w której oceniano wyniki w podgrupach wyróżnionych względem wybranych przedziałów wieku
Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, D'Emden M, Ernst TF, Wenderoth D. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. Climacteric 2005; 8(3):251-262. DOI:10.1080/13697130500118126	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT, oceniające ryzedronian względem placebo, włączano kobiety tuż po menopauzie (6-36 miesięcy po menopauzie), które nie miały osteoporozy wg kryteriów BMD – miały prawidłową lub obniżoną gęstość kości, ale nie spełniały kryteriów osteoporozy; celem było zapobieganie utracie masy kostnej, nie leczenie osteoporozy
Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Välimäki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2003; 19(5):383-394. DOI:10.1185/030079903125002009	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z ryzedronianem i placebo u kobiet po menopauzie, z osteoporozą - w badaniu oceniano głównie zmiany w markerach obrotu kostnego oraz gęstość kości i nie ukierunkowano w żaden sposób analizy na ocenę złamań; w ramach omówienia wyników oceny bezpieczeństwa podano jedynie, że niewielki odsetek pacjentów w każdej z ocenianych grup doświadczył ogólnie klinicznych złamań (6 pacjentów, 2,7% grupy ALN, 6 pacjentów, 2,7% grupy ryzedronianu oraz 2 pacjentów, 1,9% grupy placebo)
Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med 1998; 338(8):485-492. DOI:10.1056/NEJM199802193380801	Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT oceniające alendronian względem placebo oraz leczenie estrogenem-progesteronem; włączano kobiety po menopauzie ≥6 miesięcy (w wieku 49-59 lat), a obecność osteoporozy nie stanowiła kryterium włączenia – większość włączonej populacji nie miała osteoporozy; celem było zapobieganie utracie masy kostnej, nie leczenie osteoporozy, oraz identyfikacja najniższej skutecznej dawki alendronianu do profilaktyki osteoporozy; alendronian stosowano w dawce 2,5 i 5 mg/d, a więc o połowę niższej niż obecnie zalecana w ChPL (10 mg/dzień, co odpowiada 70 mg/tydzień)
Hsu TW, Hsu CN, Wang SW, Huang CC, Li LC. Comparison of the Effects of Denosumab and Alendronate on Cardiovascular and Renal Outcomes in Osteoporotic Patients. J Clin Med 2019; 8(7). DOI:10.3390/jcm8070932	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe z dopasowaniem propensity score (PSM), na podstawie danych z elektronicznej bazy danych medycznych z Tajwanu; oceniające dwie kohorty leczone denosumabem lub alendronianem; celem analizy była ocena bezpieczeństwa koncentrująca się na zdarzeniach sercowo-naczyniowych i nerkowych punktach końcowych; nie oceniano złamań
Huang CC, Hung CC, Chen HM, Lin JW, Fu SH, Wang CY. Real world clinical outcomes when discontinuing denosumab or bisphosphonates in patients with surgically managed osteoporotic vertebral compression fractures: a population-based cohort study. Spine J 2024; 24(12):2366-2376. DOI:10.1016/j.spinee.2024.08.020	Nieodpowiedni komparator - retrospektywne, populacyjne badanie kohortowe na podstawie bazy danych NHIRD na Tajwanie, oceniające pacjentów w wieku ≥50 lat po chirurgicznie leczonym złamaniu osteoporotycznym kręgosłupa, leczonych denosumabem w porównaniu ogółem do bisfosfonianów - nie podano jakie były stosowane, a wyniki prezentowano dla całej grupy bisfosfonianów; w badaniu oceniano wystąpienie kolejnych złamań osteoporotycznych (kręgowych i niekręgowych) oraz ryzyko zgonów w okresie obserwacji (do 3 lat)
Hurwitz KE, Feinstein L, Pritchard DA, Samai P, Yu Y, Kim M, Balasubramanian A, Lin T-C, Bradbury BD, Brookhart MA. Real-World Comparability of Antiresorptive Osteoporosis Treatment Groups Among Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Women Ages 55 and Older in the United States. Clin Epidemiol 2026; 18:1-13. DOI:10.2147/CLEP.S562445	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE prowadzone w populacji kobiet uwzględnionych w bazie danych Optum Clinformatics Data Mart (USA), otrzymujących leczenie przeciwosteoporotyczne (leki antyresorpcyjne, w tym denosumab); badanie miało na celu głównie ocenę możliwości porównania grup kobiet wcześniej leczonych i nie leczonych; badanie zakładało porównanie grup w metodyce "negative control outcomes (NCOs)", czyli w zakresie punktów końcowych, które w założeniu nie mają dodatniej korelacji z ocenianym leczeniem - w badaniu wybrano ogółem 12 NCOs, z których tylko 1 dotyczyło złamań (wczesne złamanie biodra)
Hwang JS, Liou MJ, Ho C, Lin JD, Huang YY, Wang CJ, Tsai KS, Chen JF. The effects of weekly alendronate therapy in Taiwanese males with	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono mężczyzn z osteoporozą, i oceniano gęstość mineralną kości - w badaniu nie oceniano ryzyka złamań

osteoporosis. J Bone Miner Metab 2010; 28(3):328-333. DOI:10.1007/s00774-009-0136-9	
Iizuka T, Matsukawa M. Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic patients. Climacteric 2008; 11(4):287-295. DOI:10.1080/13697130801959590	Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie oceniające japońskie kobiety z osteoporozą otrzymujące alendronian lub ryzedronian; głównym celem badania była ocena zmian w markerach obrotu kostnego u-NTx (marker resorpcji kości) i BAP (marker tworzenia kości) oraz pomiary parametrów laboratoryjnych (PTH, wapń, fosfor, witamina D); badanie nie obejmowało oceny liczby złamań ani ich lokalizacji
Ilomäki J, Wood SJ, Tan GSQ, Kim SJ, Leung MTY, Sing CW, Cheung CL, Lai EC, Hsieh MH, Ma TT, Lau WCY, Wong ICK, Cameron ID, Bell JS. The effectiveness of bisphosphonates vs denosumab in people with dementia or frailty post hip fracture: a multi-database cohort study. Osteoporos Int 2025. DOI:10.1007/s00198-025-07676-x	Nieodpowiednia populacja - porównanie bisfosfonianów z denosumabem w populacji osób z demencją lub zespołem kruchości po złamaniu biodra na podstawie danych populacyjnych z kohort z Australii, Hong Kongu, Tajwanu i UK; w zależności od regionu osteoporozę miało od kilkunastu do kilkudziesięciu procent pacjentów; nie przedstawiono wyników oceny skuteczności leków w populacji osób z osteoporozą - wyniki zaprezentowano oddzielnie dla chorych z demencją oraz zespołem kruchości
Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, Tachibana S, Shibata T. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. PLoS One 2018; 13(3):e0193846. DOI:10.1371/journal.pone.0193846	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT porównujące denosumab z alendronianem, który stosowano w niestandardowej dawce 35 mg/tydzień (zamiast obecnie zalecanej w ChPL dawki 70 mg/tydzień)
Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, Iyoda M, Ryu K, Inaba T, Shibata T. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. J Bone Miner Res 2019; 34(6):1014-1024. DOI:10.1002/jbmr.3676	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT porównujące podskórny denosumab (60 mg co pół roku) z dożylnym alendronianem w dawce 900 µg/4 tygodnie, przez 1 rok w populacji pacjentów z osteoporozą poddawanych zabiegom hemodializy
Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res 2011; 26(8):1829-1835. DOI:10.1002/jbmr.403	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791); analiza wyników w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie stopnia czynności nerek (wyróżniono podgrupy na podstawie wartości eGFR: 15-29, 30-59, 60-89, ≥90 ml/min)
January SE, Fester KA, Escamilla JE, Cano M. Comparative safety and efficacy of bisphosphonates, denosumab, and parathyroid hormone analogs for osteoporosis following lung transplantation. Pharmacotherapy 2025; 45(8):495-503. DOI:10.1002/phar.70040	Nieodpowiedni komparator - retrospektywne badanie prowadzone w jednym ośrodku w USA w populacji dorosłych pacjentów po przeszczepie płuc z rozpoznaną osteoporozą, leczonych z powodu osteoporozy denosumabem, bisfosfonianiami (alendronian, ibandronian, kwas zolendronowy, ryzedronian) lub analogami parathormonu (teryparatyd, abaloparatyd); wyniki przedstawiono ogółem dla grup leków: denosumab, BIS, analogi PTH - z wyjątkiem denosumabu, nie wyróżniono wyników dla pojedynczych leków; głównym punktem końcowych była ocena częstości infekcji podczas stosowania leków przeciw osteoporozie
Kanaji A, Higashi M, Namisato M, Nishio M, Ando K, Yamada H. Effects of risedronate on lumbar bone mineral density, bone resorption, and incidence of vertebral fracture in elderly male patients with leprosy. Lepr Rev 2006; 77(2):147-153	Nieodpowiednia interwencja -badanie RCT, w którym oceniano mężczyzn chorych na trąd z osteoporozą leczonych ryzedronianem w dawce 2,5 mg/d vs placebo; zalecana w ChPL dawka ryzedronianu wynosi 35 mg/tydzień (co odpowiada 5 mg/dziennie), więc w badaniu stosowano za małą dawkę leku
Karzewnik E, Sewerynek E. Effects of hormone replacement therapy alone or in combination with alendronate on bone mineral density of women with osteoporosis. Wpływ hormonalnej terapii zastepczej stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej z alendronianem na gestość mineralna kości u pacjentek z osteoporoza 2005; 4(6):10-16	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w populacji pacjentek z postmenopauzalną osteoporozą, w ramach którego porównywano alendronian z placebo - oceniano głównie gęstość mineralną kości, w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie badania nie odnotowano złamań w żadnej z grup
Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, Goemaere S, Recknor C, Brandi ML, Eastell R, Kopperdahl DL, Engelke K, Fuerst T, Radcliffe HS, Libanati C. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. J Bone Miner Res 2014; 29(1):158-165. DOI:10.1002/jbmr.2024	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791); nieinwazyjna analiza wpływu denosumabu na zmiany wytrzymałości biodra i kręgosłupa związane z leczeniem, za pomocą analizy FEA (finite element analysis) skanów QCT biodra i kręgosłupa; ocena pozytywnego wpływu leczenia na tkankę beleczkową i korową kości
Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, Muñoz Torres M, Wang A, Bone HG. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int 2019; 30(1):71-78. DOI:10.1007/s00198-018-4687-2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791); rozpatrywano, czy u kobiet, u których doszło do złamania podczas leczenia denosumabem, ryzyko kolejnego złamania podczas kontynuacji terapii będzie niższe w porównaniu z kobietami otrzymującymi placebo

Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillestol M, Moffett AH, Borenstein J, Satram-Hoang S, Yang YC, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. Osteoporos Int 2011; 22(6):1725-1735. DOI:10.1007/s00198-010-1378-z	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT typu crossover (próba DAPS), porównujące denosumab z alendronianem: porównanie denosumabu z alendronianem w populacji bez wcześniej stosowanych bisfosfonianów dotyczyło tylko analizy 1 roku badania; ogółem badanie ukierunkowane było na ocenę przestrzegania przez pacjentów przepisanego schematu leczenia ("adherence") i nie zaplanowano osobnej oceny złamań - w ramach wyników oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie 1 roku leczenia odnotowano po 1 złamaniu w obu analizowanych grupach (złamanie kości udowej i kości stopy); publikacja przedstawia wstępne wyniki badania DAPS
Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res 2010; 25(1):72-81.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające kontynuację alendronianu względem denosumabu u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (T-score BMD ≤ −2.0 i ≥ −4.0 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze), leczonych wcześniej alendronianem (skutecznie - wykluczono pacjentki z nietolerancją lub nieskutecznością takiego leczenia) przez ≥6 miesięcy (mediana: 36 miesięcy); oceniano głównie zmiany BMD i biochemicznych markerów obrotu kostnego; celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przejścia z alendronianu na denosumab u kobiet po menopauzie z niską masą kostną i sprawdzenie czy denosumab zapewnia większy przyrost masy kostnej i silniejsze zahamowanie resorpcji kości niż kontynuacja alendronianu; autorzy podali, że ocena złamań nie została zaplanowana jako punkt końcowy skuteczności, i badanie nie było projektowane by oceniać ryzyko złamań - ogółem, kliniczne złamania raportowano jako zdarzenia niepożądane, i takie zdarzenia obserwowano u 8 chorych z grupy DEN oraz u 4 z grupy ALN w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia
Khalid SI, Wang R, Abou-Mrad T, Massaad E, Arena JD, Ghenbot Y, Golubovsky JL, Ozturk AK, Shin JH. Association of Osteoporosis and Bone-Strengthening Medications with Postoperative Outcomes Following Transforaminal Lumbar Interbody Fusion. World Neurosurg 2025; 204:124553. DOI:10.1016/j.wneu.2025.124553	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe na podstawie bazy danych MARINER (USA), którego celem była ocena wpływu osteoporozy i konkretnych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy na częstość występowania powikłań pooperacyjnych i dodatkowych operacji kręgosłupa po operacji krótkiego odcinka transforaminalnej lędźwiowej stabilizacji międzytrzonowej; w badaniu porównywano ryzyko komplikacji po operacji i ryzyko kolejnych operacji u pacjentów z osteoporozą i bez osteoporozy; nie przedstawiono oceny złamań; podano, że mimo iż nie wykazano istotnego statystycznie wpływu leków przeciwosteoporotycznych (w tym denosumabu), to ich stosowanie wiązało się z niewielką zmianą ryzyka kolejnej operacji kręgosłupa; nie przedstawiono wyników oceny skuteczności terapii denosumabu
Khanizadeh F, Rahmani A, Asadollahi K, Ahmadi MRH. Combination therapy of curcumin and alendronate modulates bone turnover markers and enhances bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Endocrinol Metab 2018; 62(4):438-445. DOI:10.20945/2359-3997000000060	Nieprawidłowa interwencja - w badaniu RCT u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą oceniano 3 grupy terapii: alendronian 5 mg/d + Ca, grupa kontrolna (Ca), kurkumina 110 mg/d + alendronian 5 mg/d + Ca; zalecaną w ChPL dawką alendronianu jest 70 mg/w (co odpowiada dawce 10 mg/d), a w badaniu stosowano mniejszą dawkę niż zalecana; głównym celem badania była ocena wpływu połączenia kurkuminy z alendronianem na BMD i markery obrotu kostnego; nie oceniano ryzyka ani liczby złamań
Kim M, Lin TC, Arora T, Zhao H, Balasubramanian A, Stad RK, O'Kelly J, Spangler L, Bradbury BD, Curtis JR. Comparability of Osteoporosis Treatment Groups Among Female Medicare Beneficiaries in the United States. J Bone Miner Res 2023; 38(6):829-840. DOI:10.1002/jbmr.4817	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE prowadzone w populacji kobiet uczestniczących w programie Medicare w Stanach Zjednoczonych, otrzymujących leczenie przeciwosteoporotyczne; badanie miało na celu głównie ocenę możliwości porównania grup kobiet otrzymujących leczenie o różnym schemacie działania, w tym denosumab; badanie zakładało porównanie grup w metodyce "negative control outcomes (NCOs)", czyli w zakresie punktów końcowych, które w założeniu nie mają dodatniej korelacji z ocenianym leczeniem - w badaniu wybrano 3 NCOs związane ze złamaniami i 4 nie związane ze złamaniami; oceniano ryzyko wystąpienia złamań biodra, kręgów oraz pozostałych złamań, po 3 miesiącach terapii, kiedy terapeutyczne efekty leczenia jeszcze nie powinny się ujawnić
Kim S-K, Kim J-W, Lee H, Park S-H, Choe J-Y, Kim B. The comparable efficacy of denosumab on bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with postmenopausal osteoporosis: A retrospective case-control	Nieodpowiedni komparator - retrospektywne badanie typu case-control prowadzone w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i rozpoznaniem RZS oraz bez RZS, leczonych denosumabem przez 2 lata; populacje podzielono na podgrupy wg wcześniejszego

study. Medicine 2023; 102(26):E34219. DOI:10.1097/MD.0000000000034219	leczenia: BIS vs SERM; celem badania było porównanie skuteczności denosumabu w poprawie BMD u pacjentek z RZS i bez, oraz ocena czy wcześniejsze leczenie BIS lub SERM wpływa na efekt terapii denosumabem; w badaniu nie raportowano nowych złamań, ani ryzyka złamań; nie przeprowadzono również porównania terapii denosumabem vs inny lek
Ko Y, Song BG, Shin H, Park Y, Park J, Park MK, Lee YB, Yu SJ, Sinn DH, Kim YJ, Yoon JH, Park SS, Hur MH, Lee JH. Comparison of bone mineral density changes between denosumab and bisphosphonates in tenofovir-exposed chronic hepatitis B patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2025; 36(8):1391-1403. DOI:10.1007/s00198-025-07602-1	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe (analiza 2 ośrodków z Korei) oceniające kobiety i mężczyzn z osteoporozą i przewlekłym WZW B (leczonych z tego powodu tenofovirem przez >1 rok), którzy byli leczeni lekami antyosteoporotycznymi z powodu nowo rozpoznanej osteoporozy: denosumabem lub bisfosfonianami (alendronian, zoledronian); złamania oceniano tylko dla porównania denosumabu vs ogółem bisfosfoniany; nie przedstawiono wyników oceny złamań dla porównania denosumab vs alendronian
Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. Calcif Tissue Int 2000; 67(4):286-290. DOI:10.1007/s0022330001142	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa, i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Lam PY, Cheung PWH, Lau ST, Cheung JPY. Quality of life of postmenopausal women with teriparatide, denosumab and alendronate: One-year prospective study with a propensity score-matched comparison. J Orthop Traum Rehabil 2023; 30(1). DOI:10.1177/22104917221136282	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie prospektywne z 3 dopasowanymi kohortami (denosumab, teryparatyd, alendronian), w ramach którego oceniano jakość życia postmenopauzalnych pacjentek z osteoporozą; w badaniu nie oceniano ryzyka złamań, ogółem oceniane grupy były mało liczne: 5 osób w grupie denosumabu oraz 6 osób w grupie alendronianu
Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Mirza F, Siddhanti S, Orwoll E. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(4):1335-1342. DOI:10.1210/jc.2014-4079	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wydłużona, otwarta faza badania ADAMO (NCT00980174), w której wszyscy chorzy z obu grup (DEN i PBO) otrzymywali DEN w 12 i 18 mies., w badaniu nie było już grupy kontrolnej
Lau EM, Woo J, Chan YH, Griffith J. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. Bone 2000; 27(5):677-680. DOI:10.1016/s8756-3282(00)00378-1	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości i nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamania
Lau TC, Chang DG, Chen CH, Huang S, Lau EMC, Law SW, Lee YK, Tolman C, Canals L, Yeo SH, Yu J, Ebeling PR. Real-world persistence and compliance of denosumab versus alendronate among postmenopausal women with osteoporosis in Asia-Pacific. J Bone Miner Metab 2025. DOI:10.1007/s00774-025-01663-2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie kohortowe oceniające utrzymanie ciągłości leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich (persistence and compliance) w populacji kobiet po menopauzie z osteoporozą z regionu Azji i Pacyfiku które były leczone denosumabem lub alendronianem w latach 2019-2023; oceniano również AEs oraz zmiany BMD; nie zaplanowano oceny złamań, ani nie zaprezentowano takich wyników
Lesnyak O, Gladkova E, Aleksandrov N, Belaya Z, Belova K, Bezlyudnaya N, Dobrovolskaya O, Dreval A, Ershova O, Grebennikova T, Kryukova I, Mazurenko S, Priymak D, Rozhinskaya L, Samigullina R, Solodovnikov A, Toroptsova N. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice. Arch Osteoporosis 2020; 15(1). DOI:10.1007/s11657-020-00851-z	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych z 7 rosyjskich ośrodków specjalizujących się wleczeniu osteoporozy, którego celem była analiza specyfiki farmakoterapii i wyników leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem złamania; do badania włączano dane od osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań (≥1 złamanie biodra lub ≥2 złamania kręgów/innych kości); pacjenci leczeni różnymi schematami farmakoterapii osteoporozy – głównie bisfosfoniany (doustne i dożylne), denosumab, teriparatyd; porównano m.in. pacjentów rozpoczynających terapię od silniejszych leków (zoledronian, denosumab, teriparatyd) z tymi, którzy zaczynali od doustnych bisfosfonianów; włączono 812 pacjentów (głównie kobiety po menopauzie) - 358 (44,1%) otrzymywała leki w leczeniu osteoporozy, w tym 201 denosumab; oceniano występowanie nowych złamań (kręgowych i pozakręgowych, w tym biodra) w trakcie obserwacji i dodatkowo zmiany BMD (T-score), jednak brak jest wyników oceny złamań dla porównania efektów leczenia denosumabem vs komparatory
Leung JY, Ho AY, Ip TP, Lee G, Kung AW. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające ryzendronian w porównaniu do placebo u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną, którego głównym celem była ocena zmian

osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. Bone 2005; 36(2):358-364. DOI:10.1016/j.bone.2004.10.014	gęstości mineralnej kości oraz zmiana markerów obrotu kości; w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że nie odnotowano objawowych złamań w trakcie badania w żadnej z rozpatrywanych grup
Levis S, Quandt SA, Thompson D, Scott J, Schneider DL, Ross PD, Black D, Suryawanshi S, Hochberg M, Yates J. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. J Am Geriatr Soc 2002; 50(3):409-415. DOI:10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FIT, w ramach której w populacji pacjentek z osteoporozą rozpatrywano punkty końcowe dotyczące ryzyka wystąpienia wielokrotnych złamań - tego typu złamań nie uwzględniono jako punkty końcowe analizowane w prowadzonym porównaniu pośrednim
Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. J Bone Miner Res 2007; 22(12):1832-1841. DOI:10.1359/jbmr.070809	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (NCT00043186); w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,8 do -4,0 w pomiarze kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, lub w pomiarze głowy kości udowej/biodra -1,8 do -3,5
Li JW, Lei XD, Dai B. Severe cutaneous adverse reactions to anti-osteoporosis drugs: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database and a review of published cases. Front Pharmacol 2025; 16:1707885. DOI:10.3389/fphar.2025.1707885	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie w warunkach rzeczywistych w ramach nadzoru farmaceutycznego (pharmacovigilance) z wykorzystaniem bazy danych systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), którego celem kompleksowa ocena leków będących przyczyna występowania ocena ciężkich reakcji skórnych (SCARs); na podstawie analizy zgłoszeń dotyczących SCARs sporządzono listę leków o potencjalnie poważnej toksyczności skórnej oraz przeprowadzono analizę dysproporcjonalności dla wszystkich leków; w badaniu nie oceniano skuteczności poszczególnych leków, ani nie analizowano ich wpływu na występowanie złamań
Li S, Hu S, Zheng X, Ku X, Zou J, Wang L, Nie G, Liu Y, Tian C, Ran J, Yang X, Yan M, Yin Y, Liu Y, Wan J, Peng W. Denosumab for Primary Osteoporosis and Its Impact on Sarcopenia in the Chinese Population: Insights from Clinical Evidence and RANKL Pathway Mendelian Randomization. Clin Interv Aging 2025; 20:2065-2077. DOI:10.2147/CIA.S547803	Brak poszukiwanych punktów końcowych - celem tego badania RCT (NCT06154707) jest ocena skuteczności denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy, a także jego potencjalnego wpływu na parametry związane z mięśniami w populacji chińskiej; oceniano zmiany wartości markerów obrotu kostnego (BTM), czynności mięśniowej, punktów PROs, gęstości kości; nie oceniano wpływu leczenia na ryzyko złamań; ponadto w badaniu stosowano chiński lek biopodobny do denosumabu (Mailsu®, Mabwell Bioscience)
Li Y, Zhang Z, Deng X, Chen L. Efficacy and safety of risedronate sodium in treatment of postmenopausal osteoporosis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2005; 25(5):527-529. DOI:10.1007/BF02896007	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające ryzendronian w porównaniu do placebo u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną, którego głównym celem była ocena zmian gęstości mineralnej kości oraz zmiana markerów obrotu kości; w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że nie odnotowana objawowych złamań w trakcie badania w żadnej z rozpatrywanych grup
Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CL, Melton ME, Byrnes CA. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(9):3076-3081. DOI:10.1210/jcem.84.9.5989	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian stosowany razem z hormonalną terapią zastępczą w porównaniu do samej hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek po menopauzie, z osteoporozą; oceniano głównie zmiany gęstości kości i nie zaplanowano oceny ryzyka wystąpienia złamań w ramach analizy skuteczności klinicznej; w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie leczenia nie odnotowano przypadków objawowych złamań kręgów, oraz złamań biodra
Liu FC, Luk KC, Chen YC. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. Osteoporos Int 2023; 34(10):1729-1737. DOI:10.1007/s00198-023-06818-3	Nieodpowiedni komparator - badanie retrospektywne, w ramach którego oceniano ryzyko wystąpienia osteonekrozy żuchwy u osteoporotycznych pacjentów leczonych denosumabem lub ogólnie bisfosfonianami; nie podano informacji o rodzaju stosowanych BIS (doustne, dożylne), ani informacji o konkretnych lekach
Lyu H, Zhao S, Li J, Li X, Wang Y, Xie D, Zeng C, Lei G, Wei J, Li H. Denosumab and Risk of Community-acquired Pneumonia: A Population-based Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(8):e3366-e3373. DOI:10.1210/clinem/dgac262	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE porównujące bezpieczeństwo stosowania alendronianu oraz denosumabu w populacji pacjentów z osteoporozą starszych niż 45 lat; raportowano jedynie wynik dla oceny ryzyka wystąpienia zapalenia płuc (ocenę prowadzono w kohortach dopasowanych przy pomocy metody propensity score matching)
Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A, Morimoto T, Corners J, Nakao K. Clinical significance of risedronate for osteoporosis in the initial treatment of male patients with Graves' disease. J Bone Miner Metab 2006; 24(2):105-113. DOI:10.1007/s00774-005-0655-y	Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające wpływ stosowania ryzedronianu na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego u japońskich pacjentów płci męskiej z chorobą Gravesa (nadczynność tarczycy) i osteopenią/osteoporozą (T-score poniżej –1 SD w przynajmniej jednej lokalizacji: kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, kość promieniowa), otrzymujących leki przeciwtarczycowe

	(metimazol); oceniani pacjenci nie musieli mieć stwierdzonej osteoporozy; wyniki przedstawiono łącznie w całej populacji
Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Efficacy of risedronate in Japanese male patients with primary osteoporosis. Internal medicine (Tokyo, Japan) 2008; 47(8):717-723. DOI:10.2169/internalmedicine.47.0591	Nieodpowiedni rodzaj badania - próba kliniczna bez randomizacji, w ramach której porównano leczenie mężczyzn z osteoporozą ryzedronianem z brakiem takiego leczenia
Marocco C, Zimatore G, Mocini E, Fornari R, Iolascon G, Gallotta MC, Bimonte VM, Baldari C, Lenzi A, Migliaccio S. Efficacy of Denosumab Therapy Following Treatment with Bisphosphonates in Women with Osteoporosis: A Cohort Study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(4). DOI:10.3390/ijerph18041728	Nieodpowiednia populacja - ocena zastosowania denosumabu po wcześniejszym leczeniu głównie bisfosfonianami, u pacjentek z osteoporozą postmenopauzalną (nie prowadzono bezpośredniego porównania denosumabu z alendronianem lub ryzedronianem); ocena skuteczności denosumabu w zwiększaniu BMD i wpływie na markery kostne, ocena wpływu wcześniejszego leczenia bisfosfonianami na efektywność denosumabu oraz adherencji do leczenia w warunkach codziennej praktyki klinicznej
Martín-Merino E, Petersen I, Hawley S, Álvarez-Gutierrez A, Khalid S, Llorente-Garcia A, Delmestri A, Javaid MK, Van Staa TP, Judge A, Cooper C, Prieto-Alhambra D. Risk of venous thromboembolism among users of different anti-osteoporosis drugs: a population-based cohort analysis including over 200,000 participants from Spain and the UK. Osteoporos Int 2018; 29(2):467-478. DOI:10.1007/s00198-017-4308-5	Nieodpowiednia populacja - badanie kohortowe obejmujące pacjentów wybranych z dużych baz danych przepisywanych leków w UK i Hiszpanii - pacjentów wybrano na podstawie nowo przepisanego leczenia przeciwosteoporotycznego lub wydania jednego z leków przeciwosteoporotycznych, a nie określonych parametrów określających osteoporozę, więc wybrana populacja mogła obejmować osoby zarówno z osteoporozą, jak i bez tego schorzenia; oceniano ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylnej przy zastosowaniu różnych leków przeciwosteoporotycznych (alendronian, inne bisfosfoniany [np. ryzedronian, ibandronian, etidronian], ranelinian strontu, denosumab, teryparatyd)
Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. Clin Interv Aging 2009; 4:445-449. DOI:10.2147/cia.s8200	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT HIP prowadzone w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, oceniające dwie dawki RIS 2,5 i 5,0 mg/d vs placebo; wyniki przedstawiono łącznie dla obu dawek ryzedronianu, w tym jednej za małej (zalecana w ChPL dawka to 35 mg/w, co odpowiada 5 mg/d)
Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, Kawakami K. Cardiovascular Safety and Fracture Prevention Effectiveness of Denosumab Versus Oral Bisphosphonates in Patients Receiving Dialysis : A Target Trial Emulation. Ann Intern Med 2025; 178(2):167-176. DOI:10.7326/ANNALS-24-03237	Nieodpowiedni komparator - publikacja przedstawia wyniki emulacji (ang. target trial emulation) badania klinicznego z randomizacją, na podstawie danych z badań obserwacyjnych; celem było porównanie denosumabu ogólnie z bisfosfonianami doustnymi (alendronian n=244, ryzedronian n=20, ibandronian n=46, minodronian n=64) w populacji chorych z osteoporozą i koniecznością prowadzenia dializ; wyniki porównania przedstawiono dla denosumabu vs ogółem doustne bisfosfoniany, w skład tej grupy wchodziły leki nie stanowiące komparatora (ibandronian, minodronian)
Mazza O, Abu-Leil M, Cohen I, Weiss CS, Haim A. Effect of the COVID-19 Pandemic on Treatment Strategies for Secondary Prevention of Hip Fragility Fractures. Isr Med Assoc J 2026; 28:9-13	Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało wpływ pandemii COVID-19 na czas do rozpoczęcia leczenia prewencyjnego kolejnych złamań, po wystąpieniu u pacjenta osteoporotycznego złamania szyjki kości udowej - w badaniu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych interwencji stosowanych w prewencji kolejnych złamań, a uwzględniani pacjenci mogli otrzymać dowolne leczenie służące prewencji kolejnych złamań
McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. J Bone Miner Res 2012; 27(7):1480-1486. DOI:10.1002/jbmr.1606	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której modelowano 10-letnie ryzyko wystąpienia złamań przy wykorzystaniu komercyjnego algorytmu FRAX
McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el-H, Reda C, Yates AJ, Ravn P. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med 1998; 128(4):253-261. DOI:10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00001	Nieodpowiednia populacja - badanie z randomizacją, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo alendronianu (różne dawki) względem placebo, w populacji kobiet bez osteoporozy, 6–36 miesięcy po menopauzie, z niską gęstością kości (gęstość mineralna kości nie była niższa niż 2 SD poniżej szczytowej wartości)
McClung MR, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoeck HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2012; 27(1):211-218. DOI:10.1002/jbmr.536	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania FREEDOM (NCT00089791), w którym prezentowano wyniki w różnych podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentek - dane dla poszczególnych podgrup pacjentek nie były uwzględniane w prowadzonym porównaniu pośrednim

