

# DYLEMATY W OCENIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW ANTYRESORPCYJNYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 29.09-1.10.2011

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, vol 13 (Suppl. 1).  
str 93-95

L47

DYLEMATY W OCENIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW ANTYRESORPCYJNYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

Czerwiński E.<sup>1,2</sup>, Osieleniec J.<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków,  
www.kcm.pl

Podstawą dopuszczenia danego preparatu do leczenia osteoporozy jest udowodnienie jego skuteczności w zapobieganiu złamaniom z równoczesnym bezpieczeństwem stosowania. Zgodnie z Evidence Based Medicine (EBM) najbardziej wiarygodnych dowodów dostarczają badania kliniczne, randomizowane z grupą placebo. Na tej podstawie dopuszczono do stosowania bisfosfoniany: alendronian, rizedronian, ibandronian, zolendronian oraz inne leki jak: stront i denosumab.

Badania kliniczne różnią się zasadniczo kryteriami włączenia pacjentów, które w różnym stopniu uwzględniają istotne czynniki ryzyka złamania jak: przebyte złamanie, BMD, wiek, a najczęściej nie uwzględniają złamań u rodziców, czy ryzyka upadku. Skuteczność terapii określa się porównując ryzyko złamania w grupie kontrolnej do grupy leczonej, a niestety z nieznanymi przyczynami istnieje ogromna zmienność ryzyka złamania w grupach kontrolnych pochodzących nawet z

tych samych populacji. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa wynosi dla alendronianu 47%, rizedronianu 49%, ibandronianu 62%, zolendronianu 70%, denosumabu 68%, strontu 41%. Podane wartości oznaczają względne zmniejszenie ryzyka, tzw. RRR (relative risk reduction). Dużo rzadziej informuje się o bezwzględnej redukcji ryzyka, czyli ARR (absolute risk reduction). Niestety wyjściowe ryzyko złamania w grupach kontrolnych badań klinicznych różniło się znacząco od 7% w grupie denosumabu do 29% w grupie zolendronianu. Jeszcze trudniejsza jest interpretacja częstości złamań pozakręgowych, gdyż zależą one w większej mierze od upadku. I tak, największe badanie ukierunkowane na określenie redukcji ryzyka złamania bkk udowej HIP wykazało 40% redukcję ryzyka złamań bkk udowej u osób rekrutowanych na podstawie BMD, ale nie wykazało skuteczności, jeżeli były brane pod uwagę kliniczne czynniki ryzyka (CRF) bez BMD. Powszechnie uznana redukcja ryzyka złamania bkk udowej dla alendronianu na poziomie 51% opiera się na zaledwie 33 przypadkach (22 placebo v. 11 Al.). Z kolei ibandronian i stront wykazały skuteczność tylko przy niskim BMD szyjki kości udowej tj. T-score  $\leq -3,0$ .

Tygodniowe dawki alendronianu i rizedronianu, miesięczna dawka ibandronianu, jak i ibandronian dożylny zostały zarejestrowane na podstawie tzw. Bridging Concept, a nie skuteczności przeciwzłamaniowej. Przyjęto, że jeżeli wzrost BMD jest podobny i redukcja markerów jest podobna dla danej substancji, ale stosowanej w innej formie, to skuteczność przeciwzłamaniowa tej formy podawania powinna być podobna jak dawki zarejestrowanej. Nie można nie zauważyć, że o ile zmniejszenie BMD zwiększa ryzyko złamania, to o tyle wzrost BMD nie jest wiarygodnym wskaźnikiem zwiększenia

skuteczności przeciwzłamaniowej.

Bezpieczeństwo w badaniach klinicznych trudno jest porównać do praktyki codziennej, ponieważ we wszystkich badaniach kryteria wyłączenia eliminują wiele schorzeń, z którymi chorzy zgłaszają się do leczenia. O ile w badaniach klinicznych 66-88% pacjentów kontynuuje leczenie przez okres 3 lat z ok. 80-90% zażywaniem leku wg wskazań, to w praktyce codziennej po roku kontynuuje leczenie ok. 45% pacjentów.