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344(5):333-340. DOI:10.1056/NEJM200102013440503	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT HIP prowadzone w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, oceniające dwie dawki RIS 2,5 i 5,0 mg/d vs placebo; wyniki przedstawiono łącznie dla obu dawek ryzedronianu, w tym jednej za małej (zalecana w ChPL dawka to 35 mg/w, co odpowiada 5 mg/d)
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; 370(5):412-420. DOI:10.1056/NEJMoa1305224	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT ukierunkowane na ocenę romosozumabu u kobiet po menopauzie, z niską gęstością kości - nie definiowano włączonej populacji jako pacjentek z osteoporozą, a średnia wartość wskaźnika T-score wynosiła od -2,33 do -2,08; w badaniu obecne było ramię alendronianu oraz ramię placebo, ale placebo nie było dopasowane do alendronianu (podanie podskórne), a całe badanie nie miało na celu porównania alendronianu z placebo
McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354(8):821-831. DOI:10.1056/NEJMoa044459	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (NCT00043186); w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,8 do -4,0 w pomiarze kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, lub w pomiarze głowy kości udowej/biodra -1,8 do -3,5
McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporos Int 2013; 24(1):227-235. DOI:10.1007/s00198-012-2052-4	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentowała wyniki dodatkowej, długoterminowej obserwacji pacjentów otrzymujących denosumab, w ramach której obecna na wcześniejszym etapie grupa placebo nie była już kontynuowana (wszyscy chorzy otrzymali denosumab) - dane odnośnie złamań przedstawiono dla całego okresu obserwacji, bez porównania względem grupy placebo; dodatkowa analiza do badania RCT (NCT00043186), w którym uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości
McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, Hans D, Wang A, Zapalowski C, Libanati C. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2017; 28(10):2967-2973. DOI:10.1007/s00198-017-4140-y	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza post-hoc do badania FREEDOM (NCT00089791), analiza wpływu denosumabu na wskaźnik gęstości kości beleczkowej (TBS), oceniający jakość kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA), oraz związek między TBS a gęstością mineralną kości (BMD)
McGrath LJ, Spangler L, Curtis JR, Ehrenstein V, Sørensen HT, Saul B, Levintow SN, Reams D, Bradbury BD, Brookhart MA. Using negative control outcomes to assess the comparability of treatment groups among women with osteoporosis in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2020; 29(8):854-863. DOI:10.1002/pds.5037	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie retrospektywne kohortowe z wykorzystaniem danych z amerykańskich baz roszczeń ubezpieczeniowych (MarketScan), mające na celu głównie identyfikację potencjalnych czynników mogących wpływać na możliwość porównywania kohort pacjentów z osteoporozą otrzymujących różne leczenie; w ramach badania nie podano informacji o ryzyku złamania w przypadku ocenianych porównań; zaproponowano tzw. "negative control outcomes" jako narzędzia do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych
Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, Pavo I. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006; 91(3):870-877.	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające kontynuację alendronianu względem raloksyfenu i placebo u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (T-score < −2.5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub bliższym udzie), leczonych wcześniej alendronianem przez średnio 43 miesiące; oceniano głównie zmiany BMD i biochemicznych markerów obrotu kostnego w kontekście strategii leczenia osteoporozy po zakończeniu terapii alendronianem; celem analizy była ocena wpływu przejścia z długoterminowego leczenia alendronianem na raloksyfen w porównaniu z kontynuacją alendronianu lub całkowitym przerwaniem leczenia antyresorpcyjnego
Mikula AL, Lakomkin N, Hamouda AM, Everson MC, Pennington Z, Kumar R, Pinter ZW, Martini ML, Bydon M, Kennel KA, Baffour F, Nassr A, Freedman B, Sebastian AS, Abode-Iyamah K, Anderson PA, Fogelson JL, Elder BD. Change in spinal bone mineral density as estimated by Hounsfield units following osteoporosis treatment with romosozumab, teriparatide, denosumab, and alendronate: an analysis of 318 patients. J Neurosurg Spine 2024; 41(3):309-315. DOI:10.3171/2024.4.SPINE2424	Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie obserwacyjne, w ramach którego porównano leczenie lekami stosowanymi w terapii osteoporozy (denosumab, alendronian, romosozumab oraz teryparatyd), w zakresie wpływu na zmiany gęstości kości u pacjentów z zabiegami chirurgicznymi kręgosłupa (wykluczono osoby z implantami lub cementowaniem kręgów L1–L4) - nie wymagano, by oceniani pacjenci mieli diagnozę osteoporozy; wyjściowe charakterystyki włączonej populacji wskazują na obecność osteopenii i osteoporozy (wartości T-score z densytometrii DXA poniżej i powyżej -2.5), jednak nie wyróżniono wyników bezpośrednio dla osób z osteoporozą

Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008; 43(2):222-229. DOI:10.1016/j.bone.2008.04.007	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (NCT00043186); w badaniu uwzględniono kobiety po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, ale nie spełniały one kryteriów osteoporozy - uwzględniono pacjentki z T-score -1,8 do -4,0 w pomiarze kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, lub w pomiarze głowy kości udowej/biodra -1,8 do -3,5
Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, Wang C, Huang S, Chines A, Lems W, Brown JP. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2020; 31(1):181-191. DOI:10.1007/s00198-019-05233-x	Nieodpowiednio rodzaj badania - analiza na połączonych danych (pooled analysis) na poziomie indywidualnych pacjentów, obejmująca dane z czterech randomizowanych badań klinicznych, mająca na celu porównanie terapii denosumabem vs kontynuacja leczenia bisfosfonianami (alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian) u pacjentek po menopauzie z osteoporozą, wcześniej leczonych doustnymi bisfosfonianami; w analizie zbiorczej bisfosfoniany traktowano jako jedną grupę, bez przedstawienia porównań pomiędzy poszczególnymi lekami
Miller PD, Woodson G, Licata AA, Ettinger MP, Mako B, Smith ME, Wang L, Yates SJ, Melton ME, Palmisano JJ. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. Clin Ther 2000; 22(12):1433-1442. DOI:10.1016/s0149-2918(00)83042-8	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano porównanie alendronianu z placebo w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które przerwały wcześniejsze leczenie alendronianem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych; głównym punktem końcowym badania było przerwanie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych z powodu żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, oceniano również ogólnie bezpieczeństwo terapii, a także markery obrotu kości
Min YK, Lee DY, Choi SJ, Kim JH, Choi D, Yoon BK. Effects of adding alendronate to ongoing hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Menopause 2013; 20(7):761-766. DOI:10.1097/GME.0b013e31827b24af	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT prowadzone w populacji koreańskich pacjentek po menopauzie, z niską gęstością mineralną kości (BMD), włączano pacjentki z BMD < −2 SD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze, czyli z osteopenią lub osteoporozą; ocena dodania alendronianu do hormonalnej terapii zastępczej
Miyoshi A, Kameda H, Nagai S, Nakamura A, Miya A, Takase T, Atsumi T, Miyoshi H. Beneficial effects of switching to denosumab from bisphosphonates or selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with type 2 diabetes and osteopenia/osteoporosis. J Diabetes Investig 2021; 12(7):1293-1300. DOI:10.1111/jdi.13458	Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w ramach którego oceniano populację pacjentek z cukrzycą typu 2 powikłaną osteopenią/osteoporozą, które otrzymywały leczenie bisfosfonianami i zmieniały je na denosumab
Mok CC, Ho LY, Leung SMT, Cheung HN, Chen SPL, Ma KM. Denosumab versus alendronate in long-term glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial. Bone 2021; 146:115902. DOI:10.1016/j.bone.2021.115902	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące leczenie denosumabem vs alendronianem u pacjentów z osteoporozą lub osteopenią wywołaną glikokortykosteroidami; ocena złamań nie stanowiła punktu analizy skuteczności, raportowano jedynie złamania w kontekście oceny bezpieczeństwa (w całej analizowanej populacji, która obejmowała również chorych z T-score >-2,5); podano jedynie, że pogorszenie lub nowe przypadki złamań kompresyjnych kręgów odnotowano u 2 pacjentów w każdej grupie
Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2002; 13(8):644-649. DOI:10.1007/s001980200087	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono mężczyzn i kobiety z osteoporozą związaną z talasemią, leczonych alendronianem lub klodronianem (w porównaniu do placebo) oraz HRT i standardowym leczeniem talasemii (transfuzje, chelatacja żelaza) i oceniano głównie zmiany w gęstości mineralnej kości oraz markery obrotu kostnego; w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie leczenia nie odnotowano żadnych atypowych złamań kości udowej
Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2012; 23(3):1131-1140. DOI:10.1007/s00198-011-1786-8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące 3 różne dawki denosumabu (w tym zalecaną obecnie 60 mg) z PBO, które miało na celu ocenę wpływu denosumabu na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego; ocena złamań nie była przedmiotem badania i nie została dokładnie opisana
Nakamura Y, Suzuki T, Kato H. Denosumab significantly improves bone mineral density with or without bisphosphonate pre-treatment in osteoporosis with rheumatoid arthritis : Denosumab improves bone mineral density in osteoporosis with rheumatoid arthritis. Arch Osteoporos 2017; 12(1):80. DOI:10.1007/s11657-017-0371-y	Nieodpowiedni komparator - retrospektywne badanie, w ramach którego pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osteoporozą podzielono na 2 grupy: otrzymującą wcześniej leczenie bisfosfonianami (≥5 lat) oraz nie otrzymującą takiego leczenia, następnie obie grupy otrzymały denosumab i analizowano porównanie denosumab u pacjentek wcześniej nieleczonych vs pacjentki otrzymujące wcześniej leczenie bisfosfonianami
Nakura N, Hirakawa K, Takayanagi S, Mihara M. Denosumab prevented periprosthetic bone resorption better than risedronate after total hip	Nieodpowiedni komparator - badanie RCT porównujące denosumab 60 mg sc co 6 miesięcy z ryzedronianem 17,5 mg/tydz. (RIS stosowano w połowie obecnie zalecanej w ChPL dawki w leczeniu

arthroplasty. J Bone Miner Metab 2023; 41(2):239-247. DOI:10.1007/s00774-023-01405-2 — osteoporozy); badanie miało na celu ocenę wpływu leczenia na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego u pacjentów po całkowitej artroplastyce biodra

Napoli N, Pannacciulli N, Vittinghoff E, Crittenden D, Yun J, Wang A, Wagman R, Schwartz AV. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. Diabetes Metab Res Rev 2018; 34(4):e2991. DOI:10.1002/dmrr.2991 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano wpływ denosumabu na poziomy glukozy na cczo w podgrupie chorych z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym

Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. Osteoporos Int 2016; 27(1):21-31. DOI:10.1007/s00198-015-3145-7 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TRIO (NCT00666627), w ramach której oceniano odpowiedź na leczenie według różnych wskaźników opartych na markerach obrotu kostnego (LSC, Least Significant Change oraz RI, Reference Interval), a także związek uzyskiwanej odpowiedzi z gęstością mineralną kości

Negredo E, Martínez-López E, Paredes R, Rosales J, Pérez-Alvarez N, Holgado S, Gel S, del Rio L, Tena X, Rey-Joly C, Clotet B. Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. AIDS 2005; 19(3):343-345 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT opublikowane w postaci listu do redakcji, w ramach którego porównano terapię alendronianem ze standardowym leczeniem u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV z osteoporozą; oceniano głównie gęstość mineralną kości i nie prowadzono oceny ryzyka złamań

Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. Bone 1999; 25(5):613-619. DOI:10.1016/s8756-3282(99)00202-1 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza związku między liczbą wcześniejszych złamań kręgów (wpływ liczby i umiejscowienia złamań kręgosłupa), a ryzykiem nowych złamań oraz analiza, czy na związek ten wpływa lokalizacja złamań w kręgosłupie na podstawie danych z badania FIT

Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ, Cummings SR. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 2000; 160(1):77-85. DOI:10.1001/archinte.160.1.77 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - wtórna analiza danych z badania z randomizacją FIT (Fracture Intervention Trial), oceniającego wpływ alendronianu w porównaniu do placebo na ryzyko złamań u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości (BMD), z lub bez złamań kręgów; analiza wpływu terapii alendronianem na liczbę dni ograniczonej aktywności oraz dni niezdolności do poruszania się spowodowanych bólem pleców u kobiet po menopauzie z istniejącymi złamaniami kręgów na podstawie danych z badania FIT

Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. JBMR Plus 2018; 2(5):289-294. DOI:10.1002/jbm4.10054 — Nieodpowiednia populacja - badanie z randomizacją mające na celu ocenę porównanie skuteczności denosumabu oraz alendronianu u pacjentów otrzymujących wcześniej teryparatyd; w badaniu uwzględniono pacjentów definiowanych jako osoby o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamań, ale nie wymagano diagnozy osteoporozy

Okubo N, Matsui S, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Osakabe T, Watanabe K, Takami H, Shiraki M, Nakamura T. Relationship Between Bone Mineral Density and Risk of Vertebral Fractures with Denosumab Treatment in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2020; 107(6):559-566. DOI:10.1007/s00223-020-00750-y — Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania DIRECT, w ramach której oceniano związek pomiędzy gęstością mineralną kości a ryzykiem wystąpienia złamań kręgów u japońskich pacjentów z osteoporozą

Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. Osteoporos Int 2014; 25(12):2729-2741. DOI:10.1007/s00198-014-2817-z — Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie z randomizacją TRIO, w ramach którego porównywano alendronian, ryzedronian oraz ibandronian głównie w zakresie wpływu tych terapii na poprawę gęstości mineralnej kości; nie rozpatrywano ryzyka wystąpienia złamań w ramach skuteczności klinicznej, natomiast w ramach opisu bezpieczeństwa podano, że w trakcie badania odnotowano cztery złamania (nie podano w jakich grupach)

Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, Gallagher JC, Feldman RG, Kendler DL, Wang A, Wagman RB, Adami S. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2015; 18(6):805-812. DOI:10.3109/13697137.2015.1045484 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania FREEDOM (NCT00089791), w którym prezentowano wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszej historii złamań - dane dla takiej podgrupy pacjentek nie były uwzględniane w prowadzonym porównaniu pośrednim

Palomba S, Orio F Jr, Colao A, di Carlo C, Sena T, Lombardi G, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4):1502-1508. DOI:10.1210/jcem.87.4.8323 — Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego u kobiet z osteoporozą po menopauzie (menopauza chirurgiczna) porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości, markerów obrotu kostnego oraz bezpieczeństwa; autorzy podali, że w ramach badania nie odnotowano żadnych przypadków złamań

Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res 2012; 27(3):694-701. DOI:10.1002/jbmr.1479	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); wyniki z okresu pierwszych 2 lat fazy wydłużonej
Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int 2015; 26(12):2773-2783. DOI:10.1007/s00198-015-3234-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie FREEDOM LTE (NCT00523341), faza wydłużona (extension) badania FREEDOM, w której wszyscy pacjenci otrzymywali denosumab (placebo crossover na denosumab); wyniki z okresu pierwszych 5 lat fazy wydłużonej
Park C, Kim C, Park RW, Jeon JY. Comparative effectiveness and safety outcomes between denosumab and bisphosphonate in South Korea. J Bone Miner Res 2024; 39(7):835-843. DOI:10.1093/jbmr/zjae070	Nieodpowiedni komparator - badanie RWE porównujące denosumab z między innymi doustnymi bisfosfonianami w populacji chorych z osteoporozą; uwzględniono ogółem grupę bisfosfonianów doustnych (alendronian, ryzedronian, ibandronian); nie podano jaki odsetek pacjentów otrzymywał który lek, a wyniki podano łącznie dla całej grupy BIS doustnych - ibandronian nie stanowi komparatora w niniejszym raporcie
Piasentier A, Birtolo MF, Turci B, Vena W, Fanti A, Morenghi E, Gentile LM, Balzarini L, Bossi AC, Berruti A, Lughezzani G, Franzese C, De Vincenzo F, Scorsetti M, Zucali PA, Lania AG, Mazziotti G. Effectiveness of Bisphosphonates and Denosumab on Risk of Vertebral Fractures in Prostate Cancer Patients Under Androgen Deprivation Therapies: A Real-World Prospective Study. Endocr Pract 2025. DOI:10.1016/j.eprac.2025.09.201	Nieodpowiedni komparator - prospektywne badanie RWE, w którym oceniano rzeczywistą skuteczność bisfosfonianów i denosumabu u chorych na raka prostaty w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgów wywołanych przez terapie deprywacji androgenów (ADT); w badaniu komparator dla denosumabu stanowiły ogółem bisfosfoniany - podano że 73,5% otrzymywało alendronian, a 26,5% zolendronian IV (nie stanowił komparatora w niniejszym raporcie), nie przedstawiono wyników oddzielnie dla poszczególnych BIS; ponadto w badaniu oceniano mieszaną populację - 196% miało osteoporozę, 37,2% osteopenię i 43,8% prawidłowe BMD - wyniki dotyczące ryzyka złamań przedstawiono łącznie dla całej kohorty
Pilipović N, Branković S, Vujasinović-Stupar N. Effects of Alendronate on bone mass in women with osteoporosis. Medicinski pregled 2006; 59(9-10):427-435. DOI:10.2298/mpns0610427p	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie eksperymentalne uwzględniające kobiety z osteoporozą, w ramach którego oceniano alendronian w porównaniu do braku terapii lub do grupy otrzymującej wapń i witaminę D - badanie nie było próbą kliniczną z randomizacją, w związku z czym nie zostało uwzględnione w prowadzonej analizie
Piriyakhuntorn P, Tantiworawit A, Phimphilai M, Srichairatanakool S, Teeyasoontranon W, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, Norasetthada L, Fanhchaksai K, Charoenkwan P. The efficacy of alendronate for the treatment of thalassemia-associated osteoporosis: a randomized controlled trial. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14:1178761. DOI:10.3389/fendo.2023.1178761	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono mężczyzn i kobiety z osteoporozą związaną z talasemią i oceniano głównie zmiany w gęstości mineralnej kości oraz markery obrotu kostnego; nie zaobserwowano nowych złamań w trakcie badania, złamania były oceniane radiologicznie (VFA) w ramach analizy skuteczności, ale nie jako główny punkt końcowy; w dyskusji autorzy badania przyznali, że krótki czas obserwacji (12 miesięcy) nie pozwalał na ocenę częstości złamań jako punktu końcowego
Pitale S, Thomas M, Rathi G, Deshmukh V, Kumar P, Reddy S, Shetty N, Kakar A, Babhulkar S, Mody B, Chacko J, Acharya S, Joglekar S, Halbe V, Kravitz BG, Waterhouse B, Nino AJ, Fitzpatrick LA. A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of denosumab in Indian postmenopausal women with osteoporosis. Indian J Endocrinol Metab 2015; 19(1):148-154. DOI:10.4103/2230-8210.146871	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT (NCT01495000) oceniające denosumab w porównaniu do placebo u kobiet po menopauzie z osteoporozą; główną oceną stanowiła analiza zmian gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego; nie oceniano złamań kręgowych przy pomocy metod radiologicznych; w opisie bezpieczeństwa podano, że w ciągu 6 miesięcy obserwacji w żadnej grupie nie odnotowano złamań - była to jedyna informacja dotycząca złamań
Pizzonia M, Casabella A, Natali M, Petrocchi L, Carmisciano L, Nencioni A, Molfetta L, Giannotti C, Bianchi G, Giusti A, Santolini F, Monacelli F. Osteosarcopenia in Very Old Age Adults After Hip Fracture: A Real-World Therapeutic Standpoint. Front Med (Lausanne) 2021; 8:612506. DOI:10.3389/fmed.2021.612506	Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie obserwacyjne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach którego porównano denosumab z alendronianem u starszych osób po przebytym złamaniu biodra; w badaniu nie oceniono występowania złamań podczas terapii ocenianymi lekami, skupiono się na parametrach osteosarkopenii jako wskaźnikach ryzyka złamań
Planas Morin J, Celma Domenech A, Placer Santos J, Trilla Herrera E, Salvador Lacambra C, Lorente Garcia D, Regis L, Carles Galceran J, Morote Robles J. Bone mass behavior after 1 year of different treatment strategies in prostate cancer patients subjected to androgen deprivation	Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym uwzględniono pacjentów z rakiem prostaty poddanych terapii deprywacji androgenowej, z osteopenią lub osteoporozą (T score ≤ −1.0) leczonych denosumabem lub alendronianem; nie wyróżniono wśród tej grupy pacjentów tylko z osteoporozą

therapy. Rheumatol Int 2014; 34(10):1419-1425. DOI:10.1007/s00296-014-2977-3	
Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999; 9(5):461-468.	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT FOSIT oceniające alendronian względem placebo u kobiet po menopauzie z niską masą kostną; obecność osteoporozy nie stanowiła kryterium włączenia, nie podano informacji ile osób spośród włączonej populacji miało osteoporozę
Poole KE, Treece GM, Gee AH, Brown JP, McClung MR, Wang A, Libanati C. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2015; 30(1):46-54. DOI:10.1002/jbmr.2325	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791); w ramach której oceniano wpływ denosumabu na zmiany w budowie trójwymiarowej kości (ocena wzrostu udziału tzw. kości zbitej [cortical bone] w kluczowych lokacjach kości udowej na skanach 3D), na warstwę korową kości, celem określenia dokładnej lokalizacji działania denosumabu w kościach udowych kobiet z osteoporozą
Prasad TN, Flora SS, Bhadada SK, Yadav U, Pal R. Anti-resorptive and anabolic therapies improve Falls Risk Assessment Score (FRAS) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int 2025; 36(9):1633-1639. DOI:10.1007/s00198-025-07599-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza eksploracyjna badania RCT, mająca na celu porównanie ryzyka upadków (Falls Risk Assessment Score, FRAS) u kobiet z osteoporozą i cukrzycą typu 2 otrzymujących denosumab, zolendronian lub terypartyd
Qin L, Choy W, Au S, Fan M, Leung P. Alendronate increases BMD at appendicular and axial skeletons in patients with established osteoporosis. J Orthop Surg Res 2007; 2:9. DOI:10.1186/1749-799X-2-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z placebo, w populacji chińskich kobiet po menopauzie, z osteoporozą i z przebytym niskoenergetycznym złamaniem dalszego końca kości promieniowej (Collesa); w badaniu oceniano głównie gęstość kości oraz markery obrotu kostnego, a także bezpieczeństwo terapii - w kontekście złamań podano jedynie, że 1 pacjentka z grupy placebo doświadczyła złamania kostki w wyniku upadku; autorzy badania wnioskowali, że czas trwania badania (12 miesięcy) był zbyt krótki, aby oceniać skuteczność leczenia w zapobieganiu złamaniom jako punkt końcowy
Ralston SH, Binkley N, Boonen S, Kiel DP, Reginster JY, Roux C, Chen L, Rosenberg E, Santora A. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. Calcif Tissue Int 2011; 88(6):485-494. DOI:10.1007/s00223-011-9482-4	Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT mające na celu ocenę leku w postaci alendronianu 70 mg i witaminy D 5600 IU zawartych w jednej kapsułce podawanego raz w tygodniu, w porównaniu do standardowej opieki (najczęściej obejmującej bisfosfoniany [głównie alendronian], czasem z suplementacją wapnia i/lub witaminy D [ale tylko 24% pacjentek przyjmowało ≥800 IU witaminy D dziennie]) - oceniano głównie gęstość kości, częstość upadków oraz bezpieczeństwo leku, w kontekście złamań podano jedynie, że grupy nie różniły się po względem częstości ich występowania
Rathmann W, Kostev K. Type 2 diabetes incidence in patients initiating denosumab or alendronate treatment: a primary care cohort study. Osteoporos Int 2024; 35(12):2099-2106. DOI:10.1007/s00198-024-07182-6	Nieodpowiednia populacja - badanie kohortowe typu "new-user" obejmujące pacjentów wybranych z dużej bazy danych IQVIA w Niemczech - pacjentów wybrano na podstawie przepisanego leczenia i kodów ICD-10, a nie określonych parametrów określających osteoporozę, więc wybrana populacja mogła obejmować osoby zarówno z osteoporozą, jak i bez tego schorzenia - włączono populację , bez rozpoznanej cukrzycy w wywiadzie, nie leczonych wcześniej DEN ani ALN; 75,5% pacjentów w grupie denosumabu i 69% w grupie alendronianu miało rozpoznanie osteoporozy (ICD-10), pozostali mogli być leczeni z powodu innych wskazań (np. utrata masy kostnej, profilaktyka złamań); oceniano ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u pacjentów rozpoczynających terapię denosumabem lub alendronianem
Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Marques-Neto JF, Weryha G, Verbruggen N, Hustad CM, Mahlis EM, Melton ME. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. Int J Clin Pract 2008; 62(4):575-584. DOI:10.1111/j.1742-1241.2008.01704.x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT FATCTS, w ramach którego porównywano alendronian z ryzedronianem w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą; badanie było ukierunkowane głównie na ocenę zmian gęstości kości, a złamania raportowano jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa i, jak zaznaczyli sami autorzy, nie było one rozpatrywane jako punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej, w związku z czym nie wymagano ich weryfikacji w obrazie radiologicznym; publikacja przedstawia wyniki po 24 miesiącach badania
Reid DM, Hosking D, Kendler D, Brandi ML, Wark JD, Weryha G, Marques-Neto JF, Gaines KA, Verbruggen N, Melton ME. Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmenopausal women with osteoporosis : results of FACTS -	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT FATCTS, w ramach którego porównywano alendronian z ryzedronianem w populacji pacjentek po menopauzie, z osteoporozą; badanie było ukierunkowane głównie na ocenę zmian gęstości kości, a złamania

international. Clin Drug Investig 2006; 26(2):63-74. DOI:10.2165/00044011-200626020-00002	raportowano jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa i, jak zaznaczyli sami autorzy, nie było one rozpatrywane jako punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej, w związku z czym nie wymagano ich weryfikacji w obrazie radiologicznym; publikacja przedstawia wyniki po 12 miesiącach badania
Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res 2010; 25(10):2256-2265. DOI:10.1002/jbmr.149	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań RCT FREEDOM (NCT00089791) i STAND; analiza danych dla parametrów histologicznych i ilościowej histomorfometrii dla denosumabu
Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, Prieto-Alhambra D. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. Osteoporos Int 2017; 28(10):2997-3004. DOI:10.1007/s00198-017-4144-7	Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne kohortowe obejmujące pacjentów wybranych z dużej bazy danych SIDIAP w Hiszpanii - pacjentów wybrano na podstawie przepisanego leczenia, a nie określonych parametrów określających osteoporozę, więc wybrana populacja mogła obejmować osoby zarówno z osteoporozą, jak i bez tego schorzenia (57% miało rozpoznanie osteoporozy, 71% stosowało leki wpływające na utratę masy kostnej, 55% stosowało suplementację wapnia i witaminy D, 24% miało co najmniej jedno wcześniejsze złamanie osteoporotyczne); oceniano głównie stosowanie się pacjentów do przepisanego leczenia w 2-letnim okresie obserwacji; badanie nie analizowało bezpośrednio częstości złamań ani ich redukcji
Rhee Y, Chang DG, Ha J, Kim S, Lee Y, Jo E, Koh JM. Real-World Safety and Effectiveness of Denosumab in Patients with Osteoporosis: A Prospective, Observational Study in South Korea. Endocrinol Metab (Seoul) 2022; 37(3):497-505. DOI:10.3803/EnM.2022.1427	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie RWE (prospektywne, obserwacyjne) oceniające skuteczność (głównie w zakresie oceny gęstości kości) i bezpieczeństwo denosumabu - badanie było jednoramienne jednoramienne typu postmarketing surveillance study (PMS), nie wykonano w ramach tego badania żadnej analizy porównawczej dla denosumabu; było to badanie bezpieczeństwa i skuteczności leku po jego dopuszczeniu do obrotu
Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). Rheumatol Int 2007; 27(5):425-434. DOI:10.1007/s00296-006-0288-z	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie AAC, w ramach którego oceniano skuteczność terapii skojarzonej alendronianu i alfakalcydolu, w porównaniu do alndronianu podawanego ze zwykła witaminą D oraz do alfakalcydolu podawanego bez dodatkowego leczenia, u kobiet oraz mężczyzn z osteoporozą; w ramach badania oceniano złamania, ale rozpatrywano łącznie złamania kręgów oraz pozakręgowe, w związku z czym prezentowane dane nie mogły zostać wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim
Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. J Bone Miner Res 2005; 20(1):141-151. DOI:10.1359/JBMR.040920	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie z randomizacją FACT, oceniające porównanie alendronianu z ryzedronianem u kobiet z osteoporozą po menopauzie; ryzyko wystąpienia złamań nie było analizowane w ramach punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej leczenia, a jedynie w ramach oceny bezpieczeństwa (nie wymagano radiologicznego potwierdzenia podejrzewanych złamań)
Rossini M, Gatti D, Girardello S, Braga V, James G, Adami S. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2000; 27(1):119-122. DOI:10.1016/s8756-3282(00)00291-x	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu RCT oceniano niestandardowe schematy podawania alendronianu: 20 mg/dzień lub 10 mg/dzień, ale podawane w ramach 3-miesięcznych cykli, w ramach których lek podawano tylko przez 1 miesiąc, po czym następowała 2-miesięczna przerwa
Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2001; 16(1):113-119. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.1.113	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego oceniano pacjentów z osteoporozą oraz łagodną nadczynnością przytarczyc i analizowano głównie wpływ alendronianu na gęstość mineralną kości i markery obrotu kostnego, nie prowadzono oceny ryzyka wystąpienia złamań
Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, Braga V, Dorizzi R, Adami S. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9(11):1833-1837. DOI:10.1002/jbmr.5650091121	Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT porównujące alendronian z placebo w leczeniu kobiet z postmenopauzalną osteoporozą - alendronian stosowano w dawce 20 mg/dzień, a więc w 2-krotnie wyższej niż obecnie zalecana w ChPL (70 mg/tydzień, co odpowiada 10 mg/dzień)
Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti S, Wagman RB, Brown JP. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące denosumab z ryzedronianem u pacjentek po menopauzie z niską gęstością mineralną kości, które stosowały wcześniej alendronian i charakteryzowały się niskim przestrzeganiem zaleceń odnośnie stosowania tej terapii, kwalifikujące się do zmiany terapii - nie zastosowano kryteriów

alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. Bone 2014; 58:48-54. DOI:10.1016/j.bone.2013.10.006	osteoporozy w selekcji pacjentek do badania, ponadto ryzedronian stosowano w niestandardowym dawkowaniu 150 mg/miesiąc (2 dawki w 2 kolejnych dniach po 75 mg)
Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, Songcharoen S, Rizzoli R, Di Munno O, Horlait S, Valent D, Watts NB. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. Curr Med Res Opin 2004; 20(4):433-439. DOI:10.1185/030079903125003125	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy do badań VERT-NA oraz VERT-MN, w ramach której oceniano kliniczne złamania kręgów w ciągu 6 miesięcy leczenia - takie złamania nie były przedmiotem oceny w prowadzonym porównaniu pośrednim, ponadto publikacja nie prezentowała żadnych dodatkowych wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w NMA, które nie byłyby prezentowane w głównych publikacjach dla obu tych badań
Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, Viard JP, Valantin MA, Missy P, Darasteanu I, Roux C, Kolta S, Costagliola D. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120). AIDS Res Hum Retroviruses 2012; 28(9):972-980. DOI:10.1089/AID.2011.0224	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono mężczyzn i kobiety z osteoporozą związaną z zakażeniem wirusem HIV i oceniano głównie zmiany w gęstości mineralnej kości oraz markery obrotu kostnego; w ramach oceny bezpieczeństwa podano, że w trakcie leczenia ALN nie odnotowano żadnych złamań, podczas gdy w grupie placebo odnotowano 2 takie zdarzenia (złamania pourazowe)
Růžičková O, Killinger Z, Kasalický P, Hamilton L, Tyl R, Tomková S, Kalouche-Khalil L. Real-world Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Denosumab: A Prospective Observational Study in the Czech Republic and Slovakia. Adv Ther 2018; 35(10):1713-1728. DOI:10.1007/s12325-018-0779-9	Nieodpowiedni rodzaj badania - prospektywne, obserwacyjne badanie RWE oceniające głównie charakterystykę pacjentów otrzymujących denosumab, a także jego skuteczność oraz bezpieczeństwo, w populacji czeskiej i słowackiej - badanie było jednoramienne i nie wykonano w ramach tego badania żadnej analizy porównawczej dla denosumabu; celem było opisanie rzeczywistego stosowania denosumabu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w Czechach i na Słowacji
Saadati N, Rajabian R. The effect of bisphosphonate on prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Iran Red Crescent MedJ 2008; 10(1):8-11	Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono mężczyzn i kobiety z chorobami autoimmunologicznymi (np. SLE, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe), wymagających leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów, z prawidłową gęstością mineralną kości lub osteopenią, populacja zagrożona osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami; oceniano głównie zmiany w gęstości mineralnej kości, oceniano także występowanie złamań (klinicznie i radiologicznie ocenianych) - złamanie biodra wystąpiło u 1 pacjenta z grupy bez alendronianu, brak złamań kręgów w obu grupach
Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339(5):292-299. DOI:10.1056/NEJM199807303390502	Nieprawidłowa interwencja - w badaniu RCT porównywano dwie dawki alendronianu względem placebo, 5 mg/d i 10 mg/d; w ChPL zalecana dawka ALN to 70 mg/tygodniowo - czemu odpowiada tylko dawkowanie 10 mg/dziennie; wyniki dotyczące oceny złamań przedstawiono łącznie dla obu dawek ALN (oddzielnie dla dawek podano wyniki dla oceny BMD i AEs)
Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazette L, Anthony MS, Egbuna O, Wang A, Siddhanti SR, Cheung AM, Franchimont N, Kiel DP. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. J Bone Miner Res 2014; 29(2):450-457. DOI:10.1002/jbmr.2043	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania FREEDOM (NCT00089791), w której zaprezentowano wyniki oceny ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz zwapnienia aorty
Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo PR, González D, Bagur A, Oliveri B, Zanchetta MB, Farías V, Maffei L, Premrou V, Mansur JL, Larroudé MS, Sarli MA, Rey P, Ulla MR, Pavlove MM, Karlsbrum S, Brance ML. Effect of Denosumab on Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover among Postmenopausal Women with Osteoporosis. J Osteoporosis 2016; 2016. DOI:10.1155/2016/8738959	Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne w warunkach praktyki klinicznej w wyspecjalizowanych ośrodkach w Argentynie oceniające denosumab stosowany w populacji pacjentek z postmenopauzalną osteoporozą, w podziale na pacjentki otrzymujące wcześniej bisfosfoniany lub nie otrzymujące takiego leczenia, oraz obecna była grupa kontrolna nie otrzymująca denosumabu (pacjentki leczone wcześniej BIS, nieprzełączone na denosumab); głównym celem była ocena skuteczności DEN po 1 roku leczenia w warunkach praktyki klinicznej, porównania odpowiedzi na leczenie u pacjentek wcześniej leczonych BIS vs nieleczonych oraz analiza czy przełączenie z BIS na DEN daje lepsze efekty niż kontynuacja BIS; przedstawiono również wyniki leczenia denosumabem w porównaniu z doustnymi BIS u postmenopauzalnych kobiet z osteoporozą, które nie były wcześniej leczone bisfosfonianami (grupa BP-naïve), ale

	dotyczyły one główne zmian BMD i markerów obrotu kostnego, nie przedstawiono wyników dotyczących złamań
Sarioglu M, Tuzun C, Unlu Z, Tikiz C, Taneli F, Uyanik BS. Comparison of the effects of alendronate and risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Rheumatol Int 2006; 26(3):195-200. DOI:10.1007/s00296-004-0544-z	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano alendronian z ryzedronianem u kobiet po menopauzie z osteoporozą, w zakresie zmian gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego, nie wyróżniono oceny ryzyka złamań jako analizowanego punktu końcowego, ale zaznaczono, że w trakcie badania nie odnotowano żadnego nowego złamania
Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2005; 165(15):1737-1742. DOI:10.1001/archinte.165.15.1737	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja dotycząca badania została wycofana z uwagi na ujawnione naukowe nieprawidłowości w przebiegu badania, skutkujące możliwą utratą integralności danych i wiarygodnością uzyskanych wyników
Sebba AI, Bonnick SL, Kagan R, Thompson DE, Skalky CS, Chen E, de Papp AE. Response to therapy with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2004; 20(12):2031-2041. DOI:10.1185/030079904x16768	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FACT, w ramach której oceniano związek pomiędzy ustalonymi kategoriami gęstości kości oraz wielkością zmiany wskaźników obrotu kostnego, w celu oceny wpływu poprawy gęstości kości na odpowiedź na leczenie
Shi ZY, Zhang XG, Li CW, Liu K, Liang BC, Shi XL. Effect of Traditional Chinese Medicine Product, QiangGuYin, on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Chinese Postmenopausal Osteoporosis. Evid Based Complement Alternat Med 2017; 2017:6062707. DOI:10.1155/2017/6062707	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT mające na celu głównie porównanie leku stosowanego w tradycyjnej medycynie chińskiej z alendronianem oraz placebo, w zakresie wpływu na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego; oceniano również bezpieczeństwo i w ramach tej oceny raportowano przypadki złamań (odnotowano po 1 przypadku w grupie alendronianu i ocenianego preparatu medycyny tradycyjnej), ale nie były one weryfikowane radiologicznie i badanie nie miało na celu wiarygodnego porównania ocenianych interwencji w zakresie ryzyka wystąpienia złamań
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; 39(5):868-875. DOI:10.1007/s00774-021-01226-1	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano pacjentów z osteoporozą, którzy zmieniali stosowaną terapię na denosumab lub romosozumab (rozpoczynających leczenie: naïve lub leczenie tylko witaminą D, lub przełączonych z bisfosfonianów); porównanie skuteczności terapii wykonano pomiędzy tymi grupami - ocenę wykonano głównie w zakresie zmian gęstości mineralnej kości; złamania nie były głównym punktem końcowym badania (oceniano jako część obserwacji klinicznej), nie przeprowadzono analizy statystycznej częstości złamań ani porównania między grupami pod kątem ryzyka złamań; autorzy zaznaczyli, że ze względu na małą liczebność próby, częstość złamań mogła być niedoszacowana
Shimon I, Eshed V, Doolman R, Sela BA, Karasik A, Vered I. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. Osteoporos Int 2005; 16(12):1591-1596. DOI:10.1007/s00198-005-1879-3	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT mające na celu głównie porównanie alendronianu i placebo w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z hypogonadyzmem, w zakresie wpływu na gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego; autorzy podali również informację, że w badaniu nie odnotowano klinicznych złamań w kręgach, przy czym u 1 pacjenta w pierwszym roku badania odnotowano złamanie przedramienia (grupa alendronianu), badanie nie miało jednak na celu wiarygodnego porównania ocenianych interwencji w zakresie ryzyka wystąpienia złamań
Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, Inoue T, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). Osteoporos Int 2003; 14(3):225-234. DOI:10.1007/s00198-002-1369-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT oceniające ryzedronian w porównaniu do placebo u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną, którego głównym celem był wybór optymalnej dawki ryzedronianu dla populacji japońskiej - oceniano głównie zmiany gęstości mineralnej kości oraz markery obrotu kości; złamania nie były oceniane jako punkt końcowy, nie raportowano ryzyka wystąpienia złamań
Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Kaneda K, Minaguchi H, Inoue T, Tomita A, Nagata Y, Nakashima M, Orimo H. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. The Alendronate Research Group. Endocr J 1998; 45(2):191-201. DOI:10.1507/endocrj.45.191	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w populacji japońskich pacjentek po menopauzie, z osteoporozą, którego głównym celem było ustalenie optymalnej dawki stosowania alendronianu - oceniano głównie zmiany w gęstości mineralnej kości, markerach obrotu kostnego, a także bezpieczeństwo stosowania analizowanych dawek alendronianu; złamania nie były oceniane jako punkt końcowy, nie raportowano ryzyka wystąpienia złamań
Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, Wang A, Boonen S, Ragi-Eis S, Fardellone P, Gilchrist N, Lips P, Nevitt M, Palacios Gil-Antuñano S,	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania FREEDOM (NCT00089791), w której zaprezentowano

Pavelka K, Revicki D, Simon J, Macarios D, Siris ES. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. Osteoporos Int 2012; 23(4):1361-1369. DOI:10.1007/s00198-011-1720-0	wyniki oceny jakości życia pacjentów oraz ich związku z czasem wykonania oceny po wystąpieniu złamania
Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, McClung MR, Mautalen CA, Ragi-Eis S, Nicholson GC, Muschitz C, Nuti R, Törring O, Wang A, Libanati C. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. Menopause 2013; 20(2):130-137. DOI:10.1097/gme.0b013e318267f909	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano wpływ terapii denosumabem na elementy obwodowe szkieletu - gęstość mineralną kości (BMD), masę kostną (BMC) i szacowaną wytrzymałość (PMI) w obrębie kości promieniowej (radius) – zarówno w korze, jak i w beleczkach kostnych oraz ryzyko złamań nadgarstka
Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, Phillips PJ, Phillipov G, Evans SM, Esterman AJ, Berry JG. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. Chron Respir Dis 2004; 1(3):131-137. DOI:10.1191/1479972304cd025oa	Nieodpowiednia populacja - badanie z randomizacją porównujące alendronian z placebo, prowadzone w populacji pacjentów z T-score <-2,5 lub Z-score <-1,0, a więc obejmowało chorych z osteoporozą lub osteopenią i nie wyróżniono osobno wyników dla osób z osteoporozą; ponadto, w badaniu raportowano jedynie kliniczne złamania (bez potwierdzenia radiologicznego) - podano informacje o wystąpieniu jedynie 3 zdarzeń nowych złamań kręgowych raportowanych przez pacjentów z grupy alendronianu, podczas gdy w grupie kontrolnej raportowano jedynie złamania pozakręgowe u 5 osób
Sone T, Kon N, Gaither KW, Okubo N, Osakabe T, Nakayama Y, Fukunaga M, Ito M, Nakamura T. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. Bone Rep 2017; 7:164-171. DOI:10.1016/j.bonr.2017.11.002	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania DIRECT (NCT00680953) oraz jego fazy wydłużonej (gdzie wszyscy chorzy otrzymywali denosumab), w ramach której oceniano zmiany w trójwymiarowej strukturze kości biodra po 3 latach leczenia denosumabem
Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32(2):120-126. DOI:10.1016/s8756-3282(02)00946-8	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki dodatkowej analizy do badań VERT-MN, w ramach której podgrupę pacjentek z 10 ośrodków obserwowano przez dodatkowe 2 lata, przy zachowaniu podziału do grup interwencji jak w podstawowym (3-letnim) badaniu. Wyników tej dodatkowej obserwacji nie dało się wykorzystać w prowadzonej analizie sieciowej, gdyż pacjentki biorące udział w tej fazie dodatkowej były również obecne w podstawowej fazie badania, i obserwowane wyniki były skorelowane z tymi uzyskanymi w ciągu 3 pierwszych lat obserwacji; wyniki podstawowej fazy badania dla całej populacji zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim
Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75(6):469-476. DOI:10.1007/s00223-004-0039-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania VERT-NA, prezentująca wyniki 2 dodatkowych lat leczenia (łącznie 5 lat obserwacji) - w ramach publikacji nie raportowano wyników dla radiologicznej oceny złamań kręgów, a jedynie kliniczne złamania traktowane jako wyniki oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii
Stěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. Clin Chim Acta 1999; 288(1-2):121-135. DOI:10.1016/s0009-8981(99)00151-5	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, extension do FOSIT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo - głównym celem analizy była ocena gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego; nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Stovall DW, Beard MK, Barbier S, Chen E, Rosenberg E, de Papp AE. Response to oral bisphosphonates in subgroups of younger and older postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 2010; 19(3):491-497. DOI:10.1089/jwh.2009.1438	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc prowadzona w połączonej populacji badań FACT (badanie międzynarodowe oraz badanie amerykańskie), w ramach której porównywano wyniki w podgrupach młodszych i starszych pacjentek po menopauzie
Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Shiraki M, Kobayashi M, Okubo N, Takami H, Nakamura T. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. J Bone Miner Metab 2020; 38(6):848-858. DOI:10.1007/s00774-020-01119-9	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania DIRECT (NCT00680953), w której oceniano wpływ wyjściowego statusu stężenia witaminy D na skuteczność stosowanego denosumabu
Tamechika SY, Ohmura SI, Maeda S, Naniwa T. Efficacy of denosumab on bisphosphonate-treated osteoporosis and osteopenia in systemic rheumatic disease patients receiving glucocorticoids. J Bone Miner Metab 2023; 41(2):203-211. DOI:10.1007/s00774-022-01393-9	Nieodpowiedni komparator - w badaniu oceniano pacjentów z osteoporozą związaną z terapią glukokortykoidami stosowanymi w przebiegu reumatoidalnego zwyrodnienia stawów, pacjenci byli randomizowani do kontynuowania stosowanej wcześniej terapii bisfosfonianami lub do zmiany terapii na denosumab - porównywano skuteczność leczenia denosumabem wobec ogólnie grupy bisfosfonianów (pacjenci otrzymywali alendronian, ryzedronian lub minodronian) i nie przedstawiono wyników względem komparatorów ocenianych w niniejszej analizie

Tanaka Y, Mori H, Aoki T, Atsumi T, Kawahito Y, Nakayama H, Tohma S, Yamanishi Y, Hasegawa H, Tanimura K, Negoro N, Ueki Y, Kawakami A, Eguchi K, Saito K, Okada Y. Analysis of bone metabolism during early stage and clinical benefits of early intervention with alendronate in patients with systemic rheumatic diseases treated with high-dose glucocorticoid: Early DIagnosis and Treatment of OsteopoRosis in Japan (EDITOR-J) study. J Bone Miner Metab 2016; 34(6):646-654. DOI:10.1007/s00774-015-0709-8	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (EDITOR-J), w ramach którego oceniano kobiety z ogólnoustrojowymi chorobami tkanki łącznej, rozpoczynające terapię glikokortykoidami, w celu określenia wpływu alendronianu na możliwość prewencji rozwoju osteoporozy i złamań kości
Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Tanaka M, Sugimoto Y, Takigawa T, Takei Y, Ozaki T. Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. J Orthop Sci 2017; 22(2):230-236. DOI:10.1016/j.jos.2016.11.017	Nieodpowiedni komparator - retrospektywne, jednoośrodkowe badanie, w ramach którego prowadzono ocenę w populacji pacjentów ze świeżymi osteoporotycznymi złamaniami kręgów leczonych 6 miesięcy denosumabem lub alendronianem w dawce 35 mg/tygodniowo (jest to dawka o połowę mniejsza od aktualnie zalecanej w ChPL, wynoszącej 70 mg/tygodniowo)
Tiraş MB, Noyan V, Yildiz A, Yildirim M, Daya S. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. Hum Reprod 2000; 15(10):2087-2092. DOI:10.1093/humrep/15.10.2087	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo, stosowane razem z hormonalną terapią zastępczą u kobiet po menopauzie z osteoporozą - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości; w badaniu nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Toro J, Gentil MA, García R, Pérez-Valdivia MA, García Avellano E, Algarra GR, Pereira P, González-Roncero F, Mateos J. Alendronate in kidney transplant patients: a single-center experience. Transplantation proceedings 2005; 37(3):1471-1472. DOI:10.1016/j.transproceed.2005.02.060	Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne badanie obserwacyjne uwzględniające pacjentów po przeszczepieniu nerek, z osteoporozą, w ramach którego oceniano alendronian w skojarzeniu z wapniem i witaminą D w porównaniu do grupy otrzymującej wapń i witaminę D - badanie nie było próbą kliniczną z randomizacją, w związku z czym nie zostało uwzględnione w prowadzonej analizie
Tripto-Shkolnik L, Liel Y, Yekutiel N, Goldshtein I. Long-Term Follow-Up of Denosumab Discontinuers with Multiple Vertebral Fractures in the Real-World: A Case Series. Horm Metab Res 2021; 53(3):185-190. DOI:10.1055/a-1368-4218	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie RWE, w ramach którego obserwowano kohortę pacjentów po zakończeniu leczenia denosumabem - ocena długoterminowego przebiegu klinicznego i leczenia u pacjentek, które doznały wielokrotnych złamań kręgów po odstawieniu denosumabu.
Tseng LN, Sheu WH, Ho ES, Lan HH, Hu CC, Kao CH. Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. Metabolism 2006; 55(6):741-747. DOI:10.1016/j.metabol.2006.01.008	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz placebo, stosowane razem z hormonalną terapią zastępczą u kobiet po menopauzie z osteoporozą - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości oraz markerów obrotu kostnego; w badaniu nie oceniano statystycznie ryzyka wystąpienia złamań - podano jedynie, że poza 1 przypadkiem złamania (w wyniku upadku spowodowanego trzęsieniem ziemi), nie obserwowano innych takich zdarzeń w analizowanych grupach
Tsuchiya K, Ishikawa K, Kudo Y, Tani S, Nagai T, Toyone T, Inagaki K. Analysis of the subsequent treatment of osteoporosis by transitioning from bisphosphonates to denosumab, using quantitative computed tomography: A prospective cohort study. Bone Rep 2021; 14:101090. DOI:10.1016/j.bonr.2021.101090	Nieodpowiedni komparator - prospektywne badanie kohortowe, w ramach którego porównano grupy kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymujących wcześniej leczenie bisfosfonianami, lub nie otrzymujące takiego leczenia - wszystkie chore otrzymały denosumab i oceniano wpływ wcześniejszego leczenia na skuteczność denosumabu - nie wykonano porównania terapii denosumabem z innym lekiem u pacjentek wcześniej nieleczonych
Upadhyay SD, Haveri S. Impact of denosumab on fracture healing in osteoporotic patients: A double-blind, randomized trial. J Krishna Inst Med Sci Univ 2025; 14(2):71-80	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT mające na celu ocenę wpływu terapii denosumabem (+ wit. D3) na gojenie się złamań u pacjentów z osteoporozą w porównaniu ze standardową opieką (wit. D3); nie oceniano wpływu leczenia na występowanie nowych złamań
Viggers R, Al-Mashhadi Z, Starup-Linde J, Vestergaard P. The Efficacy of Alendronate Versus Denosumab on Major Osteoporotic Fracture Risk in Elderly Patients With Diabetes Mellitus: A Danish Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12:826997. DOI:10.3389/fendo.2021.826997	Nieodpowiednia populacja - badanie RWE prowadzone w kohorcie starszych pacjentów z cukrzycą typu 2, wyselekcjonowanych z dużego, duńskiego rejestru; pacjenci nie musieli mieć zdiagnozowanej osteoporozy (wymagano jedynie diagnozy cukrzycy typu 2 i rozpoczęcia leczenia ALN lub DEN) i nie jest wiadome, jaki ostatecznie był udział pacjentów z osteoporozą w ocenianej populacji (nie wszyscy pacjenci mieli też wyjściowo obecne złamania: 64% dla DEN i 46% dla ALN)
Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Papaefstathiou A, Christoulas D, Dimopoulou M, Repa K, Papatheodorou A, Peppa M, Terpos E. Denosumab in transfusion-dependent thalassemia osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial. Blood Adv 2018; 2(21):2837-2847. DOI:10.1182/bloodadvances.2018023085	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT (NCT02559648) prowadzone w populacji chorych z osteoporozą i talasemią, oceniające leczenie denosumabem w porównaniu do placebo; w badaniu oceniano głównie zmiany gęstości kości, markery przebudowy kostnej, ból kostny (skale Huskissona i McGill-Melzack);

	nie raportowano bezpośrednio liczby ani częstości złamań kręgowych ani innych złamań klinicznych; podano informacje, że żaden z pacjentów biorących udział w badaniu nie miał w wywiadzie złamań samoistnych
Wang L, Zhang W, Zhao CL, Fu ZH. Bisphosphonate- and disumab-related gingival disorders: case analysis from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15:1367607. DOI:10.3389/fendo.2024.1367607	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie nadzoru farmaceutycznego (pharmacovigilance study) na podstawie danych z bazy FAERS (zgłoszenia AEs z bazy danych FDA); analiza zgłoszeń działań niepożądanych związanych z bisfosfonianami i denosumabem; głównym celem analizy była ocena związku między lekami antyresorpcyjnymi a zaburzeniami dziąseł; w tym badaniu nie oceniano złamań jako punktu końcowego
Watts NB, Brown JP, Papapoulos S, Lewiecki EM, Kendler DL, Dakin P, Wagman RB, Wang A, Daizadeh NS, Smith S, Bone HG. Safety Observations With 3 Years of Denosumab Exposure: Comparison Between Subjects Who Received Denosumab During the Randomized FREEDOM Trial and Subjects Who Crossed Over to Denosumab During the FREEDOM Extension. J Bone Miner Res 2017; 32(7):1481-1485. DOI:10.1002/jbmr.3119	Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie bezpieczeństwa stosowania denosumabu w ramach 3 lat badania podstawowego FREEDOM, z wynikami oceny bezpieczeństwa pacjentek z grupy placebo, które w fazie rozszerzonej otrzymywały denosumab przez 3 lata
Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, van Staa TP, Adachi JD. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. J Clin Densitom 2004; 7(3):255-261. DOI:10.1385/jcd:7:3:255	Nieodpowiedni rodzaj badania - wtórna analiza połączonych danych (pooled analysis) z 3 badań RCT (VERT-NA, VERT-MN, HIP) porównujących ryzedronian z placebo, która miała na celu ustalenie zależności pomiędzy gęstością mineralną kości a ryzykiem wystąpienia złamań kręgów u kobiet po menopauzie
Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, Tierney A, Wagman RB, McClung M. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(6):2443-2452. DOI:10.1210/jc.2018-01965	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM oraz jego fazy wydłużonej FREEDOM LTE, w ramach której oceniano częstość wykonywania inwazyjnych procedur w jamie ustnej (implanty, usunięcie zęba, zabiegi chirurgiczne na żuchwie itp.) oraz przypadków martwicy żuchwy (ONJ) u kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymujących denosumab długoterminowo (10-letni czas leczenia)
Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, Smith S, Zack DJ, Zhou L, Grauer A, Ferrari S. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association?. Osteoporos Int 2012; 23(1):327-337. DOI:10.1007/s00198-011-1755-2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM, w ramach której szczegółowo oceniano zdarzenia zakażeń (w tym zakażeń poważnych i oportunistycznych) i rozpatrywano ich potencjalny związek z terapią denosumabem
Xiao Y, Chen Y, Huang Y, Xiao Y. Atypical femur fracture associated with common anti-osteoporosis drugs in FDA adverse event reporting system. Sci Rep 2023; 13(1):10892. DOI:10.1038/s41598-023-37944-x	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie nadzoru farmaceutycznego (pharmacovigilance study) na podstawie danych z bazy FAERS (spontaniczne zgłoszenia AEs z bazy danych FDA, w której rejestrowane są zdarzenia niepożądane zgłaszane przez lekarzy, pacjentów lub producentów, bez standaryzowanej oceny klinicznej, potwierdzenia radiologicznego czy informacji o przebiegu leczenia); analiza zgłoszeń działań niepożądanych związanych z bisfosfonianami (np. alendronian, ryzedronian, zoledronian), denosumabem, teriparatydem, raloksyfenem, abaloparatydem, romosozumabem; głównym celem analizy była ocena związku pomiędzy stosowaniem powszechnie stosowanych leków przeciwosteoporotycznych a ryzykiem wystąpienia atypowego złamania kości udowej (AFF); atypowe złamania kości udowej (AFF) nie były oceniane jako kliniczny punkt końcowy w rozumieniu badań prospektywnych - nie ma możliwości jednoznacznego powiązania zgłoszenia AFF z konkretnym stanem klinicznym, sposobem rozpoznania czy obiektywną kwalifikacją zdarzenia, a wyniki analiz dysproporcjonalności należy traktować jako sygnały wymagające dalszej weryfikacji, a nie jako dowód związku przyczynowego
Yahyavi SK, Holt R, Knudsen NK, Andreassen CH, Sejling C, Meddis A, Kjaer SK, Schwarz P, Jensen JB, Torp-Pedersen C, Juul A, Selmer C, Blomberg Jensen M. Cancer risk in patients treated with denosumab compared with alendronate: A population-based cohort study. Bone 2024; 182:117053. DOI:10.1016/j.bone.2024.117053	Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie kohortowe oparte na danych z duńskich rejestrów ogólnokrajowych, którego celem jest ocena, czy stosowanie denosumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów rozrodczych (m.in. rak piersi, jajnika, prostaty) w porównaniu ze stosowaniem alendronianu u osób ≥50 r.ż. leczonych z powodu osteoporozy; w badaniu uwzględniono populację osób leczonych wcześniej ≥6 miesięcy alendronianem, którzy rozpoczęli leczenie denosumabem w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie alendronianem przez ≥6

	miesięcy; złamania nie były uwzględnione ani jako punkt końcowy, ani jako zmienna towarzysząca w analizie
Yan Y, Wang W, Zhu H, Li M, Liu J, Luo B, Xie H, Zhang G, Li F. The efficacy and tolerability of once-weekly alendronate 70 mg on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. J Bone Miner Metab 2009; 27(4):471-478. DOI:10.1007/s00774-009-0057-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące alendronian z placebo w populacji pacjentek po menopauzie z osteoporozą; badanie miało na celu głównie ocenę zmian gęstości kości, natomiast złamania rozpatrywano jedynie jako zdarzenia niepożądane i oceniano ogółem ryzyko wystąpienia klinicznych złamań - raportowano, że ogółem złamania wystąpiły u 2 kobiet z grupy alendronianu oraz u 6 kobiet z grupy placebo
Yanik B, Bavbek N, Yanik T, Inegöl I, Kanbay M, Turgut FH, Uz E, Akçay A. The effect of alendronate, risedronate, and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women. Ren Fail 2007; 29(4):471-476. DOI:10.1080/08860220701260776	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w ramach którego porównano ramiona alendronianu oraz ryzedronianu - głównym celem badania była ocena gęstości mineralnej kości oraz ocena czynności nerek; w badaniu nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań (ani jako punkt końcowy, ani jako zdarzenia niepożądane)
Yazan CD, Bugdayci O, Ilgin C, Yavuz DG. Effect of denosumab treatment on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic patients: real-life experience 2-year follow-up. Arch Osteoporos 2022; 17(1):125. DOI:10.1007/s11657-022-01145-2	Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisujące efektywność 2-letniego leczenia denosumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (oceniano głównie zmiany gęstości kości oraz markerów obrotu kostnego), wyniki porównywano do stanu sprzed leczenia
Yildirim K, GureserG, KaratayS, MelikogluMA, UgurM, ErdalA. Comparison of the effects of alendronate, risedronate and calcitonin treatment in postmenopausal osteoporosis. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation 2005; 18(3-4):85-89	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT w ramach którego oceniano kobiety po menopauzie z osteoporozą otrzymujące alendronian, ryzedronian oraz standardowe leczenie (kalcytonina) - oceniano gęstość mineralną kości oraz markery obrotu kostnego; nie wykonano oceny ryzyka wystąpienia złamań - nie prowadzono rejestracji złamań klinicznych ani radiologicznych
Yoon BK, Lee DY, Park MC, Cho SH, Park HM, Choi YM. Effects of Combination Therapy of Alendronate and Hormonal Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women: Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. J Korean Med Sci 2017; 32(6):992-998. DOI:10.3346/jkms.2017.32.6.992	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące (alendronian vs placebo) głównie zmiany w gęstości mineralnej kości pacjentek po menopauzie z obniżoną gęstością mineralną kości i nie zaznaczono, że kobiety musiały mieć osteoporozę - w kryteriach włączenia przyjęto, że włączano pacjentki z T-score wynoszącym ≤ −2,0 SD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze całkowitym względem średniej dla młodych zdrowych Koreanek (wg DXA), ale średnia wartość T score dla biodra przed leczeniem wynosił od -2,4 do -2,9 wskazując na obecność osteoproozy u większości osób; nie wyróżniono oceny złamań jako osobnego punktu końcowego, podano jedynie, że w ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych przypadków ogólnie złamań w grupie kontrolnej, przy 2 takich zdarzeniach w grupie z alendronianem
You L, Sheng ZY, Chen JY, Pan L, Chen L. The safety and efficacy of early-stage bi-weekly alendronate to improve bone mineral density and bone turnover in chinese post-menopausal women at risk of osteoporosis. J Int Med Res 2011; 39(1):302-310. DOI:10.1177/147323001103900133	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające alendronian w porównaniu z placebo u chińskich kobiet po menopauzie z osteopenią (T-score między −1.6 a −2.4), z ryzykiem rozwoju osteoporozy; wszystkie uczestniczki nie miały w przeszłości złamań osteoporotycznych ani nie były wcześniej leczone z powodu osteoporozy
Yu TC, Wu WT, Lee RP, Chen IH, Wang JH, Wen SH, Yeh KT. Incidence of Total Knee Arthroplasty in Older Females with Knee Osteoarthritis and Osteoporosis Treated with Denosumab Compared with Those Treated Using Bisphosphonates: A Population-Based Cohort Study. Life (Basel) 2024; 14(12). DOI:10.3390/life14121704	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe prowadzone na podstawie danych populacyjnych z tajwańskiej bazy danych w populacji kobiet w wieku ≥ 50 lat z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i osteoporozą, w ramach którego porównywano skuteczność denosumabu i bisfosfonianów w zapobieganiu konieczności wykonania całkowitej endoprotezoplastyki stawu kolanowego; nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań
Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, Guo H, Balasubramanian A, Cooper C. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. Arch Osteoporos 2018; 13(1):33. DOI:10.1007/s11657-018-0439-3	Nieodpowiedni komparator - badanie RWE porównujące denosumab z między innymi doustnymi bisfosfonianami w populacji chorych z osteoporozą; uwzględniono ogółem grupę bisfosfonianów doustnych i nie sprecyzowano jakie leki obejmowała, więc mogła również obejmować ibandronian (lek który ma dwie formy podania: doustnie lub dożylnie), a który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie
Zebaze R, Libanati C, McClung MR, Zanchetta JR, Kendler DL, Høiseth A, Wang A, Ghasem-Zadeh A, Seeman E. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. J Bone Miner Res 2016; 31(10):1827-1834. DOI:10.1002/jbmr.2855	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FREEDOM (NCT00089791); ocena zmian porowatości części bliższej trzonu kości udowej podczas terapii denosumabem

Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, Thomas T, Boutroy S, Bogado CE, Bilezikian JP, Seeman E. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. Bone 2014; 59:173-179. DOI:10.1016/j.bone.2013.11.016	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie z randomizacją, w ramach którego porównano terapie denosumabem oraz alendronianem w zakresie wpływu na strukturę kości (zwartość, porowatość); w ramach badania nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań kości
Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, Lin H, Cheng Q, Wang L, Hao YQ, Chen DC, Tang H, De Peng Y, You L, He L, Hu ZH, Song CL, Wei F, Wang J, Zhang L, Santora AC. Alendronate sodium/vitamin D3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension. Osteoporos Int 2015; 26(9):2365-2374. DOI:10.1007/s00198-015-3141-y	Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT mające na celu ocenę leku w postaci alendronianu 70 mg i witaminy D 5600 IU zawartych w jednej kapsułce podawanego raz w tygodniu, w porównaniu do standardowej opieki, u kobiet po menopauzie z osteoporozą (T-score ≤ –2,5 lub wcześniejsze złamanie osteoporotyczne + T-score ≤ –1,5); główną analizą była ocena zmian gęstości mineralnej kości
Zou J, Zhang Y, Niu J, Song D, Huang Z, Li Z, Liu T, Meng B, Shi Q, Zhu X, Yang H. A Real-world Study of Denosumab For Reducing Refracture Risk after Percutaneous Vertebral Augmentation. Orthop Surg 2024; 16(8):1849-1860. DOI:10.1111/os.14087	Nieodpowiedni komparator - badanie RWE oparte na danych z dwóch amerykańskich baz ubezpieczeniowych: MarketScan i Optum prowadzone w populacji kobiet z osteoporotycznym złamaniem kręgosłupa leczonym PVA (vertebroplasty lub kyphoplasty), które były leczone denosumabem (60 mg co 6 miesięcy); porównywano grupę „on-treatment" (otrzymały ≥2 dawki denosumabu) z grupą „off-treatment" (otrzymały tylko 1 dawkę); oceniano częstość występowania klinicznych złamań osteoporotycznych i kręgowych od momentu rozpoczęcia leczenia denosumabem (tzw. „index day")
Zysset P, Pahr D, Engelke K, Genant HK, McClung MR, Kendler DL, Recknor C, Kinzl M, Schwiedrzik J, Museyko O, Wang A, Libanati C. Comparison of proximal femur and vertebral body strength improvements in the FREEDOM trial using an alternative finite element methodology. Bone 2015; 81:122-130. DOI:10.1016/j.bone.2015.06.025	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza prowadzona w populacji badania FREEDOM (NCT00089791), w ramach której oceniano wpływ denosumabu na poprawę wytrzymałości bliższego końca kości udowej i trzonów kręgów przy użyciu alternatywnej metody - analizy "finite element", FE (metoda komputerowego odtwarzania przestrzennej struktury kości, a następnie modelowania jej zachowania w odpowiedzi na różne czynniki)
Publikacje niepobrane	
Amiri AH, Tarrahi MJ. Comparison of gastrointestinal symptoms at daily 10 mg versus weekly 70 mg Alendronate prescription in 195 osteoporotic cases. Indian journal of medical sciences 2011; 65(11):482-487	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne porównujące alendronian (w dwóch dawkowaniach, 70 mg/w i 10 mg/d) względem placebo, którego celem było porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych - badanie nie było ukierunkowane na ocenę ryzyka wystąpienia złamań
Jin X, Wang Z, Zhang B, Yu J, Guan Z, Shang C, Huang L, Guan Z. Effects of metformin and denosumab on bone and glucose metabolism in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes. Journal of endocrinology 2025; 266(3). DOI:10.1530/JOE-25-0081	Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie kohortowe oceniające wpływ połączonego leczenia denosumabem i metforminą (oraz pojedynczych leków i placebo) na parametry glikemii i metabolizmu kości w leczeniu cukrzycy typu 2 z osteoporozą pomenopauzalną; oceniano zmiany gęstości mineralnej kości, mikrostrukturę kości, markery resorpcji kości wpływające na utratę masy kostnej, kontrolę glikemii; nie przedstawiono wyników oceny wpływu na ryzyko nowych złamań kości
Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. Int J Clin Pract Suppl 1999; 101:14-17	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczne porównujące alendronian (w trzech dawkowaniach,5 lub 10 mg/d przez 3 lata lub 20 mg/d przez 2 lata z następnie 5 mg/d przez 1 rok) względem placebo, którego celem była ocena markerów obrotu kostnego i strukturę, mineralizację i typ tworzonej tkanki kostnej - badanie nie było ukierunkowane na ocenę ryzyka wystąpienia złamań
Shilbayeh S, S-Zumeili A, Hilow HM. The efficacy and safety of Calidron tablets for management of osteoporosis in Jordanian women: A randomised clinical trial. Saudi Pharm J 2004; 12(2-3):86-95	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w populacji kobiet po menopauzie z lub bez osteoporozą lub osteopenią w Jordanii porównujące alendronian (w dwóch dawkowaniach 5 i 10 mg/d) względem placebo, którego celem była ocena wpływu 12 miesięcy leczenia na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie biodra (szyjka kości udowej, krętarz, Ward's area), oraz bezpieczeństwa terapii - badanie nie było ukierunkowane na ocenę ryzyka wystąpienia złamań

15.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Albert 2021 Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. Endocr Pract 2021; 27(11):1082-1092. DOI:10.1016/j.eprac.2021.06.015

Li 2024 Li M, Ge Z, Zhang B, Sun L, Wang Z, Zou T, Chen Q. Efficacy and safety of teriparatide vs. bisphosphonates and denosumab vs. bisphosphonates in osteoporosis not previously treated with bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Osteoporos 2024; 19(1):89. DOI:10.1007/s11657-024-01447-7

Moshi 2023 Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Calcif Tissue Int 2023; 112(6):631-646. DOI:10.1007/s00223-023-01078-z

NICE HTA 2020 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; 24(29):1-314. DOI:10.3310/hta24290

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; 130:115081. DOI:10.1016/j.bone.2019.115081

Shen 2022 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; 28:e935491. DOI:10.12659/MSM.935491

Wei 2023 Wei FL, Gao QY, Zhu KL, Heng W, Du MR, Yang F, Gao HR, Li T, Qian JX, Zhou CP. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. Heliyon 2023; 9(2):e11880. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e11880

Wen 2020 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 metaanalysis followed by factor and cluster analysis. PLoS ONE 2020; 15(6). DOI:10.1371/journal.pone.0234123

Willems 2022 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; 44(1):81-97. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.11.015

15.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Ahmed AE, Alzaylaee WA, Suhluli AS, Essa SA, Bahkali LM, Hakami AM, Alshamrani RA, Alharbi FR, Alhazmi RH, Khurayzi TH, Almihbash AK. Denosumab Versus Bisphosphonates in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Systematic Review. Cureus 2025; 17(12):e99602. DOI:10.7759/cureus.99602	**Brak poszukiwanych punktów końcowych -** przegląd systematyczny oceniający denosumab vs bisfosfoniany (uwzględniano badania niezależnie od dawkowania ALN i RIS) u pacjentów z osteoporozą wywołaną glukokortykoidami; w publikacji przedstawiono bardzo szczątkowe wyniki - opis dotyczący oceny złamań nie prezentuje żadnych wyników liczbowych, a jedynie informację o braku istotnych różnic pomiędzy denosumabem a grupą bisfosfonianów, oraz braku nowych złamań w mniejszych badaniach RCT
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	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny o szerokim zakresie tematycznym, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii mających zapobiegać złamaniom u osób z niską masą kostną lub pierwotną osteoporozą w wyodrębnionych subpopulacjach. W analizie przeprowadzonej w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną denosumab porównywano z mieszanym komparatorem, obejmującym

Intern Med 2023; 176(2):182-195. DOI:10.7326/M22-0684	różne bisfosfoniany (nie tylko ALN i RIS); do analizy w populacji mężczyzn z osteoporozą nie włączono z kolei żadnego badania oceniającego denosumab. Populacja z "niską gęstością kości" nie musiała mieć rozpoznania osteoporozy.
Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, Veronese N, Cooper C, Harvey N, Fuggle N, Bruyère O, Rizzoli R, Reginster J-Y. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res 2023; 35(9):1789-1806. DOI:10.1007/s40520-023-02478-9	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny, w którym oceniono skuteczność różnych terapii farmakologicznych osteoporozy u mężczyzn; wyniki oceny ryzyka złamań u chorych leczonych denosumabem zaprezentowano wyłącznie w odniesieniu do placebo - brak porównań DEN vs ALN lub DEN vs RIS; porównań z właściwymi komparatorami nie przeprowadzono też dla innych punktów końcowych.
Beaudart C, Veronese N, Douxfils J, Thiyagarajan JA, Bolzetta F, Albanese P, Voltan G, Alokail M, Harvey NC, Fuggle NR, Bruyère O, Rizzoli R, Reginster JY. PTH1 receptor agonists for fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. Osteoporos Int 2025; 36(6):951-967. DOI:10.1007/s00198-025-07440-1	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność agonistów receptora PTH1 (teryparatyd, abaloparatyd) w redukcji ryzyka złamań w porównaniu do innych leków antyosteoporotycznych; wśród przedstawionych wyników brak jest porównania dla denosumabu z wybranymi komparatorami (alendronian, ryzedronian)
Bennett TG, Le Marshall K, Khan F, Wark JD, Brand C. Denosumab for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 (5). DOI:10.1002/14651858.CD010011.pub2	**Brak wyników** - protokół przeglądu systematycznego *Cochrane*, w którym zaplanowano ocenę denosumabu stosowanego w terapii i zapobieganiu osteoporozy pomenopauzalnej; nie opublikowano wyników
Bisphosphonates, teriparatide and deno-sumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis: IQWiG Reports – Commission No. A19-10. 2023	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający bisfosfoniany, teryparatyd i denosumab u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; w PS przedstawiono wyniki porównania pośredniego denosumab vs zoledronian i denosumab vs zoledronian i alendronian (łącznie), a także porównania teryparatyd vs ryzedronian, alendronian vs zoledronian, alendronian vs ibandronian; brak porównania denosumab vs leki stanowiące komparatory w analizie własnej: alendronian, ryzedronian
Braten LC, Johnston RV, Suter C, Saku S, Järvinen T, Buchbinder R. Pharmacological therapies for the prevention of fractures in men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 (8). DOI:10.1002/14651858.CD014707	**Brak wyników** - protokół przeglądu systematycznego *Cochrane*, w którym zaplanowano ocenę terapii stosowanych w zapobieganiu złamaniom u mężczyzn z osteoporozą pierwotną i wtórną (bisfosfoniany, analogi białek przytarczyc lub białek pokrewnych przytarczycom, denosumab i romosozumab); nie opublikowano wyników
Ceolin C, Ziliotto C, Papa MV, Bertocco A, Sergi G, De Rui M. Beyond bone effects: the role of denosumab in muscle Health - A systematic review. Aging Clin Exp Res 2026; 38(1):46. DOI:10.1007/s40520-025-03285-0	**Brak poszukiwanych punktów końcowych -** przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ denosumabu na punkty końcowe związane z układem mięśniowym, u pacjentów z osteoporozą (nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań osteoporotycznych)
Chai SJ, Yu T, Wang GR, Sun FL, Xue H, Zhang Z, Ran B. The efficacy and safety of denosumab, risedronate, alendronate and teriparatide to treat male osteoporosis: a systematic review and bayesian network meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; 16:1579101. DOI:10.3389/fendo.2025.1579101	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu, ryzedronianu, alendronianu i teryparatydu w leczeniu mężczyzn z osteoporozą; w przeglądzie nie oceniano ryzyka złamań.
Chao W-C, Chen Y-H, Shih J-C, Cheng B, Hu M-H. Conservative treatments for non-surgically managed osteoporotic vertebral compression fractures: a network meta-analysis of long-term pain and quality of life. Osteoporosis Int 2026. DOI:10.1007/s00198-025-07823-4	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mający na celu porównanie konwencjonalnych (nie chirurgicznych) interwencji w leczeniu złamań kręgów (w tym denosumabu) w zakresie ich wpływu na objaw bólu oraz jakość życia pacjenta (nie oceniano ryzyka złamań, a wynik leczenia już obecnych złamań kręgów)

Chen CH, Lo WC, Hu PJ, Chan HC, Shen WC, Wu MS, Wu MY. Efficacy of Osteoporosis Medications for Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Pharmacol 2022; 13:822178. DOI:10.3389/fphar.2022.822178	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii przeciwosteoporotycznych w populacji pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-5, dializowanych lub po przeszczepie nerki; pacjenci nie musieli spełniać kryteriów rozpoznania osteoporozy.
Chen CL, Wang JY. Superiority of denosumab over bisphosphonates in preventing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis with GRADE quality assessment. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15:1407692. DOI:10.3389/fendo.2024.1407692	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny, mający na celu ocenę efektywności denosumabu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy spowodowanej stosowaniem glikokortykosteroidów; w pracy nie podano precyzyjnych kryteriów włączenia dotyczących populacji, a z podanych charakterystyk włączonych badań pierwotnych wynika, że do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacjach pacjentów leczonych kortykosteroidami, bez wymogu rozpoznania osteoporozy.
Chen L, Ji B, Xia C. Efficacy and safety of abaloparatide, denosumab, teriparatide, oral bisphosphonates, and intravenous bisphosphonates in the treatment of male osteoporosis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; 16:1558560. DOI:10.3389/fendo.2025.1558560	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną terapii przeciwosteoporotycznych w leczeniu mężczyzn z rozpoznaniem osteoporozy; w pracy nie oceniano ryzyka złamań - skuteczność zdefiniowano wyłącznie poprzez zmiany gęstości mineralnej kości.
Chen L, Wang Q, Gu M. Assessment of the efficacy and safety of anti-sclerostin antibody therapy for osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2025; 16:1732708. DOI:10.3389/fendo.2025.1732708	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny, w ramach którego porównano skuteczności i bezpieczeństwo denosumabu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi stosowanymi w leczeniu osteoporozy w populacji kobiet po menopauzie; w opracowaniu nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań, a jedynie zmiany w gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwo
Chen Y, Zhu J, Zhou Y, Peng J, Wang B. Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis or Low Bone Mineral Density Postmenopausal Women. Front Pharmacol 2021; 12:588095. DOI:10.3389/fphar.2021.588095	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu stosowanego u kobiet po menopauzie z osteoporozą lub niską gęstością mineralną kości; przedstawiono wyniki metaanaliz ogółem dla denosumabu vs placebo, bez wyróżnienia oddzielnych wyników dla kobiet z osteoporozą; ponadto w tabeli z charakterystyką włączonych badań nie podano informacji, które z nich dotyczyło populacji z osteoporozą
Cheng SH, Chu W, Chou WH, Chu WC, Kang YN. Cardiovascular Safety of Romosozumab Compared to Commonly Used Anti-osteoporosis Medications in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Drug Saf 2025; 48(1):7-23. DOI:10.1007/s40264-024-01475-9	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny, oceniający bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe romosozumabu, w porównaniu do obecnie stosowanych terapii osteoporozy (w tym denosumabu) u kobiet z rozpoznaniem osteoporozy pomenopauzalnej; w pracy nie oceniano ryzyka złamań.
Collins L, Ronan A, Hutcheon E, Ebeling PR, Grill V, Nguyen HH. Atypical fractures at non-classical sites associated with anti-resorptive therapy: a systematic review. J Bone Miner Res 2024; 39(12):1722-1734. DOI:10.1093/jbmr/zjae159	**Nieodpowiednia populacja** - celem tego przeglądu była systematyczna identyfikacja i charakterystyka przypadków złamań atypowych, wyłączonych z obecnej definicji przypadku AFF według ASBMR, u pacjentów otrzymujących leczenie antyresorpcyjne przez okres dłuższy niż 3 lata; wśród wskazań do leczenia antyresorpcyjnego była osteoporoza (w 84,2% przypadków), nowotwory (7,9%) lub inne (7,9%); ponadto uwzględniono tylko 1 pacjenta leczonego denosumabem
Di Lorenzo L. Denosumab in elderly osteoporotic patients. A narrative review. Clin Ter 2023; 174(6):545-549. DOI:10.7417/CT.2023.5023	**Nieodpowiednia metodyka** - narracyjny przegląd literatury, mający na celu ocenę stosowania denosumabu u osób w podeszłym wieku z osteoporozą, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego - w pracy nie zaprezentowano liczbowych wyników uwzględnionych badań pierwotnych.

Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(5). DOI:10.1210/clinem/dgz322	Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny, oceniający ryzyko wystąpienia infekcji w przebiegu leczenia denosumabem w dawce zarejestrowanej w leczeniu osteoporozy; do przeglądu włączano badania przeprowadzone w dowolnym wskazaniu (wykluczono jedynie próby oceniające skuteczność denosumabu w zmniejszeniu ryzyka zdarzeń szkieletowych związanych z nowotworami złośliwymi), w tym u pacjentach z nowotworami leczonych hormonalnie, z chorobami reumatologicznymi / leczonych glikokortykosteroidami i innych; rozpoznanie osteoporozy nie stanowiło kryterium włączenia do przeglądu
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; 31(5):961-971. DOI:10.1007/s00198-019-05183-4	Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną leków przeciwosteoporotycznych w zapobieganiu złamaniom klinicznym w populacji białych kobiet po menopauzie; do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacjach kobiet po menopauzie z rozpoznaniem pierwotnej osteoporozy lub z osteopenią (populacja mieszana).
Dong A, Fei X, Huang Y, Huang Y. Efficacy of anti-osteoporosis treatment for men with osteoporosis: a meta-analysis. J Bone Miner Metab 2023; 41(2):258-267. DOI:10.1007/s00774-023-01407-0	Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny, oceniający skuteczność leczenia farmakologicznego u mężczyzn z osteoporozą; oceniana interwencję zdefiniowano jako "leczenie farmakologiczne"; w przeprowadzonych metaanalizach łączono zróżnicowane leki - zróżnicowane bisfosfoniany, teryparatyd, kalcytoninę, denosumab, romosozumab i odanakatyb (mieszana interwencja); ponadto w obu włączonych badaniach oceniających denosumab w grupie kontrolnej stosowano placebo.
Dong L, Jiang L, Xu Z, Zhang X. Denosumab, teriparatide and bisphosphonates for glucocorticoid-induced osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. Front Pharmacol 2024; 15:1336075. DOI:10.3389/fphar.2024.1336075	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną denosumabu, teryparatydu i bisfosfonianów w leczeniu chorych z rozpoznaniem osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami; wyniki oceny złamań dla poszukiwanych porównań (DEN vs ALN, DEN vs BIS) przedstawiono wyłącznie graficznie (wykresy prezentujące ranking SUCRA), bez danych liczbowych.
Ferrer BL, Garcia MSM, Herrera SR, Dubuc CAE, Mariscal G, Mateu JB. Assessing the Efficacy of Romosozumab in Postmenopausal Osteoporosis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Rheumatol 2025; 31(6):e119-e127. DOI:10.1097/RHU.0000000000002241	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający romosozumab w porównaniu do innych leków (w tym względem denosumabu) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; w pracy przedstawiono wyniki metaanalizy romosozumab vs każdy z pozostałych leków (brak prezentacji wyników pomiędzy pozostałymi lekami); w analizie własnej romosozumab nie stanowi komparatora dla denosumabu
Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, Christensen R, Body JJ, Brandi ML, Diez-Perez A, Hadji P, Javaid MK, Lems WF, Nogues X, Roux C, Minisola S, Kurth A, Thomas T, Prieto-Alhambra D, Ferrari SL, Langdahl B, Abrahamsen B. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. BMJ 2023; 381:e068033. DOI:10.1136/bmj-2021-068033	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający leczenie stosowane w osteoporozie w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; w PS przedstawiono wyniki porównania pośredniego denosumab vs bisfosfoniany łącznie (alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian) oraz denosumab vs placebo; nie przedstawiono wyników porównania denosumabu oddzielnie z poszczególnymi bisfosfonianami, stanowiącymi komparatory w niniejszym raporcie (alendronian, ryzedronian), a jedynie łącznie, względem "mieszanego" komparatora obejmującego także inne bisfosfoniany
Hatano M, Koizumi Y, Yamamoto N, Miyoshi K, Kawabata K, Tanaka T, Tanaka S, Shiroshita A, Kataoka Y. Anti-osteoporotic drug efficacy for periprosthetic bone loss after total hip arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. J Orthop Sci 2025; 30(1):126-135. DOI:10.1016/j.jos.2024.01.011	Nieodpowiednia populacja - celem przeglądu było porównanie skuteczności leków przeciwosteoporotycznych w odniesieniu do funkcji protezy stawu biodrowego, zapobiegania utracie gęstości mineralnej kości udowej okołoprotezowej w wyniku zastosowania osłony naprężeniowej w każdej strefie Gruena oraz operacji rewizyjnej po endoprotezoplastyce stawu biodrowego przy użyciu NMA, na podstawie badań RCT badających leki przeciwosteoporotyczne w endoprotezoplastyce

	stawu biodrowego; rozpoznanie osteoporozy nie stanowiło kryterium włączenia do przeglądu
Jiang L, Dong J, Wei J, Liu L. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2022; 23(1):1027. DOI:10.1186/s12891-022-05997-0	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający denosumab względem doustnych bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami; nie przedstawiono wyników porównania denosumabu oddzielnie z poszczególnymi bisfosfonianami, stanowiącymi komparatory w niniejszym raporcie (alendronian, ryzedronian), a jedynie łącznie, względem "mieszanego" komparatora obejmującego także inne bisfosfoniany
Jiang X, Hou S, Deng X, Hu L, Wang J, Hou D. Sequential treatment from bisphosphonate to denosumab improves lumbar spine bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2024; 103(46):e40594. DOI:10.1097/MD.0000000000040594	**Nieodpowiednia interwencja** - w przeglądzie oceniano leczenie w sekwencji: bisfosfoniany, a następnie, po okresie bez leczenia, denosumab, w porównaniu z samymi bisfosfonianami; interwencję w analizie własnej stanowi leczenie denosumabem niepoprzedzone podawaniem bisfosfonianów.
Jin H, Jin H, Suk K-S, Lee BH, Park SY, Kim H-S, Moon S-H, Park S-R, Kim N, Shin JW, Kwon J-W. Antiosteoporosis medication in patients with posterior spine fusion: a systematic review and meta-analysis. Spine J 2025; 25(9):1877-1898. DOI:10.1016/j.spinee.2025.04.018	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający leki antyosteoporotyczne (teryparatyd, bisfosfoniany, denosumab, romosozumab) u pacjentów z tylnym zespoleniem kręgosłupa i osteoporozą lub osteopenią; oceniano punkty końcowe nie uwzględniane w raporcie: wskaźnik fuzji podczas ostatniej wizyty kontrolnej, zależny od liczby pacjentów, u których fuzja zakończyła się powodzeniem, wskaźnik fuzji podczas ostatniej wizyty kontrolnej, zależny od liczby segmentów, u których fuzja zakończyła się powodzeniem, osiadanie klatki; na 4 badania oceniające denosumab tylko w jednym przeprowadzono ocenę kolejnych złamań kręgosłupa (DEN vs PBO, 0% vs 2,85%), co uniemożliwiało wykonanie metaanalizy; ponadto włączone badania dla denosumabu w grupach kontrolnych miały: TPTD, Ca + witamina D, PBO, rhBMP-2 (rekombinowane ludzkie białko morfogenetyczne kości 2)
Kobayashi T, Morimoto T, Ito K, Mawatari M, Shimazaki T. Denosumab vs. bisphosphonates in primary osteoporosis: a meta-analysis of comparative safety in randomized controlled trials. Osteoporos Int 2024; 35(8):1377-1393. DOI:10.1007/s00198-024-07118-0	**Nieodpowiedni komparator -** przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu dokonania porównawczej oceny bezpieczeństwa denosumabu względem bisfosfonianów u chorych z pierwotną osteoporozą; nie przedstawiono wyników porównania denosumabu oddzielnie z poszczególnymi bisfosfonianami, stanowiącymi komparatory w niniejszym raporcie (alendronian, ryzedronian), a jedynie łącznie, względem "mieszanego" komparatora obejmującego także inne bisfosfoniany
Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of denosumab biosimilar and originator in postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol 2025. DOI:10.1007/s00393-025-01737-6	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo produktów biopodobnych do denosumabu, względem oryginalnego denosumabu pod względem skuteczności, zdefiniowanej poprzez zmianę gęstości mineralnej kości w różnych lokalizacjach oraz bezpieczeństwa; w pracy nie oceniano ryzyka złamań. Ponadto przyjęty komparator (oryginalny denosumab) nie odpowiadał komparatorowi zdefiniowanemu w analizie własnej.
Li P, Wu X, Li Y, Huang J. Denosumab Versus Bisphosphonates for the Prevention of the Vertebral Fractures in Men with Osteoporosis: An Updated Network Meta-Analysis. Clin Invest Med 2022; 45(3):E14-22. DOI:10.25011/cim.v45i3.38875	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny, mający na celu efektywność denosumabu w zapobieganiu złamaniom kręgów u mężczyzn z osteoporozą; niemniej do przeglądu włączano także badania przeprowadzone w populacjach mężczyzn, którzy nie musieli mieć rozpoznania osteoporozy, a u których występowały czynniki ryzyka wystąpienia tej choroby, takie jak zaawansowany wiek, leczenie glikokortykosteroidami lub hipogonadyzm (populacja mieszana).

Li L, Xu J, Ji H, Xia S, Shi F. Efficacy and safety of denosumab compared with conventional medications in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis with trial sequential analysis. Medicine (Baltimore) 2026; 105(2):e47150. DOI:10.1097/MD.0000000000047150	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu, w porównaniu z konwencjonalną farmakoterapią (ang. *conventional medications*). Wszystkie metaanalizy przeprowadzono względem mieszanego komparatora, zdefiniowanego jako "inne leki stosowane w leczeniu osteoporozy (z uwzględnieniem alendronianu, ibandronianu, teryparatydu lub romosozumabu, między innymi)". Nie przeprowadzono analiz w podgrupach według poszczególnych terapii kontrolnych.
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; 130:115121. DOI:10.1016/j.bone.2019.115121	Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny, oceniający ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych leczeniu denosumabem lub romosozumabem; do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacjach osób z rozpoznaniem pierwotnej osteoporozy lub osteopenii (populacja mieszana).
Migliorini F, Colarossi G, Eschweiler J, Oliva F, Driessen A, Maffulli N. Antiresorptive treatments for corticosteroid-induced osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. Br Med Bull 2022; 143(1):46-56. DOI:10.1093/bmb/ldac017	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną ryzedronianu, alendronianu, zoledronianu, denosumabu i etidronianu w leczeniu pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami; w pracy nie prezentowano poszukiwanych porównań DEN vs RIS ani DEN vs ALN w ocenie ryzyka złamań, a jedynie porównanie z fikcyjną grupą kontrolną z zakładanym brakiem zdarzeń.
Migliorini F, Maffulli N, Colarossi G, Eschweiler J, Tingart M, Betsch M. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. J Orthop Surg Res 2021; 16(1):533. DOI:10.1186/s13018-021-02678-x	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny, w którym ocenie poddano wpływ aktualnie stosowanych terapii przeciwosteoporotycznych na gęstość mineralną kości u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono wyłącznie jako porównania ocenianych interwencji, w tym denosumabu, względem placebo; nie przedstawiono porównań denosumabu z alendronianem ani ryzedronianem; ponadto ocenie nie poddano ryzyka złamań.
Nicolopoulos K, Moshi MR, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis. Arch Osteoporos 2023; 18(1):18. DOI:10.1007/s11657-023-01211-3	Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny, przeprowadzony w celu oceny efektywności klinicznej denosumabu u pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem złośliwym, w porównaniu do bisfosfonianów, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego i placebo; zgodnie z przedstawionymi kryteriami PICO do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacjach kobiet z rakiem piersi, przyjmujących inhibitory aromatazy, ze zwiększonym ryzykiem złamań lub mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, poddanych ablacji hormonalnej, ze zwiększonym ryzykiem złamań; nie podano kryteriów zwiększonego ryzyka złamań ani nie wymagano rozpoznania osteoporozy.
Pang K-L, Low NY, Chin K-Y. A review on the role of denosumab in fracture prevention. Drug Des Dev Ther 2020; 14:4029-4051. DOI:10.2147/DDDT.S270829	Nieodpowiednia metodyka - przegląd literatury, mający na celu ocenę roli denosumabu w zapobieganiu złamaniom; nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych - brak jakichkolwiek informacji wskazujących na wykonanie systematycznego przeglądu
Singh M, Sabharwal S, Jamwal N, Gupta M, Garg K. Comparison of Efficacy and Safety of Romosozumab versus Denosumab for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-analysis. J Midlife Health 2025; 16(3):235-246. DOI:10.4103/jmh.jmh_108_25	Nieodpowiedni komparator - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu, w porównaniu do denosumabu, w populacji chorych na osteoporozę pomenopauzalną. Poza badaniami porównującymi bezpośrednio romosozumab z denosumabem, do metaanaliz włączano także badania porównujące romosozumab z innymi terapiami i denosumab z innymi terapiami. Wszystkie metaanalizy oceniające denosumab względem leków innych niż romosozumab przeprowadzono względem mieszanego komparatora, zdefiniowanego jako placebo lub inny lek przeciwosteoporotyczny, stosowany w zarejestrowanych dawkach; do analizy włączono 7 RCTs porównujących DEN z komparatorami innymi niż romosozumab, w tym 2 badania z porównaniem względem alendronianu i po jednym z porównaniami względem kwasu zoledronowego,

	ibandronianu i ryzedronianu. Nie przeprowadzono analiz w podgrupach według poszczególnych terapii kontrolnych.
Tang T, Wan B, Zhang A, Zhang X, Wang X, Mao S. Efficacy of denosumab in treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 2025; 26(1):450. DOI:10.1186/s12891-025-08688-8	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną denosumabu w leczeniu osteoporozy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów; wszystkie dostępne porównania zostały przeprowadzone względem placebo; ponadto nie oceniono ryzyka złamań.
Thal KA, Nudy M, Moser EM, Foy AJ. Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis. J Am Board Fam Med 2023; 36(1):175-185. DOI:10.3122/jabfm.2022.220099R1	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, wykonany w celu oceny skuteczności denosumabu względem bisfosfonianów w redukcji ryzyka załamań u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; nie przedstawiono wyników porównania denosumabu oddzielnie z poszczególnymi bisfosfonianami, stanowiącymi komparatory w niniejszym raporcie (alendronian, ryzedronian), a jedynie łącznie, względem "mieszanego" komparatora obejmującego także inne bisfosfoniany
Wang WY, Chen LH, Ma WJ, You RX. Drug efficacy and safety of denosumab, teriparatide, zoledronic acid, and ibandronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2023; 27(17):8253-8268. DOI:10.26355/eurrev_202309_33586	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną denosumabu, teryparatydu oraz kwasu zoledronowego i ibandronowego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej; do porównania nie włączano badań oceniających leczenie alendronianem lub ryzedronianem (które nie zostały zdefiniowane ani jako oceniane interwencje ani komparatory).
Wu C-H, Hung W-C, Chang I-L, Tsai T-T, Chang Y-F, McCloskey EV, Watts NB, McClung MR, Huang C-F, Chen C-H, Wu K-L, Tsai K-S, Chan D-C, Chen J-F, Tu S-T, Hwang J-S, Xia W, Matsumoto T, Chung Y-S, Cooper C, Kanis JA, Yang R-S, Chan WP. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. Bone Rep 2020; 13. DOI:10.1016/j.bonr.2020.100729	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność leczenia przeciwosteoporotycznego w zapobiegniu złamaniom, stosowanego u kobiet po menopauzie z osteopenią i osteoporozą; przedstawiono wyniki metaanaliz ogółem dla grupy bisfosfonianów vs placebo; włączono badania na populacji z osteopenią i osteoporozą (albo mieszana populacja), w przypadku denosumabu włączono 2 badania - jedno w populacji z osteopenią, a drugie w mieszanej populacji
Yamaguchi Y, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Rheumatol Adv Pract 2020; 4(1):rkaa008. DOI:10.1093/rap/rkaa008	**Nieodpowiedni komparator** - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, wykonany w celu oceny skuteczności denosumabu w zapobieganiu utracie gęstości mineralnej kości u chorych na osteoporozę indukowaną kortykosteroidami; nie przedstawiono wyników porównania denosumabu oddzielnie z poszczególnymi bisfosfonianami, stanowiącymi komparatory w niniejszym raporcie (alendronian, ryzedronian), a jedynie łącznie, względem "mieszanego" komparatora obejmującego także inne bisfosfoniany
Yanai R, Okabayashi S, Luo Y, Fujii K, Miyawaki Y, Yajima N, Watanabe N. Denosumab for preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022 (9). DOI:10.1002/14651858.CD014680	**Brak wyników** - protokół przeglądu systematycznego Cochrane, w którym zaplanowano ocenę denosumabu w zapobieganiu złamaniom u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną; nie opublikowano wyników
Yang J, Guo X, Cui Z, Guo H, Dong JN. Efficacy and safety of denosumab and teriparatide versus oral bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2024; 15:1431676. DOI:10.3389/fendo.2024.1431676	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny, w którym ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu i teryparatydu względem bisfosfonianów (głównie doustnych) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej; nie oceniano ryzyka złamań, jako miarę skuteczności przyjęto zmiany gęstości mineralnej kości.