Obecnie wiele uwagi poświęca się metodzie FRAX. W badaniach strontu wykazano, że redukcja ryzyka złamania jest taka sama u osób z niskim, jak i z wysokim 10-letnim bezwzględnym ryzykiem złamania wg FRAX. Natomiast w badaniach denosumabu stwierdzono, że redukcja ryzyka złamania jest większa u osób z wyższym ryzykiem złamania. Co ciekawe oba te przeciwstawne wnioski są interpretowane jako zaleta dla obu preparatów.

Podsumowując należy stwierdzić, że jakkolwiek badania kliniczne dostarczają nam jednoznacznych dowód skuteczności przeciwzłamaniowej leku (zwłaszcza dla złamań kręgosłupa), to nie mamy przesłanek doboru leku dla

konkretnego pacjenta uwzględniając jego wiek, BMD i kliniczne czynniki ryzyka złamania wg algorytmu FRAX.

**L47**

**DILEMMAS IN THE ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF ANTIRESORPTIVE MEDICATIONS IN CLINICAL TRIALS**

**Czerwiński E.<sup>1,2</sup>, Osieleniec J.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Bone and Joint Diseases Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College

<sup>2</sup>Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków,  
www.kcm.pl

Documented safety and efficacy in fracture prevention allow a specific molecule to be registered for the treatment of osteoporosis. According to Evidence Based Medicine (EBM) the most trusted evidence is provided by randomized and placebo-controlled clinical trials. On this basis the following bisphosphonates were registered: alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate as well as such medications as: strontium and denosumab.

Clinical trials differ significantly in inclusion criteria, which take into consideration various fracture risk factors, e.g. underwent fractures, BMD, age, while usually disregarding fractures in parents of fall risk. Efficacy of therapy is assessed by comparing the fracture risk in the control group to the treated group but, for an unknown reason, there is a great variety of fracture risk in the control group, even from the same population. It was demonstrated in clinical trials that the decrease of spinal risk fracture for alendronate is 47%, for risedronate – 49%, ibandronate 62%, zoledronate – 70%, denosumab – 68%, strontium 41%. The given values signify relative risk reduction (RRR), while absolute risk reduction (ARR) occurs infrequently. Unfortunately, the primary fracture risk in the control group differs

considerably, from 7% in denosumab group to 29% in zoledronate group. The interpretation of non-vertebral fracture frequency is more difficult because it greatly depends on falls. Therefore, the biggest study designed to determine the reduction of proximal femur fractures (the HIP study) showed a 40% reduction in patients chosen on the basis of BMD and no significant reduction when taking into consideration clinical risk factors (CRF) without BMD. Generally accepted 51% reduction of proximal femur fractures of alendronate is based on as little as 33 cases (22 placebo v. 11 Al.). On the other hand ibandronate and strontium showed efficacy only in case of low femoral neck BMD, i.e. T-score  $\leq$  -3.0.

Weekly doses of alendronate and risedronate, monthly dose of ibandronate as well as iv ibandronate were registered on the basis of the so-called Bridging Concept, and not as an effect of anti-fracture efficacy. It was assumed that if the increase of BMD is similar and marker reduction is similar for the given substance in a different form, then anti-fracture efficacy of this form should be similar to the registered dosage. It is also worth noticing that while lowering of BMD increases fracture risk, the increase of BMD is not a reliable indicator of greater anti-fracture efficacy.

Safety in clinical trials is hard to compare with every-day practice since exclusion criteria eliminate majority of comorbidities with which patients apply for treatment. While in clinical trials 66-88% of patients continue treatment for 3 years with 80-90% compliance, in every-day practice only 45% of patients continues the treatment after a year.

Currently a lot of attention is turned towards FRAX method. In strontium evaluation it was demonstrated that fracture risk reduction is the same in patients with low or high 10-year absolute fracture risk calculated with FRAX. While in a denosumab study it was shown that fracture risk reduction is higher in patients with higher fracture risk. What is interesting is that these contradicting conclusions are interpreted in favor of both medications.

To sum up, despite the fact that clinical trials provide firm evidence of anti-fracture efficacy of a medication (especially for spinal fractures) there are no indications regarding medication selection for a specific patient acknowledging his age, BMD and clinical fracture risk factors as assessed with FRAX.