Yuan C, Liang Y, Zhu K, Xie W. Clinical efficacy of denosumab, teriparatide, and oral bisphosphonates in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res 2023; 18(1):447. DOI:10.1186/s13018-023-03920-4	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną denosumabu, teryparatydu i doustnych bisfosfonianów w zapobieganiu osteoporozie indukowanej glikokortykosteroidami; rozpoznanie osteoporozy u pacjentów włączonych do badań pierwotnych nie stanowiło kryterium włączenia do przeglądu; populację przeglądu zdefiniowano niejasno, jako pacjentów, którzy rozpoczęli lub kontynuowali leczenie glikokortykosteroidami i u których występowały "wskaźniki związane z osteoporozą".
Zhu K, Li H, Zhang H, Zhou Z, Shen B, Nie Y. Comparison of the Efficacy of Denosumab and Alendronate in Improving Bone Mineral Density in Osteoporosis Patients and High-Risk Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Drug Investig 2026. DOI:10.1007/s40261-025-01521-z	**Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego porównano skuteczność denosumabu z alendronianem, w populacji chorych z osteoporozą oraz wysokim ryzykiem złamań; w opracowaniu nie oceniano ryzyka wystąpienia złamań, a jedynie zmiany w gęstości mineralnej kości
Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, Luo S, Zhang Y, Zhao D, Hu J. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. J Orthop Translat 2020; 22:7-13. DOI:10.1016/j.jot.2019.08.004	**Nieodpowiednia populacja** - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego populację zdefiniowano jako "kobiety po menopauzie z osteoporozą, leczone wcześniej bisfosfonianami"; populacja taka obejmuje pacjentki z osteoporozą, u których doszło do odstawienia bisfosfonianów z powodu nietolerancji lub nieskuteczności - grupę chorych wykluczonych z analizy własnej (denosumab jest już w tej populacji refundowany).

15.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 17 lutego 2026 roku.

Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	denosumab[all] OR denosumab[mh] OR denosumab[nm]	5790
2	alendronate[nm] OR alendronate[mh] OR alendronate[all] OR alendronic[tw]	6802
3	risedronate[all] OR risedronic acid[nm] OR risedronic acid[mh] OR risedronic[tw]	2308
4	#1 AND #2	464
5	#1 AND #3	220
6	bisphosphonate[ti] OR bisphosphonates[ti]	7874
7	#1 AND #6	285
8	#4 OR #5 OR #7	740
9	osteoporosis[mh] OR osteoporosis[all] OR "osteoporosis, postmenopausal"[mh]	120229
10	#8 AND #9	560
11	#1 OR #2 OR #3	13283
12	#9 AND #11	7169
13	randomized controlled trial[pt]	655349
14	random allocation[mh]	109390
15	random*[tiab]	1731027
16	controlled[tiab]	1151345
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2517824
18	#12 AND #17	1748
19	#10 OR #18	2143

Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	denosumab AND [embase]/lim	16573
2	(alendronate OR alendronic) AND [embase]/lim	19917
3	(risedronate OR risedronic) AND [embase]/lim	9375
4	#1 AND #2	3200
5	#1 AND #3	2011
6	(bisphosphonate:ti OR bisphosphonates:ti) AND [embase]/lim	9251

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	#1 AND #6	648
8	#4 OR #5 OR #7	3815
9	(osteoporosis OR 'postmenopause osteoporosis'/exp) AND [embase]/lim	202652
10	#8 AND #9	3221
11	#1 OR #2 OR #3	35760
12	#9 AND #11	20753
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	784662
14	randomization:de AND [embase]/lim	88247
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1968555
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1212075
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2653763
18	#12 AND #17	3714
19	#10 OR #18	6368

Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	denosumab OR [mh "denosumab"]	1552
2	alendronate OR [mh "alendronate"] OR alendronic	1905
3	risedronate OR [mh "risedronic acid"] OR risedronic	830
4	#1 AND #2	194
5	#1 AND #3	86
6	bisphosphonate:ti OR bisphosphonates:ti	744
7	#1 AND #6	72
8	#4 OR #5 OR #7	277
9	osteoporosis OR [mh "osteoporosis"] OR [mh "osteoporosis, postmenopausal"]	14403
10	#8 AND #9	228
11	#1 OR #2 OR #3	3830
12	#9 AND #11	2544
13	#12 in Trials	2490
14	#10 OR #12	2544

15.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.10.1Badanie DIRECT

Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DIRECT*.

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo i aktywną kontrolą (ramię bez zaślepienia)		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2, B2, W1) dla porównania DEN vs PBO 3/5 (R2, B0, W1) dla porównania DEN vs ALN	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	bd. (badanie wieloośrodkowe, Japonia)	**Sponsor**	Daiichi-Sankyo Co Ltd, Tokyo, Japan
Okres obserwacji	24 miesiące		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano wielkość populacji (440 osób w grupie DEN i PBO, 220 w grupie ALN) zapewniającą 90% moc statystyczną, do wykrycia 50% redukcji częstości nowych lub pogarszających się złamań kręgów w grupie DEN w porównaniu z PBO, przy założeniu: 16% częstości złamań w grupie placebo po 24 miesiącach i 20% odsetka rezygnacji uczestników. Badanie nie było zaprojektowane do oceny różnic w złamaniach pozakręgowych oraz porównania z alendronianem z wystarczającą mocą statystyczną. Porównanie ALN vs DEN lub PBO były analizami *post-hoc* i nie były predefiniowane w protokole (analiza eksploracyjna).		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji FAS (*full analysis set*), osób poddanych randomizacji, z wyjątkiem tych, u których nie stwierdzono osteoporozy w trakcie skryningu, nie otrzymały interwencji lub dla których nie były dostępne dane dotyczące skuteczności po pierwszej dawce interwencji. Analiza bezpieczeństwa była prowadzona w populacji osób, które otrzymały ≥1 dawkę ocenianych interwencji. Przyjęto dwustronny poziom istotności p = 0,05. Częstość występowania nowych złamań lub pogorszenie istniejących złamań analizowano metodą Kaplan-Meiera. Do porównania częstości między grupami DEN vs PBO stosowano test log-rank. Zmiany procentowe analizowano testem t Studenta i testem sumy rang Wilcoxona.		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgów, w okresie 24 miesięcy: oceniane morfometrycznie na podstawie zdjęć radiologicznych w grupie denosumabu w porównaniu z placebo, analizowane na podstawie radiogramu w projekcji przednio-tylnej i bocznej od Th4 do L4 (ang. *antero-posterior and lateral spine radiographs*), wykonywanego co 6 mies.; morfometryczne złamania kręgów: trzon kręgu oceniano morfometrią półilościową (SQ, ang. *semiquantitative*) lub ilościową (MQ, ang. *quantitative morphometry*). Nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*): wzrost o ≥1 stopień w skali SQ w trzonie kręgowym, który był prawidłowy na początku badania oraz utrata wysokości w części przedniej, tylnej lub środkowej trzonu o ≥20% względem wartości wyjściowej. Pogorszenie złamania: definiowane analogicznie jak nowe złamanie, ale w trzonie z istniejącym		

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)	
	złamaniem. W przypadku rozbieżności między metodami SQ i QM, komisja przeprowadzała binarną ocenę SQ w celu rozstrzygnięcia rozbieżnych wyników. • Ocena radiologiczna wykonywana przez ekspertów Komitetu Centralnego, którzy nie mieli wiedzy na temat stosowanego leczenia. **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych złamań kręgów i złamań pozakręgowych. Ocena złamań pozakręgowych: badacze wykonywali zdjęcia radiologiczne w dowolnym momencie badania, gdy uczestnik zgłaszał objawy kliniczne. Komitet oceniał zdjęcia w sposób zaślepiony. • Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4), całym biodrze, szyjce kości udowej, dalszej (dystalnej) części kości promieniowej: zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Metoda absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA). • Zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM) – CTX-1 (C-telopeptyd kolagenu typu 1), BSAP (fosfataza zasadowa specyficzna dla kości): zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej. Oznaczenia wykonywano w laboratorium centralnym. **Eksploracyjny punkt końcowy:** • Częstość występowania głównych złamań pozakręgowych, które są istotnie związane ze zmniejszoną BMD, obejmujących: bliższy odcinek kości ramiennej, przedramię, żebra/obojczyk, miednicę, biodro, dalszy odcinek kości udowej, bliższy odcinek kości piszczelowej. **Analiza post hoc:** • Częstość występowania innych złamań pozakręgowych (niegłównych), czyli wszystkich złamań pozakręgowych poza głównymi Złamania czaszki, kości twarzy, żuchwy, śródręcza, palców rąk lub stóp zostały wykluczone, ponieważ nie wiążą się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości (BMD). Wykluczono także złamania patologiczne oraz te, które powstały w wyniku ciężkiego urazu (zdefiniowanego jako upadek z wysokości większej niż stołek, krzesło lub pierwszy szczebel drabiny, bądź inny ciężki uraz niezwiązany z upadkiem)
Interwencja i komparatory	
▪ **DEN:** denosumab 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie (sc). ▪ **PBO:** dopasowane do DEN. ▪ **ALN:** alendronian 35 mg tygodniowo, doustnie – dawka mniejsza niż zalecana w Polsce w ChPL (70 mg/tygodniowo) – jednak jest to dawka zalecana w Japonii, w związku z czym grupa została uwzględniona w raporcie z ograniczeniami. ▪ Okres leczenia: 24 miesiące. ▪ Dodatkowa codzienna suplementacja: ≥600 mg Ca i 400 IU wit. D; przez cały okres badania.	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Japońscy pacjenci z osteoporozą ▪ Kobiety po menopauzie i mężczyźni w wieku ≥50 lat ▪ 1-4 istniejące złamania kręgów (ang. *prevalent fracture*) ▪ Wartość T-score gęstości mineralnej kości (BMD) mniejsza niż-1,7 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub mniejsza niż -1,6 (średnia dla młodych dorosłych w Japonii 80%) obrębie całego biodra, oceniona metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), zgodnie z japońskimi kryteriami diagnostycznymi pierwotnej osteoporozy ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	▪ >2 umiarkowane złamania kręgów i/lub jakiekolwiek ciężkie złamanie kręgu w ocenie bocznych zdjęć radiologicznych kręgosłupa metodą półilościową (*semiquantitative [*SQ*] grading*) ▪ Występowanie chorób lub stanów takich jak: nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, hiperkalcemia, hipokalcemia, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Pageta kości ▪ Stosowanie doustnych bisfosfonianów (BIS) przez okres dłuższy niż 3 lata

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)

- Osoby, które stosowały bisfosfoniany krócej niż 3 lata, były kwalifikowane tylko wtedy, gdy: stosowały je <2 tyg. lub nie stosowały ich przez ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania
- Stosowanie w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania: selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, kalcytoniny, hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), teriparatydu
- Stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 2,0 mg/dl
- Aktywność enzymów wątrobowych: AST ≥80 IU/l, ALT ≥90 IU/l
- Inne stany uznane za uniemożliwiające udział w badaniu

Charakterystyka populacji		DEN, N=472	PBO, N=480	ALN, N=242
Płeć	Kobiety	449 (95,1%)	456 (95,0%)	230 (95,0%)
	Mężczyźni	23 (4,9%)	24 (5,0%)	12 (5,0%)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	69,9 (7,36)	69,0 (7,67)	70,2 (7,31)
	<65 lat	99 (21,0%)	126 (26,3%)	56 (23,1%)
	65-74 lata	246 (52,1%)	231 (48,1%)	112 (46,3%)
	≥75 lat	127 (26,9%)	123 (25,6%)	74 (30,6%)
BMI [kg/m^2]	Średnia (SD)	22,6 (2,9)	22,4 (3,1)	22,3 (3,0)
Obecne złamania kręgów *	0	6 (1,3%)	9 (1,9%)	5 (2,1%)
	1	315 (66,7%)	319 (66,5%)	157 (64,9%)
	2	113 (23,9%)	105 (21,9%)	62 (25,6%)
	≥3	38 (8,1%)	47 (9,8%)	18 (7,4%)
Wynik T-score, średnia (SD)	Kręgosłup lędźwiowy (L1-L4)	-2,78 (0,89)	-2,73 (0,88)	-2,69 (0,94)
	Staw biodrowy	-2,01 (0,79)	-1,95 (0,73)	-1,96 (0,79)
	Szyjka kości udowej	-2,38 (0,70)	-2,29 (0,71)	-2,29 (0,69)
Stężenie CTX-1 w surowicy [ng/ml]	Średnia (IQR)	0,64 (0,44-0,78)	0,63 (0,43-0,78)	0,61 (0,42-0,77)
Stężenie 25-hydroksywitaminy D [ng/ml]	Średnia (SD)	20,97 (6,08)	20,63 (5,91)	21,10 (6,30)

* U 20 pacjentów pierwotnie stwierdzono ≥1 złamanie kręgów podczas wstępnej oceny przez pojedynczego recenzenta, a następnie w zaślepionej ocenie przeprowadzonej przez komisję, stwierdzono, że na początku badania nie występowało żadne złamanie kręgów. Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy było <12 ng/ml podczas skryningu.

Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne włączonej populacji były podobne we wszystkich trzech grupach.

Przepływ chorych	DEN	PBO	ALN
Skryning		2650	
▪ wykluczenie		1388	
Randomizacja		1262 (100%)	
	500 (100%)	511 (100%)	251 (100%)
Brak otrzymania leczenia	25 (5%)	30 (5,9%)	9 (3,6%)
Przedwczesne zakończenia badania	61 (12,2%)	65 (12,7%)	38 (15,1%)

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)			
Ukończenie badania (24 mies.)	414 (82,8%)	416 (81,4%)	204 (81,3%)
Analiza skuteczności (FAS)	472 (94,4%)*	480 (93,9%)**	242 (96,4%)
Analiza bezpieczeństwa	475 (95,0%)	481 (94,1%)	242 (96,4%)

* 3 pacjentów wykluczono z powodu braku skuteczności po podaniu interwencji;
** 1 pacjent został wykluczony z powodu braku skuteczności po podaniu interwencji;
FAS – *full analysis set*.

Wyniki			
Analiza skuteczności, DEN (N=472), PBO (N=480), ALN (N=242)			
	DEN, N=472	PBO, N=480	ALN, N=242
Złamania. Częstość nowych lub pogorszenie istniejących złamań kręgów w okresie 24 mies.			
Populacja FAS	3,6%	10,3%	7,2%
	▪ DEN vs PBO: HR = 0,343 (95% CI: 0,194; 0,606), p=0,0001 ▪ ALN vs PBO: HR = 0,752 (95% CI: 0,431; 1,312), p=,31369 ▪ DEN vs ALN: HR = 0,466 (95% CI: 0,236; 0,923), p=0,0251		
Analiza w podgrupie kobiet	▪ DEN vs PBO: HR = 0,368 (95%CI: 0,207; 0,653), p=0,004		
Analiza w podgrupie mężczyzn	0%	12,5%	
	▪ DEN vs PBO: p=0,0748 ^		
Złamania. Częstość nowych złamań kręgów w okresie 24 mies.			
Populacja FAS	2,2%	8,6%	5,1%
	▪ DEN vs PBO: HR = 0,260 (95% CI: 0,129; 0,521), p<0,0001 ▪ ALN vs PBO: HR = 0,641 (95% CI: 0,335; 1,226), p=0,1749 ▪ DEN vs ALN: HR = 0,416 (95% CI: 0,180; 0,962), p=0,0344		
Analiza w podgrupie kobiet	DEN vs PBO: HR = 0,274 (95% CI: 0,136; 0,553), p=0,0001		
Analiza w podgrupie mężczyzn	0%	8,3%	
	▪ DEN vs PBO: p=0,1478 ^		
Złamania. Częstość nowych złamań pozakręgowych w okresie 24 mies.			
Populacja FAS	4,1%	4,1%	2,7%
	▪ DEN vs PBO: HR = 1,002 (95% CI: 0,521; 1,926), p=0,9951 ▪ ALN vs PBO: HR = 0,677 (95% CI: 0,269; 1,705), p = 0,4045 ▪ DEN vs ALN: HR = 1,482 (95% CI: 0,588; 3,734), p = 0,4004		
Złamania. Częstość nowych dużych (*major*) złamań pozakręgowych w okresie 24 mies.			
Populacja FAS	1,6%	3,7%	2,3%
	▪ DEN vs PBO: HR = 0,434 (95% CI: 0,178; 1,055), p=0,0577 ▪ ALN vs PBO: HR = 0,634 (95% CI: 0,232; 1,730), p = 0,3689 ▪ DEN vs ALN: HR = 0,687 (95% CI: 0,218; 2,165), p = 0,519		
Złamania. Częstość nowych niedużych (*nonmajor*) złamań pozakręgowych w okresie 24 mies.			

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)			
Populacja FAS	2,5%	0,4%	0,4%
	▪ DEN vs PBO: HR = 5,552 (95% CI: 1,231; 25,042), p=0,0120 ▪ ALN vs PBO: HR = 1,010 (0,092; 11,136), p = 0,9937 ▪ DEN vs ALN: HR = 5,474 (0,707; 42,399), p = 0,0671		
^ HR (95% CI) nie oszacowano, ponieważ w grupie otrzymującej denosumab nie było pacjentów ze złamaniem kręgu.			
BMD. Średnia procentowa zmiana w 24 mies. względem wartości początkowej. Populacja FAS.			
Kręgosłup lędźwiowy (*lumbar spine*)	9,1%	0,1%	7,5%
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, różnica istotna od 3 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,01, różnica istotna od 3 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, różnica istotna od 3 mies.		
Biodro (*total hip*)	4,6%	-1,1%	3,6%
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, różnica istotna od 3 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,01, różnica istotna od 3 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, różnica istotna od 3 mies.		
Szyjka kości udowej (*femoral neck*)	4,0%	-1,1%	2,9%
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, różnica istotna od 3 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,01, różnica istotna od 3 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, różnica istotna w 12 i 24 mies.		
Dystalna (dalsza) część kości promieniowej (*distal one third radius*)	0,5%	-1,8%	-0,2%
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, różnica istotna od 6 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,01, różnica istotna od 6 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, różnica istotna od 18 mies.		
BTM. Mediana procentowej zmiany w 24 mies. w stosunku do wartości początkowych. Populacja FAS.			
CTX-1	-63,3% †		-70,7% †
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, od 1 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,01, od 3 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, od 1 mies. (z wyj. 6 mies.)		
BSAP	-50,2%		-46,4%
	▪ DEN vs PBO: p<0,0001, od 1 mies. ▪ ALN vs PBO: p<0,05, od 3 mies. ▪ DEN vs ALN: p<0,05, od 1 mies.		
† W treści publikacji błędnie (odwrotnie) podano wartości zmian w grupach:-66,3% dla DEN i-70,9% dla ALN; na wykresie widoczne jest, że dla DEN redukcja jest mniejsza niż dla ALN – wyniki prezentowane na wykresie uznano za prawidłowe (generowane przez program), niż w tekście publikacji (większe ryzyko popełnienia błędu)			
Analiza bezpieczeństwa, DEN (N=475), PBO (N=481), ALN (N=242)			
Nie stwierdzono istotnych różnic w AEs ogółem, SAEs, AEs skutkujących zgonem lub AEs prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy grupami DEN, PBO i ALN w ciągu pierwszych 24 miesięcy badania.			

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)

U żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej denosumab lub placebo nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące denosumab.

AEs	DEN, N=475	PBO, N=481	ALN, N=242
Jakiekolwiek AEs	448 (94,3%)	446 (92,7%)	229 (94,6%)
SAEs	66 (13,9%)	68 (14,1%)	30 (12,4%)
AEs skutkujące zgonem	5 (1,1%)	5 (1,0%)	0 (0,0%)
AEs prowadzące do zakończenia badania	5 (1,1%)	2 (0,4%)	2 (0,8%)
AEs prowadzące do zakończenia DEN	23 (4,8%)	31 (6,4%)	18 (7,4%)
AESI			
Hipokalcemia	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej	6 (1,3%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)
Zakażenia	286 (60,2%)	269 (55,9%)	131 (54,1%)
– Zapalenie nosa i gardła	44,4%	42,2%	38,4%
– Zapalenie pęcherza moczowego	2,9%	6,0%	3,7%
Egzema	70 (14,7%)	81 (16,8%)	31 (12,8%)
AEs potencjalnie związane z nadwrażliwością	90 (18,9%)	105 (21,8%)	45 (18,6%)
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	68 (14,3%)	63 (13,1%)	21 (8,7%)
Nowotwory złośliwe lub nieokreślone	9 (1,9%)	11 (2,3%)	2 (0,8%)
Powikłania gojenia złamania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Martwica kości szczęki (ONJ)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nietypowe złamanie kości udowej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
SAEs AESI			
Hipokalcemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Bakteryjne zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia	5 (1,1%)	7 (1,5%)	3 (1,2%)
Egzema	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Potencjalnie związane z nadwrażliwością	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	6 (1,3%)	7 (1,5%)	2 (0,8%)
Nowotwory złośliwe lub nieokreślone	7 (1,5%)	10 (2,1%)	2 (0,8%)

Uwagi

- DIRECT: *Denosumab fracture Intervention RandomizEd placebo Controlled Trial*
- Randomizacja: do grup w stosunku 2:2:1 (DEN, PBO, ALN); czynniki stratyfikacji: płeć.
- Zaślepienie: podwójne dla porównania DEN vs PBO' brak zaślepienia grupy ALN.
- Grupa ALN uwzględniana w raporcie z ograniczeniami – ze względu na mniejszą dawkę (35 mg/tygodniowo) niż zalecana w Polsce (wg ChPL zalecana dawka wynosi 70 mg/tygodniowo). Jednak dawka 35 mg/tygodniowo jest dawką zatwierdzoną i zalecaną dawką w Japonii.

DIRECT (NCT00680953, publikacja *Nakamura 2014*)
▪ Duże (*major*) złamania pozakręgowe obejmowały złamania bliższego końca kości ramiennej, przedramienia, żeber/obojczyka, miednicy, biodra, dalszego końca kości udowej i bliższego końca kości piszczelowej. Nie odnotowano żadnych przypadków złamania biodra w grupach otrzymujących denosumab i alendronian; ▪ Nieduże (*nonmajor*) złamania pozakręgowe obejmowały wszystkie złamania pozakręgowe, z wyłączeniem dużych złamań pozakręgowych.

15.10.2Badanie FREEDOM

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FREEDOM*.

FREEDOM (NCT00089791, publikacja *Cummings 2009*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	bd. (badanie wieloośrodkowe)	**Sponsor**	Amgen
Okres obserwacji	36 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że uwzględniona w badaniu liczba pacjentów (3902 w grupie denosumabu, 3906 w grupie placebo) pozwoli na wykrycie zmniejszenia (grupa denosumabu vs placebo) częstości złamań kręgów o 45%, a złamań pozakręgowych o 40% z mocą statystyczną 99%, a także zmniejszenia o 40% złamań biodra z mocą statystyczną 91%. Oszacowania te wykonano przy założeniu średniej rocznej częstości złamań (przy okresie obserwacji 36 miesięcy) w grupie placebo na poziomie 4,0% dla złamań kręgów, 3,3% dla złamań pozakręgowych, oraz 1,0% dla złamań biodra.		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę ocenianych interwencji, przy czym analizę złamań kręgów prowadzono w populacji osób, które miały przynajmniej 1 pomiar radiograficzny w trakcie okresu obserwacji. W celu zachowania ogólnego poziomu istotności p = 0,05 dla badania, punkty końcowe analizowano sekwencyjnie (złamania kręgów, a w przypadku uzyskania istotności – złamania pozakręgowe oraz biodra). Główny punkt końcowy (złamania kręgów) analizowano w modelu regresji logistycznej, z uwzględnieniem grup wiekowych jako zmiennej objaśniającej; drugorzędowe punkty końcowe analizowano w modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, również uwzględniając grupy wiekowe jako zmienną objaśniającą (główny punkt końcowy analizowano jako skumulowaną częstość zdarzeń, natomiast drugorzędowe – jako czas do zdarzenia). Raportowana różnica ryzyka pomiędzy grupami dotyczyła więc częstości zdarzeń w 36 miesiącu w przypadku głównego punktu końcowego, natomiast w przypadku drugorzędowych – różnic w estymacji ryzyka zdarzenia wg metody Kaplan-Meiera, również w 36 miesiącu obserwacji. W przypadku braku danych dla statusu złamań po danym punkcie czasowym oceny, przyjmowano ostatni znany status (podejście LOCF, ang. *last observation carried forward*)		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego co roku; za istniejące złamanie (ang. *prevalent fracture*) uznawano trzon kręgu, który miał ocenę półilościową (ang. *semiquantitative*) równą 1		

FREEDOM (NCT00089791, publikacja *Cummings 2009*)

lub wyższą; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano wzrost oceny o co najmniej 1 stopień w kręgu, który był prawidłowy w badaniu początkowym

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Czas do pierwszego złamania pozakręgowego
- Czas do pierwszego złamania biodra
- Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD)
- Zmiany stężenia markerów obrotu kostnego (BTM)
- Ocena bezpieczeństwa

Złamania czaszki, kości twarzy, żuchwy, śródręcza, palców rąk lub stóp zostały wykluczone, ponieważ nie wiążą się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości (BMD). Wykluczono także złamania patologiczne oraz te, które powstały w wyniku ciężkiego urazu (zdefiniowanego jako upadek z wysokości większej niż stołek, krzesło lub pierwszy szczebel drabiny, bądź inny ciężki uraz niezwiązany z upadkiem)

Interwencja i komparatory

- **Denosumab (DEN)** w dawce 60 mg podawany podskórnie co 6 miesięcy
- **Placebo (PBO)** dopasowane do denosumabu

Wszystkie pacjentki otrzymywały ponadto suplementację wapnia, przynajmniej 1000 mg/dzień. Dodatkowo, pacjentki z wyjściowym stężeniem 25-hydroksywitaminy D w zakresie 12-20 ng/ml otrzymywały dziennie 800 IU witaminy D, a te z wyjściowym stężeniem >20 ng/ml – 400 IU dziennie

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Wiek 60-90 lat ▪ T-score <-2,5 w pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub w całkowitym pomiarze biodra
Kryteria wykluczenia	▪ Jakiekolwiek schorzenia wpływające na metabolizm kostny ▪ Stosowanie doustnych bisfosfonianów przez >3 lata – w przypadku stosowania tych leków krócej niż 3 lata, pacjentki mogły wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że bisfosfoniany nie były stosowane przez przynajmniej 12 miesięcy poprzedzających rekrutację do badania ▪ Stosowanie dożylnych bisfosfonianów, fluorków, strontu w leczeniu osteoporozy w ciągu ostatnich 5 lat ▪ Stosowanie parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, ogólnoustrojowej hormonalnej terapii zastępczej, selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, tibolonu, kalcytoniny lub kalcytriolu w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania ▪ T-score <-4,0 w pomiarze odcinka lędźwiowego kręgosłupa lub w całkowitym pomiarze biodra, lub jakiekolwiek ciężkie (lub więcej niż 2 umiarkowane) wyjściowe złamania kręgów ▪ Stężenie 25-hydroksywitaminy D <12 ng/ml

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Średni T-score (SD) (pomiar odcinka lędźwiowego kręgosłupa)	Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)	Średnie stężenie 25-hydroksywitaminy D w osoczu (SD) [ng/ml]
DEN (N = 3902)	72,3 (5,2)	26,0 (4,1)	-2,82 (0,70)	929 (23,8%)	23,1 (11,7)
PBO (N = 3906)	72,3 (5,2)	26,0 (4,2)	-2,84 (0,69)	915 (23,4%)	22,9 (11,3)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami				

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Utrata pacjentów w wyniku usunięcia ośrodka	Populacja oceny skuteczności klinicznej (ITT)	Populacja oceny bezpieczeństwa

IZAMBY (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

FREEDOM (NCT00089791, publikacja *Cummings 2009*)					
DEN	7868	3933	31 (0,8%)	3902	3886 (99,6%)
PBO		3935	29 (0,8%)	3906	3876 (99,2%)
Ogółem		7868 (100%)	60 (0,7%)	7808 (99,2%)	7762 (99,4%)

Wyniki

Analiza skuteczności, DEN vs PBO, n/N (%), efekt (95% CI)

- nowe złamanie kręgów: 86/3702 (2,3%) vs 264/3691 (7,2%), RD = 4,80 (3,90; 5,80), HR = 0,32 (0,26; 0,41)
- złamania pozakręgowe: 238/3902 (6,1%) vs 293/3906 (7,5%), RD = 1,50 (0,30; 2,70), HR = 0,80 (0,67; 0,95)
- złamania biodra: 26/3902 (0,7%) vs 43/3906 (1,1%), RD = 0,30 (-0,10; 0,70), HR = 0,60 (0,37; 0,97)
- nowe kliniczne złamanie kręgów: 29/3902 (0,7%) vs 92/3906 (2,4%), RD = 1,70 (1,10; 2,30), HR = 0,31 (0,20; 0,47)
- wielokrotne (≥2) nowe złamania kręgów: 23/3702 (0,6%) vs 59/3691 (1,6%), RD = 1,00 (0,50; 1,50), HR = 0,39 (0,24; 0,63)

Uwagi

- randomizację wykonano w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem 5-letnich grup wiekowych
- badanie miało również fazę oceny długoterminowej, ale z uwagi na fakt, że denosumab w ramach niniejszej analizy oceniano jedynie w kontekście porównania z bisfosfonianami, wyniki dla tych dodatkowych analiz nie były przedstawiane
- w tabeli przedstawiono jedynie informacje o ryzyku wystąpienia złamań, które raportowano w badaniu

15.10.3Badanie FIT I

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FIT I*.

FIT I (publikacje *Black 1993, Black 1996, Black 2000*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	11 (USA)	**Sponsor**	Merck
Okres obserwacji	Średnio 38,4 miesięcy (2,9 roku)		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że uwzględniona w badaniu liczba pacjentów (2027) pozwoli na wykrycie zmniejszenia (grupa alendronianu vs placebo) częstości złamań kręgów o 40% z mocą statystyczną 99%, a zmniejszenia o 32% z mocą statystyczną 90%. Oszacowania te wykonano przy założeniu średniej rocznej częstości złamań kręgów na 6,5%		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej oraz analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji). Przyjęto poziom istotności p = 0,05. Dla głównego punktu końcowego (ocena złamań kręgów) analizowano odsetek kobiet, u których odnotowano złamanie, z uwagi na trudność w ustaleniu dokładnego czasu złamania kręgu (pomiary jedynie wyjściowo i w 24 i 36 miesiącu obserwacji) – różnice pomiędzy grupami oceniano przy pomocy testu Mantel-Haenszela. Ryzyko wystąpienia pozostałych ocenianych rodzajów złamań analizowano jako czas do zdarzenia, oceniając różnice pomiędzy grupami przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa i testu log-rank.		

FIT I (publikacje *Black 1993, Black 1996, Black 2000*)	
	W przypadku braku danych dla statusu złamań w 36 miesiącu oceny, przyjmowano ostatni znany status (ocenę po 24 miesiącach) (podejście LOCF, ang. *last observation carried forward*)
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo, po 24 miesiącach oraz po 36 miesiącach; za istniejące złamanie uznawano trzon kręgu, dla którego pomiary (6 punktów pomiarowych dla kręgu) wysokości różniły się o >3 odchylenia standardowe od pomiarów dla populacji ogólnej; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie wyniku którego-kolwiek z pomiarów wysokości kręgu o 20% i o przynajmniej 4 mm, w porównaniu z wynikami oceny wyjściowej. Wyniki oceny były potwierdzane przez radiologa **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Czas do pierwszego złamania klinicznego (pozakręgowe, złamania biodra, złamania nadgarstka, kliniczne złamania kręgów – w przypadku tej ostatniej kategorii, wyznaczano czas do początku objawów złamania) • Zmiany wzrostu pacjenta • Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) • Ocena bezpieczeństwa Kliniczne złamania były raportowane przez pacjentów, i potwierdzane procedurą radiologiczną (radiogram, skany kości) Z oceny złamań wykluczano złamania patologiczne (np. wynikające z choroby nowotworowej), złamania wynikające z istotnej traumy (wystarczającej do złamania kości młodej osoby z normalną gęstością mineralną kości), a także złamania twarzoczaszki (dla których przyjmuje się brak związku z osteoporozą)
Interwencja i komparatory	
	▪ **Alendronian (ALN)** w dawce 10 mg/dzień, doustnie, na czczo popijając co najmniej 100 ml wody ▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do alendronianu Początkowo alendronian stosowano w dawce 5 mg/dzień, ale od drugiej rocznej wizyty dawkę zmieniano na 10 mg/dzień, z uwagi na wyniki innych badań wskazujące na to, że jest to bardziej optymalna dawka leku. Pacjenci byli instruowani, by przepisane leki przyjmowane na czczo były przyjmowane przed śniadaniem, natomiast suplementy wapnia, leki zobojętniające kwasy żołądkowe, tetracykliny, sukralfat, lub żywice jonowymienne (wiążące kwasy żółciowe) – po śniadaniu. Ponadto zaznaczono, że około 82% pacjentów miało podaż wapnia mniejszą niż 1000 mg/dzień, w związku z czym wprowadzono u nich suplementację wapniem w dawce 500 mg oraz witaminą D w dawce 250 IU/dzień
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek 55-80 lat ▪ Ogólnie dobry stan zdrowia ▪ Status pomenopauzalny przez przynajmniej 2 lata ▪ Gęstość kości w pomiarze szyjki kości udowej ≤0,68 g/cm^2 ▪ Zdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur stosowanych w ramach badania ▪ Obecność wyjściowo złamań kręgów
Kryteria wykluczenia	▪ Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym ▪ Planowana zmiana miejsca zamieszkania w ciągu najbliższych 4 lat ▪ Nadużywanie alkoholu ▪ Istotne schorzenia, w tym ciężkie niedożywienie, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), niestabilna dławica piersiowa, stężenie kreatyniny w osoczu > 1,6 mg/dl

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

FIT I (publikacje *Black 1993, Black 1996, Black 2000*)

- Nadżerkowa choroba przewodu pokarmowego (ang. *erosive gastrointestinal disease*) w ciągu ostatnich 5 lat, a także zaburzenia trawienia wymagające codziennego przyjmowania leków
- Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem wyciętego powierzchniowego raka skóry oraz wyleczonych nowotworów (z wyjątkiem raka piersi), bez nawrotu w ciągu ostatnich 10 lat
- Choroba metaboliczna kości (np. hiper lub hipoparatyroidyzm, choroba Pageta, osteomalacja
- Przyjmowanie leczenia wpływającego na zmiany w budowie kości:
- Estrogeny, sterydy anaboliczne, kalcytonina, progestyny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu ostatnich 6 tygodni
- Leczenie fluorkami (>1 mg/dzień) przez okres >2 tygodni, w jakimkolwiek czasie przed badaniem
- Stosowanie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Bisfosfoniany stosowane przez >2 tygodnie w jakimkolwiek czasie przed badaniem
- Utrata masy ciała >10% normatywnej masy ciała bez ustalonej przyczyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- Nieprawidłowości anatomiczne utrudniające obrazowanie radiograficzne kręgosłupa
- Gęstość mineralna kości mierzona w szyjce kości udowej >3 SD poniżej normy wyznaczonej dla danego wieku
- Brak współpracy pacjenta w zakresie procedur stosowanych przed procesem randomizacji
- Brak możliwości samodzielnego poruszania się, hospitalizacja (ang. not ambulatory)
- Obustronna endoprotezoplastyka stawu biodrowego w wywiadzie

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Średnia BMD w pomiarze szyjki kości udowej [g/cm^2]	Średnia BMD w pomiarze kręgosłupa [g/cm^2]	Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)
ALN (N = 1022)	71,0 (5,6)	25,6 (4,2)	0,56 (0,07)	0,79 (0,14)	1022 (100%)
PBO (N = 1005)	70,7 (5,6)	25,5 (4,2)	0,57 (0,07)	0,79 (0,14)	1005 (100%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe mogące potencjalnie wpływać na oceniany efekt były podobnie rozłożone w analizowanych grupach				

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem
ALN	2704	1022	1022 (100%)	41 (4,0%)
PBO		1005	1005 (100%)	40 (4,0%)
Ogółem		2027 (75,0%)	2027 (100%)	81 (4,0%)

Wyniki

Analiza skuteczności

- nowe złamanie kręgów: 78/981 (8,0%) vs 145/965 (15,0%)
- wielokrotne (≥2) nowe złamania kręgów: 5/981 (0,5%) vs 47/965 (4,9%)
- wielokrotne (≥4) nowe złamania kręgów: 0/981 (0,0%) vs 13/965 (1,3%)
- nowe kliniczne złamanie kręgów: 23/981 (2,3%) vs 50/965 (5,2%), HR = 0,45 (0,27; 0,72)
- kliniczne złamania: 139/1022 (13,6%) vs 183/1005 (18,2%), HR = 0,72 (0,58; 0,90)
- kliniczne złamania pozakręgowe: 122/1022 (11,9%) vs 148/1005 (14,7%), HR = 0,80 (0,63; 1,01)
- kliniczne złamania biodra: 11/1022 (1,1%) vs 22/1005 (2,2%), HR = 0,49 (0,23; 0,99)
- kliniczne złamania nadgarstka: 22/1022 (2,2%) vs 41/1005 (4,1%), HR = 0,52 (0,31; 0,87)

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

FIT I (publikacje *Black 1993, Black 1996, Black 2000*)
Uwagi
▪ badanie nazwano *FIT I*, jednak w rzeczywistości była to część dużego badania *FIT*, w ramach którego oceniano 2 kohorty w ramach dwóch osobnych prób RCT (jednak o zbliżonej metodyce): kohortę pacjentek z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów, i kohortę bez takich złamań; publikacja *Black 1996* przedstawiała wyniki oceny tej pierwszej kohorty ▪ randomizację wykonano w stosunku 1:1, w blokach o wielkości 10, stratyfikowanych względem ośrodka badawczego ▪ pacjenci w badaniu przez 2 lata otrzymywali alendronian w niższej, niezalecanej obecnie dawce 5 mg/dzień, a dopiero po 24 miesiącach badania, w wyniku zmiany protokołu, otrzymali 10 mg/dzień, co stanowiło istotne ograniczenie badania ▪ w publikacji *Black 1993* przedstawiono podstawowe założenia ogólnego badania *FIT* ▪ w tabeli przedstawiono jedynie informacje o ryzyku wystąpienia złamań, które raportowano w badaniu ▪ publikacja *Black 2000* przedstawiała wyniki w połączonej grupie pacjentek z osteoporozą z badań *FIT I* oraz *FIT II*, jednak raportowane tylko w postaci częstości zdarzeń/pacjento-lata, w związku z czym nie dało się ich wykorzystać bezpośrednio w prowadzonej metaanalizie sieciowej – niemniej jednak, z uwagi na równy rozkład liczby zdarzeń u ocenianych pacjentów, raportowane wyniki były bardzo zbliżone do HR lub RR obliczanych na podstawie danych z pierwotnych publikacji do badań *FIT I* oraz *FIT II* już wykorzystanych w analizie, ostatecznie więc wyników publikacji *Black 2000* nie wykorzystano w żadnych wariantach oceny, posłużyła jedynie do uzyskania danych odnośnie metodyki i charakterystyk populacji opisywanych badań

15.10.4Badanie FIT II

Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FIT II*.

FIT II (publikacje *Black 1993, Cummings 1998*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	11 (USA)	**Sponsor**	Merck
Okres obserwacji	Średnio 50,4 miesięcy (4,2 lata)		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że należy uwzględnić w badaniu około 4000 pacjentek, co pozwoli na wykrycie zmniejszenia (grupa alendronianu vs placebo) częstości złamań klinicznych o 25% z mocą statystyczną 90%, przy założeniu średniej rocznej częstości złamań klinicznych na 4,0% i poziomu istotności p = 0,05. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 4432 kobiety, a zaobserwowano średnia roczna częstość złamań w grupie placebo wyniosła 3,5%, co dawało moc statystyczną 88% do wykrycia zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań klinicznych od 25% względem grupy placebo.		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej oraz analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji). Przyjęto poziom istotności p = 0,05. Główny punkt końcowy (ocena złamań klinicznych) analizowano jako czas do zdarzenia, oceniając różnice pomiędzy grupami przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa i testu log-rank. W ramach oceny złamań kręgów analizowano odsetek kobiet, u których odnotowano złamanie, a różnice pomiędzy grupami oceniano przy pomocy testu Mantel-Haenszela. W przypadku braku danych dla statusu złamań w 36 miesiącu oceny, przyjmowano ostatni znany status (ocenę po 24 miesiącach) (podejście LOCF, ang. *last observation carried forward*)		

FIT II (publikacje *Black 1993, Cummings 1998*)	
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Czas do pierwszego złamania klinicznego (pozakręgowe, złamania biodra, złamania nadgarstka, kliniczne złamania kręgów oraz pozostałe złamania) **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz po 48 miesiącach obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie wyniku któregokolwiek z pomiarów wysokości kręgu o 20% i o przynajmniej 4 mm, w porównaniu z wynikami oceny wyjściowej • Zmiany wzrostu pacjenta • Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) • Ocena bezpieczeństwa Kliniczne złamania były raportowane przez pacjentów, i potwierdzane procedurą radiologiczną (radiogram, skany kości) Z oceny złamań wykluczano złamania patologiczne (np. wynikające z choroby nowotworowej), złamania wynikające z istotnej traumy (wystarczającej do złamania kości młodej osoby z normalną gęstością mineralną kości), a także złamania twarzoczaszki (dla których przyjmuje się brak związku z osteoporozą)
Interwencja i komparatory	
	▪ **Alendronian (ALN)** w dawce 10 mg/dzień, doustnie, na czczo popijając co najmniej 120 ml wody ▪ **Placebo (PBO)** dopasowane do alendronianu Początkowo alendronian stosowano w dawce 5 mg/dzień, ale od drugiej rocznej wizyty dawkę zmieniano na 10 mg/dzień, z uwagi na wyniki innych badań wskazujące na to, że jest to bardziej optymalna dawka leku. Pacjenci byli instruowani, by przepisane leki przyjmowane na czczo były przyjmowane przed śniadaniem, natomiast suplementy wapnia, leki zobojętniające kwasy żołądkowe, tetracykliny, sukralfat, lub żywice jonowymienne (wiążące kwasy żółciowe) – po śniadaniu. Ponadto zaznaczono, że 82% pacjentów miało podaż wapnia mniejszą niż 1000 mg/dzień, w związku z czym wprowadzono u nich suplementację wapniem w dawce 500 mg oraz witaminą D w dawce 250 IU/dzień
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek 55-80 lat ▪ Ogólnie dobry stan zdrowia ▪ Status pomenopauzalny przez przynajmniej 2 lata ▪ Gęstość kości w pomiarze szyjki kości udowej ≤0,68 g/cm^2 ▪ Zdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur stosowanych w ramach badania ▪ Wyjściowo brak złamań kręgów
Kryteria wykluczenia	▪ Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym ▪ Planowana zmiana miejsca zamieszkania w ciągu najbliższych 4 lat ▪ Nadużywanie alkoholu ▪ Istotne schorzenia, w tym ciężkie niedożywienie, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), niestabilna dławica piersiowa, stężenie kreatyniny w osoczu > 1,6 mg/dl ▪ Nadżerkowa choroba przewodu pokarmowego (ang. *erosive gastrointestinal disease*) w ciągu ostatnich 5 lat, a także zaburzenia trawienia wymagające codziennego przyjmowania leków ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem wyciętego powierzchniowego raka skóry oraz wyleczonych nowotworów (z wyjątkiem raka piersi), bez nawrotu w ciągu ostatnich 10 lat ▪ Choroba metaboliczna kości (np. hiper lub hipoparatyroidyzm, choroba Pageta, osteomalacja

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

FIT II (publikacje *Black 1993, Cummings 1998*)

- Przyjmowanie leczenia wpływającego na zmiany w budowie kości:
- Estrogeny, sterydy anaboliczne, kalcytonina, progestyny w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Zmiany w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu ostatnich 6 tygodni
- Leczenie fluorkami (>1 mg/dzień) przez okres >2 tygodni, w jakimkolwiek czasie przed badaniem
- Stosowanie glikokortykosteroidów w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Bisfosfoniany stosowane przez >2 tygodnie w jakimkolwiek czasie przed badaniem
- Utrata masy ciała >10% normatywnej masy ciała bez ustalonej przyczyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- Nieprawidłowości anatomiczne utrudniające obrazowanie radiograficzne kręgosłupa
- Gęstość mineralna kości mierzona w szyjce kości udowej >3 SD poniżej normy wyznaczonej dla danego wieku
- Brak współpracy pacjenta w zakresie procedur stosowanych przed procesem randomizacji
- Brak możliwości samodzielnego poruszania się, hospitalizacja (ang. *not ambulatory*)
- Obustronna endoprotezoplastyka stawu biodrowego w wywiadzie

Charakterystyka populacji^	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Średnia BMD w pomiarze szyjki kości udowej [g/cm^2]	Średnia BMD w pomiarze kręgosłupa [g/cm^2]	Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)
ALN (N = 2214)	67,6 (6,2)	25,0 (4,0)	0,592 (0,06)	0,841 (0,13)	0 (0,0%)
PBO (N = 2218)	67,7 (6,1)	24,9 (3,9)	0,593 (0,06)	0,842 (0,13)	0 (0,0%)

Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe mogące potencjalnie wpływać na oceniany efekt były podobnie rozłożone w analizowanych grupach

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem
ALN	10668	2214	2214 (100%)	157 (7,1%)
PBO		2218	2218 (100%)	141 (6,4%)
Ogółem		4432	4432 (100%)	298 (6,7%)

Wyniki

<u>Analiza skuteczności – ALN vs PBO, wyniki dla pacjentek z T-score <-2,5 w pomiarze szyjki kości udowej, n/N (%), efekt (95% CI)</u>

- nowe złamanie kręgów: 22/759 (2,9%) vs 44/759 (5,8%), HR = 0,50 (0,31; 0,82)
- kliniczne złamania: 107/8168 (1,3%) vs 159/8112 (2,0%), HR = 0,64 (0,50; 0,82)
- złamania biodra: 8/800 (1,0%) vs 18/818 (2,2%), HR = 0,44 (0,18; 0,97)
- złamania nadgarstka: 34/810 (4,2%) vs 38/809 (4,7%), HR = 0,88 (0,55; 1,40)

Uwagi

- badanie nazwano *FIT II*, jednak w rzeczywistości była to część dużego badania *FIT*, w ramach którego oceniano 2 kohorty w ramach dwóch osobnych prób RCT (jednak o zbliżonej metodyce): kohortę pacjentek z wyjściowo obecnymi złamaniami kręgów, i kohortę bez takich złamań; publikacja *Cummings 1998* przedstawiała wyniki oceny tej drugiej kohorty
- randomizację wykonano w stosunku 1:1, w blokach o wielkości 10, stratyfikowanych względem ośrodka badawczego
- pacjenci w badaniu przez 2 lata otrzymywali alendronian w niższej, niezalecanej obecnie dawce 5 mg/dzień, a dopiero po 24 miesiącach badania, w wyniku zmiany protokołu, otrzymali 10 mg/dzień, co stanowiło istotne ograniczenie badania
- w publikacji *Black 1993* przedstawiono podstawowe założenia ogólnego badania *FIT*

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

FIT II (publikacje *Black 1993, Cummings 1998*)
▪ w tabeli przedstawiono jedynie informacje o ryzyku wystąpienia złamań, które raportowano w badaniu ▪ publikacja *Black 2000* przedstawiała wyniki w połączonej grupie pacjentek z osteoporozą z badań *FIT I* oraz *FIT II*, jednak raportowane tylko w postaci częstości zdarzeń/pacjento-lata, w związku z czym nie dało się ich wykorzystać bezpośrednio w prowadzonej metaanalizie sieciowej – niemniej jednak, z uwagi na równy rozkład liczby zdarzeń u ocenianych pacjentów, raportowane wyniki były bardzo zbliżone do HR lub RR obliczanych na podstawie danych z pierwotnych publikacji do badań *FIT I* oraz *FIT II* już wykorzystanych w analizie, ostatecznie więc wyników publikacji *Black 2000* nie wykorzystano w żadnych wariantach oceny, posłużyła jedynie do uzyskania danych odnośnie metodyki i charakterystyk populacji opisywanych badań

15.10.5Badanie VERT-NA

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *VERT-NA*.

VERT-NA (publikacja *Harris 1999*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	110 (Ameryka Północna)	**Sponsor**	Procter & Gamble Pharmaceuticals, Hoechst Marion Roussel
Okres obserwacji	36 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że próba 2400 pacjentek będzie wystarczająca do zapewnienia mocy statystycznej rzędu 90%, aby wykryć zmniejszenie o 40% ryzyka złamań kręgów względem grupy placebo, przy założeniu rocznej częstości złamań kręgów na poziomie 10%, spodziewanej utraty pacjentów rzędu 50% w ciągu 3 lat, oraz przy założeniu poziomu istotności p = 0,05.		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę ocenianych interwencji. Przyjęto poziom istotności p = 0,05. Złamania (zarówno kręgów, jak i pozostałe) analizowano jako czas do zdarzenia, oceniając różnice pomiędzy grupami przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa i testu log-rank (ze stratyfikacją)		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** • Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz co roku w okresie obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie pomiaru wysokości tylnego lub środkowego fragmentu kręgu do przedniego fragmentu do wartości 0,8 lub mniej (ant. *ratio of anterior or middle vertebral body height to the poesterior vertebral body height*) **Drugorzędowe punkty końcowe:** • Radiologicznie potwierdzone pozakręgowe złamania (obojczyka, kości ramiennej, nadgarstka, miednicy, biodra, kości nogi) • Zmiany markerów obrotu kostnego • Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) • Ocena bezpieczeństwa		
Interwencja i komparatory			
IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)		

VERT-NA (publikacja *Harris 1999*)

- **Ryzedronian (RIS)** w dawce 2,5 mg/dzień, doustnie, z wodą, 30-60 min przed śniadaniem
- **Ryzedronian (RIS)** w dawce 5 mg/dzień, doustnie, z wodą, 30-60 min przed śniadaniem
- **Placebo (PBO)** dopasowane do ryzedronianu

Wszyscy pacjenci otrzymywali wapń w dawce 1000 mg/dzień w pojedynczej dawce, w porze obiadu lub kolacji, oraz do 500 IU/dzień witaminy D, jeśli wyjściowe stężenie 25-hydroksywitaminy D wynosiło <40 nmol/l

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Kobiety samodzielnie poruszające się, niehospitalizowane (ang. *ambulatory*) ▪ Wiek ≤85 lat ▪ Co najmniej 5 lat od menopauzy (naturalnej lub chirurgicznej) ▪ 2 lub więcej radiograficznie stwierdzonych złamań kręgów (T4–L4, włącznie), lub 1 złamanie kręgu i niska gęstość mineralna kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1–L4): • ≤ 0,83 g/cm² (dla przyrządu Hologic) • ≤ 0,94 g/cm² (dla przyrządu Lunar) • wartości te odpowiadają T-score = -2 (2 odchylenia standardowe poniżej średniej dla młodych dorosłych)
Kryteria wykluczenia	▪ Choroby mogące zakłócać ocenę utraty masy kostnej kręgosłupa ▪ Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości, w tym: • kalcytonina, kalcytriol lub cholekalcyferol (wit. D_3) – w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, • steroidy anaboliczne, estrogen, leki estrogenopodobne lub progestyny – w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, • bisfosfoniany, fluorek lub implanty estrogenowe podskórne – w ciągu 6 miesięcy przed badaniem ▪ zaznaczono, że kobiety kwalifikowane do badania nie były wykluczane z powodu wcześniejszych lub trwających chorób przewodu pokarmowego, a także z powodu równoczesnego stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Charakterystyka populacji^	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni T-score (SD) (pomiar odcinka lędźwiowego kręgosłupa)	Średni T-score (SD) (pomiar szyjki kości udowej)	Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)
RIS (N = 821)	69 (7,7)	66,5 (13,6)	-2,4 (1,4)	-2,7 (1,1)	645 (80%)
PBO (N = 820)	68 (7,2)	67,0 (13,3)	-2,4 (1,4)	-2,6 (1,1)	639 (79%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że demograficzne charakterystyki pacjentów, oraz wartości pomiarów BMD były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami				

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem	Utrata z obserwacji, n (%)
RIS	9400	821	813 (99,0%)	324 (39,5%)	14 (1,7%)
PBO		820	815 (99,4%)	365 (44,5%)	21 (2,6%)
Ogółem		1641	1628 (99,2%)	689 (42,0%)	35 (2,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności, RIS vs PBO, n/N (%), efekt (95% CI)

IZAMBY (denosumab) | w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

VERT-NA (publikacja *Harris 1999*)
▪ nowe złamanie kręgów (po 36 miesiącach): 61/696 (8,8%) vs 93/678 (13,7%), HR = 0,59 (0,43; 0,82) ▪ nowe złamanie kręgów (po 12 miesiącach): 16/669 (2,4%) vs 42/660 (6,4%), HR = 0,35 (0,19; 0,62) ▪ złamania pozakręgowe: 33/812 (4,1%) vs 52/815 (6,4%), HR = 0,60 (0,39; 0,94) ▪ złamania nadgarstka: 14/812 (1,7%) vs 22/815 (2,7%) ▪ złamania biodra/miednicy: 12/812 (1,5%) vs 15/815 (1,8%) ▪ złamania kości ramiennej: 4/812 (0,5%) vs 10/815 (1,2%) ▪ złamania kości nogi: 4/812 (0,5%) vs 8/815 (1,0%) ▪ złamania obojczyka: 3/812 (0,4%) vs 0/815 (0,0%)
Uwagi
▪ w badaniu obecna była również grupa interwencji, w ramach której pacjenci otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dzień – nie jest to obecnie zalecana dawka ryzedronianu, więc nie uwzględniono jej w analizie ▪ randomizację wykonano w stosunku 1:1:1, w blokach o wielkości 3, ze stratyfikacją pod względem wyjściowej liczby złamań kręgów ▪ badanie VERT-NA prowadzono w USA (VERT North America), w odróżnieniu od jego bliźniaczego badania VERT-MN (VERT Multi-National), prowadzono międzynarodowo ▪ w tabeli przedstawiono jedynie informacje o ryzyku wystąpienia złamań, które raportowano w badaniu

15.10.6Badanie VERT-MN

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *VERT-MN*.

VERT-MN (publikacja *Reginster 2000*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R: 2, B: 2, W: 1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	80 (Europa i Australia)	**Sponsor**	Procter & Gamble Pharmaceuticals, Hoechst Marion Roussel
Okres obserwacji	36 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że próba 2500 pacjentek będzie wystarczająca do zapewnienia mocy statystycznej rzędu 90%, aby wykryć zmniejszenie o 40% ryzyka złamań kręgów względem grupy placebo, przy założeniu rocznej częstości złamań kręgów na poziomie 17% (w grupie kontrolnej), spodziewanej utraty pacjentów rzędu 50% w ciągu 3 lat, oraz przy założeniu poziomu istotności p = 0,05.		
Analiza statystyczna	Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę ocenianych interwencji. Przyjęto poziom istotności p = 0,05. Złamania (zarówno kręgów, jak i pozostałe) analizowano jako czas do zdarzenia, oceniając różnice pomiędzy grupami przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa i testu log-rank (ze stratyfikacją). Pozostałe oceniane punkty końcowe analizowano przy pomocy modelu ANOVA w przypadku ciągłych zmiennych, lub przy pomocy testu Cochrane-Mantel-Haenszel w przypadku zmiennych dyskretnych. W obu modelach wykorzystano stratyfikację odpowiednio pod względem leczenia, ośrodka oraz czynników stratyfikacyjnych wykorzystanych w randomizacji, oraz pod względem ośrodka oraz czynników stratyfikacyjnych wykorzystanych w randomizacji.		

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

VERT-MN (publikacja *Reginster 2000*)

Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Częstość występowania nowych złamań kręgów: analizowane na podstawie radiogramu w projekcji bocznej (ang. *lateral spine radiographs*), wykonywanego wyjściowo oraz co roku w okresie obserwacji; za nowe złamanie kręgu (ang. *new vertebral fracture*) uznawano zmniejszenie pomiaru wysokości tylnego, środkowego lub przedniego fragmentu kręgu o przynajmniej 15% w stosunku do wartości normatywnych obserwowanych wyjściowo; w przypadku analizy półilościowej (ang. *semiquantitative*), nowe złamania definiowano jako zmian a stopnia od normalnego (stopień 0) do łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego (zmiana do stopnia odpowiednio 1, 2 lub 3).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Radiologicznie potwierdzone pozakręgowe złamania (obojczyka, kości ramiennej, nadgarstka, miednicy, biodra, kości nogi)
- Pomiar wysokość ciała
- Zmiany markerów obrotu kostnego
- Zmiany gęstości mineralnej kości (BMD)
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Ryzedronian (RIS)** w dawce 2,5 mg/dzień, doustnie, z 240 ml wody, 30-60 min przed śniadaniem
- **Ryzedronian (RIS)** w dawce 5 mg/dzień, doustnie, z 240 ml wody, 30-60 min przed śniadaniem
- **Placebo (PBO)** dopasowane do ryzedronianu

Wszyscy pacjenci otrzymywali wapń w dawce 1000 mg/dzień w pojedynczej dawce, w porze obiadu lub kolacji, oraz do 500 IU/dzień witaminy D, jeśli wyjściowe stężenie 25-hydroksywitaminy D wynosiło poniżej 40 nmol/l

Populacja

Kryteria włączenia

- Kobiety samodzielnie poruszające się, niehospitalizowane (ang. *ambulatory*)
- Wiek ≤85 lat
- Co najmniej 5 lat od menopauzy (naturalnej lub chirurgicznej)
- 2 lub więcej radiograficznie stwierdzonych złamań kręgów (T4–L4)

Kryteria wykluczenia

- Choroby mogące zakłócać ocenę utraty masy kostnej kręgosłupa
- Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm kości, w tym:
  - kalcytonina, kalcytriol lub cholekalcyferol (wit. D_3) – w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania,
  - steroidy anaboliczne, estrogen, leki estrogenopodobne lub progestyny – w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,
  - bisfosfoniany, fluorek lub implanty estrogenowe podskórne – w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Zaznaczono, że kobiety kwalifikowane do badania nie były wykluczane z powodu wcześniejszych lub trwających chorób przewodu pokarmowego, a także z powodu równoczesnego stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Średni wzrost (SD) [cm]	Średni T-score (SD) (pomiar odcinka lędźwiowego kręgosłupa)	Wyjściowa obecność złamań kręgów, n (%)	Pacjenci ze stężeniem 25-hydroksywitaminy D < 40 nmol/l, n (%)
RIS (N = 408)	71 (7,0)	154,9 (7,3)	-2,84 (1,39)	408 (100%)	134/400 (34%)
PBO (N = 408)	71 (7,0)	155,5 (7,1)	-2,77 (1,28)	408 (100%)	148/403 (37%)

IZAMBY (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

VERT-MN (publikacja *Reginster 2000*)				
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentów (kliniczne oraz demograficzne) były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami			
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem
RIS	4400	408	407 (99,8%)	157 (38,5%)
PBO		408	407 (99,8%)	187 (45,8%)
Ogółem		816	814 (99,8%)	344 (42,3%)
Wyniki				

<u>Analiza skuteczności, DEN vs PBO, n/N (%), efekt (95% CI)</u>

- nowe złamanie kręgowe (po 36 miesiącach): 53/344 (15,4%) vs 89/346 (25,7%), HR = 0,51 (0,36; 0,73)
- nowe złamanie kręgowe (po 12 miesiącach): 19/333 (5,7%) vs 45/334 (13,5%)HR = 0,39 (0,22; 0,68)
- nowe złamanie kręgowe (24 miesiące fazy dodatkowej): 15/135 (11,1%) vs 29/130 (22,3%)
- złamania pozakręgowe: 36/406 (8,9%) vs 51/406 (12,6%), HR = 0,67 (0,44; 1,04)
- złamania pozakręgowe (24 miesiące fazy dodatkowej): 7/135 (5,2%) vs 11/130 (8,5%)
- złamania nadgarstka: 15/406 (3,7%) vs 21/406 (5,2%)
- złamania kości ramiennej: 7/406 (1,7%) vs 14/406 (3,4%)
- złamania biodra: 9/406 (2,2%) vs 11/406 (2,7%)
- złamania biodra (24 miesiące fazy dodatkowej): 0/135 (0,0%) vs 0/130 (0,0%)
- złamania miednicy: 5/406 (1,2%) vs 8/406 (2,0%)
- złamania kości nogi: 7/406 (1,7%) vs 5/406 (1,2%)
- złamania obojczyka: 2/406 (0,5%) vs 1/406 (0,2%)

Uwagi

- w badaniu obecna była również grupa interwencji, w ramach której pacjenci otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dzień – nie jest to obecnie zalecana dawka ryzedronianu, więc nie uwzględniono jej w analizie
- randomizację wykonano w stosunku 1:1:1
- badanie *VERT-MN* prowadzono międzynarodowo (*VERT Multi-National*), w odróżnieniu od jego bliźniaczego badania *VERT-NA* prowadzonego w USA (*VERT North America*),
- w tabeli przedstawiono jedynie informacje o ryzyku wystąpienia złamań, które raportowano w badaniu

15.10.7*Behanova 2019*

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Behanova 2019*.

Behanova 2019			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	Mediana (IQR) okresu obserwacji wyniosła 24,2 (23,7) miesiąca dla DEN i 28,4 (26,5) miesiąca dla doustnych bisfosfonianów
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Behanova 2019				
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Austria)		**Sponsor**	bd.
Analiza statystyczna	▪ Do porównania pacjentów według grup leczenia wykorzystano oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia. Aby określić związek między rodzajem leczenia a ryzykiem zgonu, wykorzystano modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa ▪ Do opisania czasu do wystąpienia kolejnego złamania biodra wykorzystano skumulowane szacunki częstości występowania kolejnego złamania biodra, uwzględniające zmienny okres obserwacji i współistniejące ryzyko zgonu			
Moc statystyczna	Nie sprecyzowano			
Oceniane punkty końcowe	▪ Zgon z jakiegokolwiek powodu ▪ Kolejne złamanie biodra			
Interwencja i komparatory	▪ DEN ▪ Doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS)			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Dane z 13 ubezpieczeń społecznych oraz Federalnego Ministerstwa pracy, Spraw Społecznych, Zdrowia i Ochrony Konsumentów w Austrii (obejmujące około 98% całej populacji) ▪ Wiek ≥ 50 lat w chwili wypisu ze szpitala oraz brak wcześniejszego leczenia przeciwosteoporotycznego (brak recepty w ciągu 6 miesięcy przed wystąpieniem złamania) ▪ Chorzy, u których wystąpiło złamanie biodra w okresie od stycznia 2012 r. do grudnia 2016 r. i którzy byli obserwowano pod kątem późniejszej złamań biodra i zgonu z jakiejkolwiek przyczyny do sierpnia 2017 r.			
Kryteria wykluczenia	▪ Wykluczano pacjentów z DEN w dawce 120 mg (przepisanym z powodu zaawansowanego nowotworu z przerzutami do kości)			
Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD)	Mężczyźni (%)	Nowe złamanie biodra po 6 miesiącach (%)	Mediana czasu do leczenia (IQR)
DEN (N = 555)	78,3 (9,6)	78 (14,1%)	43 (7,7%)	5,7 (2,1)
Doustne bisfosfoniany (N = 1919)	77,2 (9,9)	396 (20,6%)	143 (7,5%)	2,2 (7,1)
Przepływ chorych	▪ Ogółem do badania włączono 58071 chorych, z czego wykluczono 448 powtarzające się przypadki i 2113 pacjentów z identycznymi datami zgonu i złamania biodra. Następnie u 9358 chorych zastosowano leczenie przeciwosteoporotyczne, w tym denosumab u 1130 pacjentów. Po zastosowaniu metody PSM porównano po 554 chorych z grupy doustnych bisfosfonianów i DEN			
Opis głównych wyników				
Analiza skuteczności	• DEN vs ALN i/lub RIS:			
	Zgon pacjenta (populacja ogółem)	HR = 1,06 (95% CI: 0,81; 1,38)*		
	Zgon pacjenta (mężczyźni)	HR = 0,60 (95% CI: 0,30; 1,18)*		
	Zgon pacjenta (kobiety)	HR = 1,19 (95% CI: 0,88; 1,62)*		
	Kolejne złamanie biodra (populacja ogółem)	SHR = 1,34 (95% CI: 0,79; 2,27)*		
	Kolejne złamanie biodra (mężczyźni)	SHR = 0,32 (95% CI: 0,07; 1,56)*		
	Kolejne złamanie biodra (kobiety)	SHR = 1,74 (95% CI: 0,98; 3,06)*		
Uwagi				
▪ Data odcięcia danych: 9 sierpnia 2017 r.				

Behanova 2019
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak konsekutywnego włączania pacjentów do próby oraz retrospektywny charakter badania ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.10.8*Curtis 2024*

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Curtis 2024*.

Curtis 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	Średni okres (z uwzględnieniem cenzorowania pacjentów w momencie przerwania leczenia lub jego zmiany) wyniósł: 1,5 roku dla DEN i 1,1 roku dla ALE. Ogółem pacjentki obserwowano prawie 8 lat.
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	**Sponsor**	Amgen Inc.
Okres obserwacji	Ogółem obserwację chorych kontynuowano od 1. dnia od podania leków do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: określonego złamania, przerwania leczenia, zmiany terapii na inne leczenie osteoporozy, rozpoznania choroby Pageta lub nowotworu, a także zakończenia rejestracji w programie Medicare, zgonu lub zakończenia zbierania danych (31 grudnia 2019 r.)		
Analiza statystyczna	▪ Przyjęto poziom istotności statystycznej p < 0,05 ▪ Wykorzystano wieloczynnikową regresję logistyczną z leczeniem jako wynikiem do obliczenia *propensity score*, który określa warunkowe prawdopodobieństwo otrzymania denosumabu lub alendronianu. Z kolei wieloczynnikowe modele proporcjonalnego ryzyka Coxa z cenzorowanymi zdarzeniami jako wynikiem zostały wykorzystane do oszacowania warunkowego prawdopodobieństwa cenzorowania między grupami leczenia. Metody: ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia (IPTW) i ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa cenzorującego (IPCW) zostały wykorzystane do skorygowania o czynniki zakłócające w momencie rozpoczęcia leczenia i uwzględnienia potencjalnego błędu wynikającego z informacyjnego cenzorowania w okresie obserwacji w modelach wyników złamań. W odróżnieniu od metody *propensity score matching,* IPTW pozwala uniknąć wykluczenia niedopasowanych pacjentów z kohorty, co pozwala na lepsze zachowanie pierwotnej populacji badania po zastosowaniu dopasowania. Aby wyeliminować wartości odstające, odcięto 0,5% pacjentów na każdym końcu rozkładu IPTW ▪ Współczynniki ryzyka (RR) i różnice ryzyka dla każdego punktu końcowego wraz z 95% CI oszacowano dla 1, 2, 3, 5 i > 5 lat dla kohort denosumabu i alendronianu, aby odzwierciedlić punkty czasowe zgłoszone we wcześniej opublikowanych badaniach RCT i oszacować efekt leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		
Moc statystyczna	Przed przeprowadzeniem dopasowania kohort badanie miało 80% moc statystyczną do wykrycia RR < 0,88 lub RR > 1,13 dla wyniku złamania poważnego złamania osteoporotycznego.		
Oceniane punkty końcowe	▪ Złamania biodra, złamania pozakręgowe, w tym złamania miednicy, kości ramiennej, kości promieniowej/łokciowej, biodra i innych kości udowych), złamania kręgowe wymagające hospitalizacji, złamania pozakręgowe poza biodrem oraz poważne złamania osteoporotyczne		

Curtis 2024				
Interwencja i komparatory	▪ Denosumab stosowany podskórnie w dawce 60 mg ▪ Alendronian (nie podano szczegółów)			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Kobiety z PMO, które były leczone denosumabem lub alendronianem w okresie 1.01.2012 r. do 31.12.2018 r. ▪ Brak wcześniejszej terapii w kierunku osteoporozy (w tym alendronianu, ryzedronianu, doustnego i dożylnego ibandronianu, kwasu zoledronowego, denosumabu, abaloparatydu, teryparatydu, kalcytoniny i raloksifenu) ▪ Co najmniej 455 dni ciągłego uczestnictwa w planie zdrowotnym, począwszy od 1 stycznia 2006 r. ▪ Wiek ≥ 66 lat (wliczając wymagany 455-dniowy okres początkowy) ▪ Dane z bazy *the US Centers for Medicare and Medicaid Services' Chronic Condition Warehouse*			
Kryteria wykluczenia	▪ Stwierdzenie u pacjenta w momencie włączania do badania: choroby Pageta, nowotworu (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapia stosowanych w przypadku nowotworu			
Charakterystyka populacji (po IPTW)	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa biała (%)	Wyjściowe rodzaje złamań (%)	Stosowanie inhibitora pompy protonowej (%)
DEN (N = 478651)	74,90 (7,20)	405516 (84,72%)	▪ Zamknięte złamanie biodra: 12573 (2,63%) ▪ Złamanie kręgu: 30623 (6,40%) ▪ Złamanie poza biodrem i kręgami: 16586 (3,47%)	137 790 (28,79%)
ALN (N = 478651)	74,80 (6,87)	404855 (84,58%)	▪ Zamknięte złamanie biodra: 11392 (2,38%) ▪ Złamanie kręgu: 29749 (6,22%) ▪ Złamanie poza biodrem i kręgami: 15664 (3,27%)	136 290 (28,47%)
Przepływ chorych	▪ Do badania wstępnie zakwalifikowano 3702191 pacjentek, z których wykluczono 3116857, w tym z powodu otrzymywania różnych leków w tym samym czasie (897 chorych), płci męskiej lub nieokreślonej (113368) czy diagnozy nowotworu lub zastosowania terapii przeciwko niemu (206504). Ostatecznie do badania włączono 548006 pacjentów, z których 90805 otrzymywało DEN, a 457201 doustne bisfosfoniany, w tym 392682 było leczonych ALN. Po zastosowaniu metody IPTW porównano po 478651 pacjentów z grupy DEN i ALN			
Opis głównych wyników				
Analiza skuteczności	• Populacja ogólna: ▪ RR (95% CI) dla poważnego złamania osteoporotycznego: o 1 rok: 0,91 (0,85; 0,97), p < 0,05 o 2 lata: 0,88 (0,83; 0,93), p < 0,05 o 3 lata: 0,82 (0,77; 0,87), p < 0,05 o 5 lat: 0,69 (0,62; 0,76), p < 0,05 o Ogółem – 8 lat: 0,61 (0,48; 0,74), p < 0,05			

Curtis 2024

- RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:
  - 1 rok: 0,91 (0,85; 0,97), p < 0,05
  - 2 lata: 0,88 (0,83; 0,93), p < 0,05
  - 3 lata: 0,82 (0,77; 0,87), p < 0,05
  - 5 lat: 0,69 (0,62; 0,76), p < 0,05
  - Ogółem – 8 lat: 0,61 (0,48; 0,74), p < 0,05
- RR (95% CI) dla złamań kręgów wymagających hospitalizacji:
  - 1 rok: 0,91 (0,78; 1,04)
  - 2 lata: 0,90 (0,78; 1,02)
  - 3 lata: 0,85 (0,72; 1,02)
  - 5 lat: 0,83 (0,66; 0,99), p < 0,05
  - Ogółem – 8 lat: 0,70 (0,40; 1,01)
- RR (95% CI) dla złamań biodra:
  - 1 rok: 0,94 (0,85; 1,04)
  - 2 lata: 0,89 (0,80; 0,98), p < 0,05
  - 3 lata: 0,82 (0,74; 0,91), p < 0,05
  - 5 lat: 0,61 (0,53; 0,69), p < 0,05
  - Ogółem – 8 lat: 0,64 (0,39; 0,90), p < 0,05
- RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych, z wyłączeniem biodra:
  - 1 rok: 0,89 (0,81; 0,96), p < 0,05
  - 2 lata: 0,84 (0,78; 0,91), p < 0,05
  - 3 lata: 0,78 (0,72; 0,85), p < 0,05
  - 5 lat: 0,68 (0,57; 0,78), p < 0,05
  - Ogółem – 8 lat: 0,50 (0,35; 0,64), p < 0,05

• Podgrupa bez wcześniejszych złamań:

- RR (95% CI) dla poważnego złamania osteoporotycznego:
  - 1 rok: 0,89 (0,82; 0,96)
  - 2 lata: 0,86 (0,79; 0,92)
  - 3 lata: 0,77 (0,71; 0,84)
  - 5 lat: 0,67 (0,59; 0,74)
- RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:
  - 1 rok: 0,90 (0,83; 0,98)
  - 2 lata: 0,85 (0,78; 0,92)
  - 3 lata: 0,76 (0,70; 0,82)
  - 5 lat: 0,64 (0,57; 0,72)
- RR (95% CI) dla złamań kręgów wymagających hospitalizacji:
  - 1 rok: 0,91 (0,78; 1,04)
  - 2 lata: 0,90 (0,78; 1,02)
  - 3 lata: 0,85 (0,72; 1,02)
  - 5 lat: 0,83 (0,66; 0,99)
- RR (95% CI) dla złamań biodra:
  - 1 rok: 0,94 (0,81; 1,06)
  - 2 lata: 0,84 (0,73; 0,95)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Curtis 2024	

- 3 lata: 0,78 (0,68; 0,89)
- 5 lat: 0,56 (0,47; 0,66)

- RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych, z wyłączeniem biodra:
  - 1 rok: 0,88 (0,79; 0,98)
  - 2 lata: 0,85 (0,77; 0,93)
  - 3 lata: 0,74 (0,66; 0,81)
  - 5 lat: 0,69 (0,59; 0,78)

- Podgrupa z wcześniejszymi złamaniami:
  - RR (95% CI) dla poważnego złamania osteoporotycznego:
    - 1 rok: 0,92 (0,84; 1,01)
    - 2 lata: 0,90 (0,82; 0,98)
    - 3 lata: 0,88 (0,79; 0,98)
    - 5 lat: 0,75 (0,61; 0,89)
  - RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:
    - 1 rok: 0,90 (0,81; 0,99)
    - 2 lata: 0,88 (0,79; 0,97)
    - 3 lata: 0,86 (0,76; 0,97)
    - 5 lat: 0,70 (0,53; 0,88)
  - RR (95% CI) dla złamań kręgów wymagających hospitalizacji:
    - 1 rok: 1,01 (0,82; 1,20)
    - 2 lata: 0,93 (0,77; 1,10)
    - 3 lata: 0,84 (0,68; 1,01)
    - 5 lat: 0,82 (0,59; 1,04)
  - RR (95% CI) dla złamań biodra:
    - 1 rok: 0,93 (0,78; 1,07)
    - 2 lata: 0,93 (0,80; 1,07)
    - 3 lata: 0,86 (0,71; 1,00)
    - 5 lat: 0,71 (0,53; 0,89)
  - RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych, z wyłączeniem biodra:
    - 1 rok: 0,87 (0,76; 0,99)
    - 2 lata: 0,82 (0,72; 0,93)
    - 3 lata: 0,86 (0,72; 1,00)
    - 5 lat: 0,66 (0,44; 0,88)

- Podgrupa w wieku > 80 lat:
  - RR (95% CI) dla poważnego złamania osteoporotycznego:
    - 1 rok: 0,83 (0,75; 0,90)
    - 2 lata: 0,84 (0,77; 0,92)
    - 3 lata: 0,82 (0,73; 0,90)
    - 5 lat: 0,70 (0,60; 0,79)
  - RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:
    - 1 rok: 0,83 (0,74; 0,92)
    - 2 lata: 0,84 (0,75; 0,92)
    - 3 lata: 0,82 (0,72; 0,91)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Curtis 2024	

- 5 lat: 0,69 (0,59; 0,80)
- RR (95% CI) dla złamań kręgów wymagających hospitalizacji:
  - 1 rok: 0,83 (0,65; 1,00)
  - 2 lata: 0,85 (0,68; 1,02)
  - 3 lata: 0,79 (0,62; 0,96)
  - 5 lat: 0,78 (0,57; 0,99)
- RR (95% CI) dla złamań biodra:
  - 1 rok: 0,82 (0,70; 0,94)
  - 2 lata: 0,84 (0,72; 0,96)
  - 3 lata: 0,81 (0,69; 0,94)
  - 5 lat: 0,66 (0,53; 0,79)
- RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych, z wyłączeniem biodra:
  - 1 rok: 0,84 (0,72; 0,96)
  - 2 lata: 0,80 (0,69; 0,90)
  - 3 lata: 0,80 (0,67; 0,93)
  - 5 lat: 0,68 (0,54; 0,82)

- Populacja ITT (brak cenzorowania na zmianę/zakończenie leczenia):
  - RR (95% CI) dla poważnego złamania osteoporotycznego:
    - 1 rok: 0,91 (0,87; 0,96)
    - 2 lata: 0,92 (0,89; 0,96)
    - 3 lata: 0,91 (0,88; 0,94)
    - 5 lat: 0,91 (0,88; 0,94)
    - Ogółem – 8 lat: 0,91 (0,88; 0,94)
  - RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:
    - 1 rok: 0,91 (0,85; 0,96)
    - 2 lata: 0,89 (0,86; 0,93)
    - 3 lata: 0,88 (0,84; 0,91)
    - 5 lat: 0,88 (0,85; 0,91)
    - Ogółem – 8 lat: 0,89 (0,85; 0,92)
  - RR (95% CI) dla złamań kręgów wymagających hospitalizacji:
    - 1 rok: 0,91 (0,80; 1,02)
    - 2 lata: 1,01 (0,93; 1,09)
    - 3 lata: 1,03 (0,96; 1,10)
    - 5 lat: 1,02 (0,95; 1,08)
    - Ogółem – 8 lat: 1,01 (0,95; 1,07)
  - RR (95% CI) dla złamań biodra:
    - 1 rok: 0,93 (0,85; 1,02)
    - 2 lata: 0,90 (0,84; 0,96)
    - 3 lata: 0,89 (0,84; 0,94)
    - 5 lat: 0,89 (0,84; 0,93)
    - Ogółem – 8 lat: 0,88 (0,83; 0,93)
  - RR (95% CI) dla złamań pozakręgowych, z wyłączeniem biodra:
    - 1 rok: 0,89 (0,82; 0,95)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Curtis 2024
○ 2 lata: 0,88 (0,83; 0,93) ○ 3 lata: 0,86 (0,82; 0,90) ○ 5 lat: 0,86 (0,82; 0,90) ○ Ogółem – 8 lat: 0,86 (0,82; 0,90) • Alternatywna definicja złamań kręgów (analiza wrażliwości): ▪ RR (95% CI): ○ 1 rok: 0,93 (0,83; 1,04) ○ 2 lata: 0,95 (0,85; 1,05) ○ 3 lata: 0,88 (0,78; 0,98) ○ 5 lat: 0,95 (0,78; 1,12) ○ Ogółem – 8 lat: 0,74 (0,48; 1,00)
Uwagi
▪ Pierwszego pacjenta włączono 1 stycznia 2012 r., a ostatniego 31 grudnia 2018 r. ▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny oraz retrospektywny charakter badań

15.10.9 *Everts-Graber 2023*

Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Everts-Graber 2023*.

Everts-Graber 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	Mediana okresu leczenia wyniosła 2,8 (IQR: 2,2; 4,7) roku dla DEN i 4,7 (IQR: 2,7; 6,5) roku dla ALN
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA
Liczba ośrodków	1 (Szwajcaria)	**Sponsor**	*University of Bern Oste oRheuma Bern AG* oraz *the Cam pus Stiftung Lindenhof Bern, Switzerland* (Bonel_21-01_Netz_AFF)
Analiza statystyczna	▪ Przeanalizowano związek bisfosfonianów (zoledronianu, ibandronianu i alendronianu) i terapii denosumabem ze złamaniami osteoporotycznymi w różnych lokalizacjach (biodra, kręgów, kości pozakręgowych i innych) w ujęciu czas-do-zdarzenia. W analizie uwzględniono metody leczenia jako zmienne współzmienne w modelu regresji Coxa, uwzględniające wiele zdarzeń na pacjenta. Modelowaliśmy osoby z wieloma złamaniami, wskazując klastry błędów standardowych dla każdego pacjenta w modelu regresji, aby wziąć pod uwagę leczenie w momencie złamania. Pacjentów w wieku ≥ 50 lat uznano za zagrożonych (*at risk*). Wyróżniono cztery różne okresy: „przed rozpoczęciem leczenia", „terapia bisfosfonianami", „terapia denosumabem" i „przerwa w przyjmowaniu leków" oraz obliczono współczynniki ryzyka (HR) z 95% przedziałami ufności (CI), używając „przed leczeniem" jako odniesienia i z błędami standardowymi, aby umożliwić korelację dla poszczególnych pacjentów		
Moc statystyczna	Nie sprecyzowano		
Oceniane punkty końcowe	Wcześniejsze złamania po 50. roku życia oraz nowe złamania w okresie obserwacji rejestrowano podczas ustrukturyzowanych wywiadów osobistych, oprócz metod leczenia przed i po włączeniu do		

Everts-Graber 2023				
	kohorty. Pacjenci byli badani co najmniej co 1-3 lata na skan DXA, który zawsze obejmował ocenę złamań kręgów. Wszystkie złamania kliniczne po 50. roku życia uznano za złamania osteoporotyczne; wykluczono złamania palców rąk i stóp oraz czaszki, a także te związane z urazami o dużej energii. Morfometryczna ocena złamań kręgów została przeprowadzona za pomocą półilościowej metody Genant na bocznych skanach kręgosłupa (Th6 do L4). Złamania kręgów stopnia 2 i 3 (≥ 25% utraty wysokości kręgu) odnotowywano jako złamania morfometrycznie kręgów na początku badania i w trakcie obserwacji.			
Interwencja i komparatory	▪ DEN ▪ ALN			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Pacjenci z krajowego rejestru osteoporozy prowadzonego przez Swiss Society of Rheumatology w ramach jednego nieakademickiego ośrodka ambulatoryjnego ▪ Rejestr uwzględnia pacjentów skierowanych na absorpcjometrię rentgenowską o podwójnej energii ▪ Chorzy byli obserwowani od 1 stycznia 2015 r. do 30 września 2019 r. ▪ Pacjenci byli leczeni denosumabem, bisfosfonianami lub obydwoma rodzajami leków sekwencyjnie			
Kryteria wykluczenia	▪ Nie zdefiniowano			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Mężczyźni (%)	Minimalna mediana T-score (IQR)	Stosowanie inhibitora aromatazy (%)
Pierwsza terapia DEN (N = 684) przed IPTW	69 (10)	31 (4,5%)	-2,6 (0,93)	74 (11%)
Pierwsza terapia bisfosfoniany (N = 2384) przed IPTW	70 (10)	295 (12%)	-2,5 (1,1)	40 (1,7%)
Pierwsza terapia DEN (N = 683) po IPTW	71,0 (10,2)	50 (7,4%)	-2,6 (1,0)	40 (5,9%)
Pierwsza terapia bisfosfoniany (N = 891) po IPTW	70,6 (11,4)	62 (7,0%)	-2,5 (0,9)	59 (6,6%)
Przepływ chorych	▪ Z całej włączonej kohorty 3068 pacjentów, 2384 chorych otrzymało jako pierwsze bisfosfoniany, a 684 pacjentów denosumab. Po zastosowaniu metody IPTW porównano 683 chorych z grupy DEN i 891 pacjentów z grupy bisfosfonianów			
Opis głównych wyników				
Analiza skuteczności	• DEN vs ALN: ▪ HR (95% CI) dla złamania biodra: o surowy: 1,28 (0,68; 2,41), p = 0,443 o dopasowany: 0,67 (0,33; 1,37), p = 0,27 o z wykorzystaniem IPTW: 0,54 (0,29; 0,98) ▪ HR (95% CI) dla złamań kręgów: o surowy: 0,76 (0,58; 0,99), p = 0,044 o dopasowany: 0,47 (0,35; 0,64), p < 0,001 o z wykorzystaniem IPTW: 0,37 (0,28; 0,49) ▪ HR (95% CI) dla złamań pozakręgowych:			

Everts-Graber 2023
○ surowy: 1,21 (0,92;1,61), p = 0,173 ○ dopasowany: 0,80 (0,60; 1,08), p = 0,142 ○ z wykorzystaniem IPTW: 0,38 (0,29; 0,50) ▪ HR (95% CI) dla jakichkolwiek złamań: ○ surowy: 0,97 (0,80; 1,17), p = 0,756 ○ dopasowany: 0,62 (0,51; 0,76), p < 0,001 ○ z wykorzystaniem IPTW: 0,38 (0,31; 0,47)
Uwagi
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za przeprowadzenie próby w jednym ośrodku oraz retrospektywny charakter badania ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był ALN i takie wyniki zaprezentowano z tego badania

15.10.10 *Imai 2023*

Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Imai 2023*.

Imai 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	Do 6 lat
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	**Sponsor**	W części *Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs* (22lk0201702t0002) z *Japan Agency for Medical Research and Development* oraz Eli Lilly Japan
Analiza statystyczna	▪ Surowe wskaźniki zapadalności na 100000 osobo-lat i 95% przedziały ufności (CI) obliczono metodą osobo-lat. Różnice we wskaźnikach zapadalności pomiędzy lekami antyresorpcyjnymi wyrażono jako skorygowane współczynniki zapadalności z 95% CI oszacowanymi za pomocą regresji Poissona, z uwzględnieniem płci, wieku i wskaźnika chorób współistniejących Charlsona		
Moc statystyczna	Nie sprecyzowano		
Oceniane punkty końcowe	▪ Złamanie trzonu kości udowej ▪ Wszystkie złamania kości udowej		
Interwencja i komparatory	▪ DEN ▪ ALN ▪ RIS		

Imai 2023			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Chorzy, którzy po raz pierwszy stosowali bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), estrogeny, kalcytoniny i denosumab, bez wcześniejszego złamania kości udowej ▪ Miesiąc zaindeksowania w bazie zdefiniowano dla każdego pacjenta jako miesiąc pierwszego przepisania jakiegokolwiek leku antyresorpcyjnego w okresie od kwietnia 2010 do sierpnia 2016, co oznacza, że pacjenci byli obserwowani przez maksymalnie 6 lat ▪ Diagnoza osteoporozy (kody ICD-10: M81) oraz zapisy dotyczące przepisywania leków antyresorpcyjnych i o okresach wolnych od przepisywania leków antyresorpcyjnych wynoszących co najmniej 3 miesiące przed miesiącem indeksowania ▪ Wykorzystano kohorty w oparciu o dane z bazy *National Database of Health Insurance Claims oj Japan* (NDB) między kwietniem 2009 r. a październikiem 2016 r.		
Kryteria wykluczenia	▪ Pacjenci, którzy mieli kody ICD-10 dla jakiegokolwiek złamania kości udowej w okresie do 2 miesięcy po miesiącu zaindeksowania w bazie		
Charakterystyka populacji	Mężczyźni (%)	Wiek [lata]	Średni wskaźnik chorób współistniejących Charlsona (SD)
N = 7958655	919852 (11,6%)	≤49: 248646 (3,1%) 50-64: 1191336 (15,0%) 65-74: 2443428 (39,7%) ≥75: 4075245 (51,2%)	2,41 (2,68)
Przepływ chorych	▪ W bazie NDB zidentyfikowano 8336282 pacjentów z diagnozą osteoporozy, przepisanym lekiem antyresorpcyjnymi oraz zrealizowaną receptą, a także okresem wolnym od przepisania takich leków, wynoszącym co najmniej 3 miesiące przed datą zaindeksowania w bazie, w tym 7958655 chorych nie miało w okresie 2 miesięcy po zaindeksowaniu złamania kości udowej. Wśród tych pacjentów wyróżniono 353218 chorych ze złamaniem kości udowej oraz 22604 pacjentów ze złamaniem trzonu kości udowej		
Opis głównych wyników			
Analiza skuteczności	• DEN vs ALN:		
	Złamanie trzonu kości udowej	**IRR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96)***	
	Wszystkie złamania kości udowej	**IRR = 1,15 (95% CI: 1,11; 1,18)***	
	• DEN vs RIS:		
	Złamanie trzonu kości udowej	**IRR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,28)***	
	Wszystkie złamania kości udowej	**IRR = 1,22 (95% CI: 1,18; 1,25)***	
Uwagi			
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak konsekutywnego włączania pacjentów do próby oraz retrospektywny charakter badania ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynymi komparatorami odpowiednim dla analizy były ALN i RIS, więc takie wyniki zaprezentowano z tego badania			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

15.10.11 *Pedersen 2019*

Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pedersen 2019*.

Pedersen 2019				
Metodyka				
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	Mediana okresu obserwacji około 3 lata	
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA	
Liczba ośrodków	wielośrodkowe	**Sponsor**	Grant *Aarhus University Research Foundation* i *Program for Clinical Research Infrastructure* (*PRO-CRIN*) z *the Lundbeck Foundation* i *the Novo Nordisk Foundation*	
Analiza statystyczna	▪ Obliczono surowe wskaźniki złamań na 1000 osobo-lat ▪ Wykreślono krzywe skumulowanej częstości występowania złamań biodra i złamań dowolnego typu dla poszczególnych kohort, uwzględniając zgon jako ryzyko konkurencyjne i ważąc wszystkie obserwacje za pomocą ustabilizowanego odwrotnego prawdopodobieństwa wag leczenia (IPTW) w celu zrównoważenia zmierzonych zmiennych współzależnych ▪ Ponadto obliczono różnice ryzyka (w oparciu o skumulowaną częstość występowania) z 95% przedziałami ufności (CI). Wykorzystano regresję proporcjonalnego ryzyka Coxa do obliczenia surowych i skorygowanych współczynników ryzyka (aHR) z 95% przedziałami ufności (CI) dla każdego wyniku, ogólnego i stratyfikowanego według grupy wiekowej, płci i historii złamań			
Moc statystyczna	Nie sprecyzowano			
Oceniane punkty końcowe	▪ Pierwszorzędowym punktem końcowym było złamanie biodra, określane na podstawie pierwotnego lub wtórnego rozpoznania podczas hospitalizacji. Drugorzędnym punktem końcowym było każde złamanie, w tym pierwotne lub wtórne rozpoznanie podczas hospitalizacji złamań biodra lub kręgów oraz pierwotne lub wtórne rozpoznanie złamań pozakręgowych, innych niż biodro, odnotowanych podczas dowolnej wizyty w szpitalu (stacjonarnej, ambulatoryjnej lub na oddziale ratunkowym)			
Interwencja i komparatory	▪ DEN ▪ ALN			
Populacja				
Kryteria włączenia	▪ Pacjenci leczeni denosumabem lub alendronianem, które wydano im po raz pierwszy w okresie od 26 maja 2010 r. do 31 grudnia 2017 r. ▪ Data pierwszego wydania leków w każdej kohorcie była datą zaindeksowania pacjenta w bazie ▪ Bazy *the Danish Civil Registration System*, *the Danish National Health Services Prescription Database* i *the Danish National Patient Registry*			
Kryteria wykluczenia	▪ Pacjenci, u których odnotowano wypisanie jakiegokolwiek leku na osteoporozę (np. denosumabu, alendronianu, raloksifenu, ipriflawonu, ranelinianu strontu, innych bisfosfonianów, teryparatydu czy kalcytoniny) w okresie 12 miesięcy poprzedzających datę zaindeksowania w bazie ▪ Wiek < 50 lat ▪ Nowotwór lub choroba Pageta (alternatywne wskazania do stosowania DEN lub ALN), stwierdzone w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania			
Charakterystyka populacji	Grupa wiekowa (%)	Mężczyźni (%)	Historia złamań (%)	Przewlekła choroba nerek (%)
DEN (N = 4624)	50-59: 604 (13,1%) 60-69: 1382 (29,9%)	589 (12,7%)	1508 (32,6%)	161 (3,5%)

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Pedersen 2019				
	70-79: 1496 (32,4%) ≥80: 1142 (24,7%)			
ALN (N = 87731)	50-59: 12344 (14,1%) 60-69: 26923 (30,7%) 70-79: 28320 (32,3%) ≥80: 20144 (23,0%)	16700 (19,0%)	26190 (29,9%)	1131 (1,3%)
Przepływ chorych	▪ Nie podano szczegółów			
Opis głównych wyników				
Analiza skuteczności	○ DEN vs ALN			
Populacja ogólna	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36) ○ po IPTW: HR = 1,08 (95% CI: 0,92; 1,28)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,99 (95% CI: 0,91; 1,08) ○ po IPTW: HR = 0,92 (95% CI: 0,83; 1,02)	
Populacja ogólna (okres obserwacji cenzorowany w momencie zmiany lub zakończenia leczenia)	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,01 (95% CI: 0,84; 1,22) ○ po IPTW: HR = 0,88 (95% CI: 0,71; 1,09)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,93 (95% CI: 0,83; 1,03) ○ po IPTW: HR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,97)	
Wiek < 80 lat	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36) ○ po IPTW: HR = 1,08 (95% CI: 0,92; 1,28)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,93 (95% CI: 0,83; 1,04) ○ po IPTW: HR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,97)	
Wiek ≥ 80 lat	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,04 (95% CI: 0,84; 1,28) ○ po IPTW: HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,27) ○ po IPTW: HR = 1,06 (95% CI: 0,89; 1,26)	
Mężczyźni	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,38 (95% CI: 0,93; 2,07) ○ po IPTW: HR = 1,24 (95% CI: 0,79; 1,95)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 1,17 (95% CI: 0,87; 1,57) ○ po IPTW: HR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36)	
Kobiety	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,34) ○ po IPTW: HR = 1,03 (95% CI: 0,87; 1,22)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,95 (95% CI: 0,86; 1,04) ○ po IPTW: HR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99)	
Podgrupa bez wcześniej-szych złamań	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,17 (95% CI: 0,96; 1,42) ○ po IPTW: HR = 1,05 (95% CI: 0,83; 1,32)	
	Złamania ogółem		○ surowy: HR = 0,82 (95% CI: 0,70; 0,97) ○ po IPTW: HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93)	
Podgrupa z wcześniej-szymi złamaniami	Złamanie biodra		○ surowy: HR = 1,13 (95% CI: 0,93; 1,38) ○ po IPTW: HR = 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34)	

Pedersen 2019		
	Złamania ogółem	○ surowy: HR = 0,89 (95% CI: 0,78; 1,02) ○ po IPTW: HR = 0,84 (95% CI: 0,71; 0,98)
Podgrupa bez wcześniejszych złamań biodra	Złamanie biodra	○ surowy: HR = 1,15 (95% CI: 0,98; 1,35) ○ po IPTW: HR = 1,04 (95% CI: 0,86; 1,26)
	Złamania ogółem	○ surowy: HR = 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08) ○ po IPTW: HR = 0,89 (95% CI: 0,79; 0,99)
Podgrupa z wcześniejszymi złamaniami biodra	Złamanie biodra	○ surowy: HR = 1,33 (95% CI: 0,99; 1,79) ○ po IPTW: HR = 1,25 (95% CI: 0,89; 1,76)
	Złamania ogółem	○ surowy: HR = 1,07 (95% CI: 0,86; 1,34) ○ po IPTW: HR = 1,11 (95% CI: 0,85; 1,44)
Uwagi		
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak jednoznacznego określenia czy rekrutacja pacjentów do badania przebiegała w sposób konsekutywny oraz retrospektywny charakter badania		

15.10.12 *Tai 2023*

Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tai 2023*.

Tai 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**Okres obserwacji**	W próbie podano jedynie, że średni (SD) okres obserwacji wyniósł dla chorych, którzy przeżyli 5,7 (3,0) pacjento-lat, a dla pacjentów, którzy nie przeżyli 3,7 (2,0) lat
Skala NICE	6/8	**Klasyfikacja AOTMiT**	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	**Sponsor**	Po części z grantu *Taiwanese Osteoporosis Association* oraz granty MOST 110-2314-B-006-031, MOST 106-2314-B-006-064-MY2 i MOST 108-2314-B-006-043-MY2 z *Ministry of Science and Technology*
Okres obserwacji	Do 10 lat		
Analiza statystyczna	▪ Do analizy zmiennych kategorycznych zastosowano testy c2, a do analizy zmiennych ciągłych testy t. Do oszacowania współczynnika ryzyka (HR) z 95% przedziałem ufności (CI) wykorzystano wielo-czynnikowy model proporcjonalnego ryzyka Coxa		
Moc statystyczna	Nie sprecyzowano		
Oceniane punkty końcowe	▪ Ocena śmiertelności z wszystkich przyczyn		

Tai 2023			
Interwencja i komparatory	▪ DEN ▪ Doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS)		
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Dane z *National Health Insurance Research Database* (NHIRD) w Tajwanie ▪ Pacjenci z osteoporotycznymi złamaniami kręgów w latach 2009-2019 (złamanie kręgów + diagnoza osteoporozy)		
Kryteria wykluczenia	▪ Chorzy nieznanej płci ▪ Pacjenci w wieku < 40 lat ▪ Złamania przed 2008 r. ▪ Stosowanie leków przeciwosteoporotycznych przed złamaniami kręgów		
Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Mężczyźni (%)	Stosowanie leków przeciwosteoporotycznych (%)
Pacjenci, którzy przeżyli	72,1 (10,6)	7609 (19,4%)	21266 (54,2%)
Pacjenci, którzy nie przeżyli	79,2 (8,8)	6937 (33,5%)	10402 (50,2%)
Przepływ chorych	▪ Łącznie w bazie NHIRD uwzględniono 22498626 pacjentów, z czego do analizy włączono 84287 chorych z diagnozą osteoporozy i złamaniem kręgów między 2009, a 2019 r. Z tego wykluczono 28 chorych o nieznanej płci, 523 pacjentów młodszych niż 40 lat, 22622 chorych, którzy stosowali leczenie przeciwosteoporotyczne przed zaindeksowaniem w bazie i 1152 pacjentów stosujących teryparatydu. Ostatecznie w ocenie znalazło się 59962 chorych		
Opis głównych wyników			
Analiza skuteczności	DEN vs ALN i/lub RIS:		
	Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgów (populacja ogółem)	HR = 0,64 (95% CI: 0,60; 0,69)	
	Zgon pacjenta z osteoporozą i złamaniami kręgów (z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu)	HR = 0,75 (95% CI: 0,68; 0,83)	
Uwagi			
▪ W ocenie NICE nie przyznano punktu za brak konsekutywnego włączania pacjentów do próby oraz retrospektywny charakter badania ▪ W próbie przedstawiono wyniki dla porównania DEN z różnymi rodzajami terapii, ale jedynym komparatorem odpowiednim dla analizy był doustne bisfosfoniany (ALN i/lub RIS) i takie wyniki zaprezentowano z tego badania			

15.10.13 Podsumowanie badań wykorzystanych w dodatkowych wariantach porównania pośredniego

IZAMBY (denosumab)	w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Tabela 121. Podsumowanie charakterystyki badan uwzględnionych w dodatkowych wariantach porównania pośredniego.

Badanie	Źródła	Interwencje	Populacja	FU [mies]	Metodyka	Ryzyko złamań kręgów	Ryzyko złamań pozakręgowych	Ryzyko złamań biodra
ADAMO	*Orwoll 2012*	DEN vs PBO DEN: 60 mg s.c.	Mężczyźni z osteoporozą	12	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, faza III, wieloośrodkowe Sponsor: Amgen	0/121 (0,0%) vs 1/121 (0,8%)	bd.	bd.
BMD-MN	*Fogelman 2000*	RIS vs PBO RIS: 5 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	24	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe (13 ośrodków) Sponsor: Procter and Gamble Pharmaceuticals oraz Aventis Pharmaceuticals	8/112 (7,1%) vs 17/125 (13,6%)	7/177 (4,0%) vs 13/180 (7,2%)	bd.
Boonen 2009	*Boonen 2009*	RIS vs PBO RIS: 35 mg/tydz.	Mężczyźni z osteoporozą	24	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, faza III, wieloośrodkowe Sponsor: Procter and Gamble Pharmaceuticals oraz Aventis Pharmaceuticals	2/173 (1,2%) vs 0/80 (0,0%)	bd.	bd.
Carfora 1998	*Carfora 1998*	ALN vs PBO	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	30	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo	1/34 (2,9%) vs 4/34 (11,8%)	bd.	bd.
Doria 2016	*Doria 2016*	DEN vs ALN DEN: 60 mg s.c.	Mężczyźni z rakiem prostaty i ADT	24	RTC, podwójnie zaślepione, aktywna kontrola, wieloośrodkowe Sponsor: brak danych	18/117 (15,4%) vs 24/117 (20,5%)	bd.	bd.

Badanie	Źródła	Interwencje	Populacja	FU [mies]	Metodyka	Ryzyko złamań kręgów	Ryzyko złamań pozakręgowych	Ryzyko złamań biodra
		ALN: 70 mg/tydz.						
Dursun 2001	*Dursun 2001*	ALN vs PBO ALN: 10 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	12	RTC, kontrola placebo, brak informacji o zaślepieniu i liczbie ośrodków Sponsor: brak danych	12/38 (31,6%) vs 14/35 (40,0%)	bd.	bd.
Greenspan 2002	*Greenspan 2002*	ALN vs PBO ALN: 10 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, przebywające w ośrodkach opieki długoterminowej	24	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe (25 w USA) Sponsor: Merck	bd.	bd.	2/163 (1,2%) vs 4/164 (2,4%)
Koh 2016 (NCT01457950)	*Koh 2016*	DEN vs PBO DEN: 60 mg s.c.	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	6	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, faza 3, wieloośrodkowe (10 w Korei Płd.) Sponsor: GlaxoSmithKline	bd.	1/69 (1,4%) vs 1/66 (1,5%)	bd.
Liberman 1995	*Liberman 1995*	ALN vs PBO ALN: 10 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	36	Połączona analiza 2 badań RTC (drugie badanie to *Tucci 1996*), podwójnie zaślepionych, z kontrolą placebo, faza 3, wieloośrodkowe Sponsor: brak danych	5/175 (2,9%) vs 22/355 (6,2%) Wykorzystane w obliczeniach dane pochodziły z połączonej analizy z badaniem *Tucci 1996*	bd.	bd.
Miller 2004	*Miller 2004*	ALN vs PBO ALN: 70 mg/tydz.	Mężczyźni z osteoporozą	12	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo	6/80 (7,5%) vs 3/41 (7,3%)	bd.	bd.

Badanie	Źródła	Interwencje	Populacja	FU [mies]	Metodyka	Ryzyko złamań kręgów	Ryzyko złamań pozakręgowych	Ryzyko złamań biodra
					Sponsor: Merck			
Muscoso 2004	*Muscoso 2004*	ALN vs RIS ALN: 10 mg/dzień RIS: 5 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	24	RTC bez zaślepienia, aktywna kontrola Sponsor: brak danych	4/1000 (0,4%) vs 0/100 (0,0%)	2/1000 (0,2%) vs 0/100 (0,0%)	bd.
Orwoll 2000	*Orwoll 2000*	ALN vs PBO ALN: 10 mg/dzień	Mężczyźni z osteoporozą	24	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe (20 ośrodków w 11 krajach) Sponsor: Merck	1/146 (0,7%) vs 7/95 (7,4%)	6/146 (4,1%) vs 5/95 (5,3%)	bd.
Palomba 2005	*Palomba 2005, Palomba 2008*	RIS vs PBO RIS: 35 mg/tydz.	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną i nieswoistym zapaleniem jelit (IBD)	12	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo Sponsor: deklarowano brak zewnętrznego wsparcia	5/40 (12,5%) vs 14/41 (34,1%)	0/40 (0,0%) vs 4/41 (9,8%)	bd.
PROUD	*Greenspan 2025*	DEN vs PBO DEN: 60 mg s.c.	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną (starsze kobiety przebywające w placówkach opieki społecznej)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Reid 2000	*Reid 2000*	RIS vs PBO RIS: 5 mg/dzień	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą w wyniku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów	12	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe Sponsor: Procter and Gamble Pharmaceuticals	3/60 (5,0%) vs 9/60 (15,0%)	8/100 (8,0%) vs 6/96 (6,3%)	bd.

Badanie	Źródła	Interwencje	Populacja	FU [mies]	Metodyka	Ryzyko złamań kręgów	Ryzyko złamań pozakręgowych	Ryzyko złamań biodra
Ringe 2006	*Ringe 2006, Ringe 2009*	RIS vs PBO RIS: 5 mg/dzień	Mężczyźni z osteoporozą	24	RTC, bez zaślepienia, kontrola standardowego leczenia, jednoośrodkowe Sponsor: deklarowano brak zewnętrznego wsparcia	14/152 (9,2%) vs 35/148 (23,6%)	18/152 (11,8%) vs 33/148 (22,3%)	bd.
Saag 2018	*Saag 208, Saag 2019*	DEN vs RIS	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą w wyniku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów	24	RTC, podwójnie zaślepione, z aktywną kontrolą, typu non-inferiority, wieloośrodkowe (79 ośrodków), Sponsor: Amgen	15/338 (4,4%) vs 24/346 (6,9%)	bd.	bd.
Smith 2009	*Smith 2009*	DEN vs PBO DEN: 60 mg s.c.	Mężczyźni z rakiem prostaty i ADT	36	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe (156 ośrodków) Sponsor: Amgen	10/679 (1,5%) vs 26/673 (3,9%)	bd.	bd.
Tucci 1996	*Tucci 1996*	ALN vs PBO ALN: 10 mg/dzień	Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną	36	RTC, podwójnie zaślepione, kontrola placebo, wieloośrodkowe (18 ośrodków), Sponsor: bd. Dane z tego badania zostały połączone z danymi *Liberman 1995* i tam zostały opisane; w niniejszej analizie dane dotyczące złamań kręgów zostały wykorzystane	bd.	7/94 (7,4%) vs 21/192 (10,9%)	bd.

Badanie	Źródła	Interwencje	Populacja	FU [mies]	Metodyka	Ryzyko złamań kręgów	Ryzyko złamań pozakręgowych	Ryzyko złamań biodra
					z połączonej analizy (*Liberman 1995*), natomiast dane odnośnie złamań pozakręgowych pochodziły z populacji badania *Tucci 1996*			

IZAMBY (denosumab)

w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT porównujących denosumab z komparatorami (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwenci, skuteczność, bezpieczeństwo), badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, porównanie pośrednie denosumabu z komparatorami, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	Opis badań wtórnych, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	Opis badań RWE porównujących denosumab z komparatorami (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	Dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 21
Tabela 4. Kryteria PICOS. 22
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)*. 30
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy. 32
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *DIRECT*; DEN vs ALN. 50
Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *DIRECT*. 51
Tabela 9. Ocena mocy w badaniu *DIRECT*. 51
Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *DIRECT*. 52
Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniu *DIRECT*. 52
Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *DIRECT* według narzędzia RoB2. 53
Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *DIRECT*. 55
Tabela 14. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *DIRECT*. 56
Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniu *DIRECT*. 58
Tabela 16. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *DIRECT*. 59
Tabela 17. Częstość nowych lub pogorszenie istniejących złamań kręgów w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 60
Tabela 18. Częstość nowych złamań kręgów w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 60
Tabela 19. Częstość nowych złamań pozakręgowych w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 61
Tabela 20. Procentowa zmiana BMD w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 62
Tabela 21. Procentowa zmiana BTM w okresie 24 miesięcy; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 63
Tabela 22. Ogólne kategorie AEs; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 64
Tabela 23. AESI; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 65
Tabela 24. SAEs AESI; DEN vs ALN; badanie *DIRECT* (*Nakamura 2014*). 66
Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań RWE. 69
Tabela 26. Przepływ pacjentów – badania RWE. 70

Tabela 27. Kryteria selekcji pacjentów do badań RWE. 73
Tabela 28. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach RWE. 76
Tabela 29. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach RWE. 78
Tabela 30. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN (*Curtis 2024*, *Everts-Graber 2023*, *Imai 2023* i *Pedersen 2019*). 79
Tabela 31. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN, podgrupy (*Curtis 2024* i *Pedersen 2019*). 81
Tabela 32. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs RIS (*Imai 2023*). 85
Tabela 33. Wyniki badań RWE – porównanie DEN vs ALN i/lub RIS (badania *Tai 2023* i *Behanova 2019*). 85
Tabela 34. Badania wykorzystane w prowadzonej metaanalizy sieciowej (NMA). 87
Tabela 35. Zestawienie dostępności punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim w poszczególnych badaniach. 88
Tabela 36. Zestawienie definicji/sposobu oceny złamań kręgów w badaniach uwzględnionych w podstawowym wariancie porównania pośredniego. 89
Tabela 37. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. 92
Tabela 38. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 95
Tabela 39. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 96
Tabela 40. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego, według narzędzia RoB2. 98
Tabela 41. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 102
Tabela 42. Podsumowanie wybranych charakterystyk wyjściowych osób włączonych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 106
Tabela 43. Podsumowanie schematów leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 109
Tabela 44. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów. 112
Tabela 45. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania. 113
Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed*. 114
Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed*. 115

Tabela 48. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych. 115
Tabela 49. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania. 116
Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed*. 117
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed*. 118
Tabela 52. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra. 118
Tabela 53. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania. 119
Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed*. 120
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed*. 121
Tabela 56. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z osteoporozą oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną (*ChPL Izamby 2025*). 122
Tabela 57. Podsumowanie informacji z odnalezionych dokumentów dotyczących pracy komisji PRAC. 131
Tabela 58. Badania w toku oceniające denosumab w populacji osób z osteoporozą. 134
Tabela 59. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości. 156
Tabela 60. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości. 157
Tabela 61. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 158
Tabela 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 158
Tabela 63. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości. 159
Tabela 64. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości. 160
Tabela 65. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 161

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 161
Tabela 67. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości. 162
Tabela 68. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości. 162
Tabela 69. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 163
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 163
Tabela 71. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 164
Tabela 72. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich..... 166
Tabela 73. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 166
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 166
Tabela 75. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 167
Tabela 76. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 168
Tabela 77. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 169
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 169
Tabela 79. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 170

Tabela 80. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 171
Tabela 81. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 172
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań kręgów; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*)..... 172
Tabela 83. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 173
Tabela 84. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 173
Tabela 85. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 174
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ryzyka wystąpienia złamań biodra; model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*)..... 174
Tabela 87. Ocena badania *DIRECT* przy użyciu narzędzia ROB2. 175
Tabela 88. Ocena badania *FREEDOM* przy użyciu narzędzia ROB2. 178
Tabela 89. Ocena badania *FIT I* przy użyciu narzędzia ROB2. 180
Tabela 90. Ocena badania *FIT II* przy użyciu narzędzia ROB2. 182
Tabela 91. Ocena badania *VERT-NA* przy użyciu narzędzia ROB2. 184
Tabela 92. Ocena badania *VERT-MN* przy użyciu narzędzia ROB2. 186
Tabela 93. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 189
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2..... 191
Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 191
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 192
Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 193
Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2..... 193

Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 193
Tabela 100. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 194
Tabela 101. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 194
Tabela 102. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*). 196
Tabela 103. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*). 197
Tabela 104. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*) 200
Tabela 105. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. 206
Tabela 106. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 255
Tabela 107. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 255
Tabela 108. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 256
Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *DIRECT*. 257
Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FREEDOM*. 263
Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FIT I*. 265
Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *FIT II*. 268
Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *VERT-NA*. 271
Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *VERT-MN*. 273
Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Behanova 2019*. 275
Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Curtis 2024*. 277
Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Everts-Graber 2023*. 282
Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Imai 2023*. 284
Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Pedersen 2019*. 286
Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tai 2023*. 288
Tabela 121. Podsumowanie charakterystyki badan uwzględnionych w dodatkowych wariantach porównania pośredniego. 291

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 49
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *DIRECT*. 54
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w wariancie podstawowym porównania pośredniego. 99
Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów. 113
Wykres 5. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*. 114
Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych. 116
Wykres 7. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*. 117
Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra. 119
Wykres 9. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed*. 120
Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości. 157
Wykres 11. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 158
Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości. 160
Wykres 13. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 161
Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości. 162
Wykres 15. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości. 163
Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 165
Wykres 17. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 166

Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 168
Wykres 19. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem porównań bezpośrednich. 169
Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań kręgów – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*)..... 171
Wykres 21. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań kręgów; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*)..... 172
Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia złamań biodra – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*). 173
Wykres 23. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia złamań biodra; DEN vs pozostałe interwencje w sieci porównania, model *fixed* – wyniki analizy wrażliwości (wykluczenie badania *FIT II*)..... 174

Piśmiennictwo

Albert 2021 Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. Endocr Pract 2021; 27(11):1082-1092. DOI:10.1016/j.eprac.2021.06.015

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/

APD Izamby 2026 Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Izamby® (denosumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Kraków 2026

Behanova 2019 Behanova M, Reichardt B, Stamm TA, Zwerina J, Klaushofer K, Kocijan R. Treatment Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Survival and Refracture from Real-World Data of Hip-Fractured Patients. Calcif Tissue Int 2019; 105(6):630-641. DOI:10.1007/s00223-019-00611-3

Black 1993 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041):1535-1541. DOI:10.1016/s0140-6736(96)07088-2

Black 1996 Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporosis international 1993; 3 Suppl 3:S29-39. DOI:10.1007/BF01623005

Black 2000 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):4118-4124.

Boonen 2009 Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res 2009; 24(4):719-725. DOI:10.1359/jbmr.081214

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

Carfora 1998 Carfora E, Sergio F, Bellini P. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate and the incidence of fractures. Gazzetta Medica Italiana - Archivio Per Le Scienze Mediche. 1998;157:106-9.

ChPL Izamby 2025 Charakterystyka Produktu Leczniczego Izamby z dnia 20.11.2025 r. - EMA/VR/0000307311. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1935.htm

Data ostatniego dostępu: 19.01.2026 r.

Cook 1997 Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.

Cummings 1998 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280(24):2077-2082. DOI:10.1001/jama.280.24.2077

Cummings 2009 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8):756-765. DOI:10.1056/NEJMoa0809493

Curtis 2024 Curtis JR, Arora T, Liu Y, Lin TC, Spangler L, Brunetti VC, Stad RK, McDermott M, Bradbury BD, Kim M. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2024; 39(7):826-834. DOI:10.1093/jbmr/zjae079

Davis 2020 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; 24(29):1-314. DOI:10.3310/hta24290

Dias 2016 Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Updated September 2016.

Doria 2016 Doria C, Leali PT, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Scarpa RM. Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study. Clin Cases Miner Bone Metab 2016; 13(3):195-199. DOI:10.11138/ccmbm/2016.13.3.195

Dursun 2001 Dursun N, Dursun E, Yalçin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract 2001; 55(8):505-509

EMA 2026 European Medicines Agency. Izamby (denosumab).

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/izamby

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

EudraVigilance 2026 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html#

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

Everts-Graber 2023 Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. Osteoporos Int 2023; 34(11):1961-1973. DOI:10.1007/s00198-023-06863-y

FAERS 2026 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

FDA 2022 FDA Drug Safety Communication FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab).

Dostępne on-line pod adresem: https://www.fda.gov/media/163378/download

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

FDA 2024 FDA adds Boxed Warning for increased risk of severe hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease taking osteoporosis medicine Prolia (denosumab).

Dostępne on-line pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia-patients-advanced-chronic-kidney-disease

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

FDA 2025 Highlights of prescribing information Prolia (denosumab).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125320Orig1s221lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

Fogelman 2000 Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5):1895-1900. DOI:10.1210/jcem.85.5.6603

Greenspan 2002 Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, Smith ME, DeLucca P, Gormley GJ, Melton ME. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 136(10):742-746. DOI:10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00009

Greenspan 2025 Greenspan SL, Perera S, Haeri NS, Nace DA, Resnick NM. Denosumab for osteoporosis in older adults in long-term care: A randomized trial. J Am Geriatr Soc 2025; 73(2):445-457. DOI:10.1111/jgs.19260

Harris 1999 Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-1352. DOI:10.1001/jama.282.14.1344

Hawkins 2009 Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. Value Health. 2009;12(6):996-1003.

Higgins 2024 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Imai 2023 Imai T, Hosoi T, Hagino H, Yamamoto T, Kuroda T, Watanabe H, Tanaka S. Antiresorptive Drugs and the Risk of Femoral Shaft Fracture in Men and Women With Osteoporosis: A Cohort Study Using the National Database of Health Insurance Claims of Japan. J Epidemiol 2023; 33(12):633-639. DOI:10.2188/jea.JE20220099

Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

Koh 2016 Koh JM, Chung DJ, Chung YS, Kang MI, Kim IJ, Min YK, Oh HJ, Park IH, Lee YS, Kravitz B, Waterhouse B, Nino A, Fitzpatrick LA. Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Open-Label Extension. Yonsei Med J 2016; 57(4):905-914. DOI:10.3349/ymj.2016.57.4.905

Li 2024 Li M, Ge Z, Zhang B, Sun L, Wang Z, Zou T, Chen Q. Efficacy and safety of teriparatide vs. bisphosphonates and denosumab vs. bisphosphonates in osteoporosis not previously treated with bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Osteoporos 2024; 19(1):89. DOI:10.1007/s11657-024-01447-7

Liberati 2009 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al.The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.

Liberman 1995 Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III

Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995; 333(22):1437-1443. DOI:10.1056/NEJM199511303332201

Lu 2004 Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20):3105-3124.

Miller 2004 Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, Vandormael K, Daifotis A. Weekly oral alendronic Acid in male osteoporosis. Clin Drug Investig 2004; 24(6):333-341. DOI:10.2165/00044011-200424060-00003

Moher 2009 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

Moshi 2023 Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Calcif Tissue Int 2023; 112(6):631-646. DOI:10.1007/s00223-023-01078-z

Muscoso 2004 Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C, Lo Giudice F, Testai M, Abbate S, Santangelo A, Panebianco P, Maugeri D. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: open study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8(2):97-102

MZ 24/10/2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Nakamura 2014 Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(7):2599-2607. DOI:10.1210/jc.2013-4175

NICE 2015 Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.

Niewada 2011 Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

Orwoll 2000 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343(9):604-610. DOI:10.1056/NEJM200008313430902

Orwoll 2012 Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang Y-C, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9):3161-3169. DOI:10.1210/jc.2012-1569

Page 2021 Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

Palomba 2005 Palomba S, Orio F Jr, Manguso F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Tauchmanovà L, Colao A, Doldo P, Mastrantonio P, Zullo F. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic

postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. Osteoporos Int 2005; 16(9):1141-1149. DOI:10.1007/s00198-005-1927-z

Palomba 2008 Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A, Falbo A, Tolino A, Zullo F, Mastrantonio P. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. Menopause 2008; 15(4 Pt 1):730-736. DOI:10.1097/gme.0b013e318159f190

Pedersen 2019 Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. JAMA Netw Open 2019; 2(4):e192416. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2416

PRAC 2015 Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 April 2015. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-april-2015

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

PRAC 2024 Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 January 2024. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

PRAC 2024a Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 September - 03 October 2024. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-september-03-october-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

PRAC 2025 Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 May 2025. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-may-2025_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

PRAC 2026 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 12-15 January 2026. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-12-15-january-2026_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

Reginster 2000 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11(1):83-91. DOI:10.1007/s001980050010

Reid 2000 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000; 15(6):1006-1013. DOI:10.1359/jbmr.2000.15.6.1006

Ringe 2006 Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int 2006; 26(5):427-431.

Ringe 2009 Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. Rheumatol Int 2009; 29(3):311-315. DOI:10.1007/s00296-008-0689-2

Rücker 2015 Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. BMC Medical Research Methodology. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8

Saag 2018 Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WF. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(6):445-454. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30075-5

Saag 2019 Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. Arthritis Rheumatol 2019; 71(7):1174-1184. DOI:10.1002/art.40874

Seeman 2010 Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. Journal of bone and mineral research : the official

journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(8):1886-1894.

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson 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.

Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php

Shen 2022 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; 28:e935491. DOI:10.12659/MSM.935491

Simpson 2020 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; 130:115081. DOI:10.1016/j.bone.2019.115081

Smith 2009 Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361(8):745-755. DOI:10.1056/NEJMoa0809003

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Tai 2023 Tai TW, Tsai YL, Shih CA, Li CC, Chang YF, Huang CF, Cheng TT, Hwang JS, Lu TH, Wu CH. Refracture risk and all-cause mortality after vertebral fragility fractures: Anti-osteoporotic medications matter. J Formos Med Assoc 2023; 122 Suppl 1:S65-S73. DOI:10.1016/j.jfma.2023.04.004

Tucci 1996 Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 1996; 101(5):488-501. DOI:10.1016/s0002-9343(96)00282-3

Urata 2021 Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379

URPL 2013 Ryzyko wystąpienia atypowego złamania kości udowej u pacjentów leczonych produktem Prolia® (denosumab) (31.01.2013). Dostęp on-line pod adresem: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/PROLIA-komunikat_bezpiecze_stwa.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

URPL 2014 Denosumab 60 mg (Prolia®): Aktualizacja druków informacyjnych mająca na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii. (21.08.2014). Dostęp on-line pod adresem: https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prolia_DHPC_final_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

URPL 2026 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0 oraz: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/search/

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

Valkenhoef 2025 van Valkenhoef G, Kuiper J (2025). _gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods_. doi:10.32614/CRAN.package.gemtc <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.gemtc>, R package version 1.1-0, <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>

VigiAccess 2026 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 17.02.2026 r.

Wei 2023 Wei FL, Gao QY, Zhu KL, Heng W, Du MR, Yang F, Gao HR, Li T, Qian JX, Zhou CP. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. Heliyon 2023; 9(2):e11880. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e11880

Wells 2009 Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Wells 2015 Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Wen 2020 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 metaanalysis followed by factor and cluster analysis. PLoS ONE 2020; 15(6). DOI:10.1371/journal.pone.0234123

Willems 2022 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; 44(1):81-97. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.11.015