



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ & ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

**Μια μελέτη παρατήρησης για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ημερήσια Teriparatide σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.**

**An observational study to investigate the effectiveness of the treatment with daily Teriparatide in postmenopausal women with Osteoporosis.**

**Επιστημονική Επιτροπή**

**Επιβλέπουσα:** Χρυσούλα Δοξάνη, MSc, MD, PhD, Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ηλίας Ζιντζαράς, MSc, PhD, Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ιωάννης Στεφανίδης, MD, PhD, Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας στο Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Πρίσκα Ευαγγελία-Ελένη**

**Email: e.priska@gmail.com**

**Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018**



## Σύνοψη Πρωτοκόλλου

<b>Τίτλος</b>	Μια μελέτη παρατήρησης για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ημερήσια Teriparatide σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.
<b>Φάση</b>	Φάση IV
<b>Κέντρο μελέτης</b>	Ορθοπαιδική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
<b>Σχεδιασμός και Οργάνωση μελέτης</b>	Πρόκειται για μια ελληνική προοπτική μελέτη παρατήρησης 18 μηνών (12μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση) για την αξιολόγηση της επίδρασης του FORSTEO 20 μg μία φορά την ημέρα στην αλλαγή της BMD (%) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
<b>Στόχος μελέτης</b>	<p>Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των μεταβολών της οστικής πυκνότητας (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα των Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση από την έναρξη έως τον 12ο μήνα από την έναρξη του FORSTEO 20μg μία φορά την ημέρα και 6 μήνες μετά την τελευταία λήψη του φαρμάκου.</p> <p>Οι δευτερεύοντες στόχοι αυτής της μελέτης είναι να εκτιμηθούν νέα κατάγματα σπονδυλικής και μη σπονδυλικής ευθραυστότητας, συμμόρφωση με θεραπεία, εμφάνιση πόνου στην πλάτη και ημέρες απώλειας από την εργασία εξαιτίας κάποιου σχετικού περιστατικού με κάταγμα οσφυαλγίας από την έναρξη μέχρι τον 18ο μήνα από την έναρξη του FORSTEO 20μg μία φορά την ημέρα. Επίσης, η αξιολόγηση της ασφάλειας του FORSTEO που αξιολογείται με βάση τον τύπο, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών για 18 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης.</p>
<b>Μετρήσεις έκβασης</b>	<p><b>Κύρια μέτρα έκβασης:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Μεταβολή της BMD (%) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε 12 μήνες θεραπείας μετρούμενη με DXA</li> </ul> <p><b>Δευτερεύοντα μέτρα έκβασης:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή οστεοπόρωση που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα νέα κατάγματα σπονδυλικής και μη σπονδυλικής ευθραυστότητας που αξιολογούνται με ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> <li>Συμμόρφωση με τη θεραπεία, αυτοαναφερόμενη από τους ασθενείς</li> <li>Ημέρες που χάθηκαν από την εργασία λόγω του πόνου στην πλάτη που σχετίζεται με κάταγμα, που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς. Δευτερεύοντα αποτελέσματα ασφάλειας:</li> <li>το ποσοστό των ασθενών με ADR στο FORSTEO</li> <li>το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή ADR στο FORSTEO</li> </ul>

<p><b>Χρονική διάρκεια της μελέτης και διαδικασίες θεραπείας</b></p>	<p>Οι ασθενείς θα επιστρέφουν στην κλινική κάθε μήνα για να λάβουν τη συνταγή FORSTEO 20μg. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για περίοδο έως 18 μηνών από την είσοδό τους στη μελέτη.</p>
<p><b>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού</b></p>	<p><b>Κριτήρια ένταξης</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με οστεοπόρωση, είτε με σάρωση DXA με βαθμολογία T &lt;-2,5 είτε με κάταγμα χαμηλής έντασης (ακόμη και απουσία ανίχνευσης DXA με βαθμολογία T &lt;-2,5). Η θέση του οστού που θα χρησιμοποιηθεί στη μελέτη αυτή - οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης- συγκαταλέγεται μεταξύ των συνιστώμενων για την αξιολόγηση της BMD με οστική πυκνομετρία.</li> <li>• Γυναίκες που θα λάβουν περιπαρατίδη ως θεραπεία σύμφωνα με την κλινική πρακτική</li> <li>• Έντυπο συγκατάθεσης</li> </ul> <p><b>Κριτήρια αποκλεισμού</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα που τροποποιούν το μεταβολισμό των οστών</li> <li>• Νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• Ιστορικό οισοφαγίτιδας με παλινδρόμηση, γαστρικά ή δωδεκαδακτυλικά έλκη, γαστρεκτομή</li> <li>• Νόσος των οστών όπως ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος Paget, το σύνδρομο Cushing, το πολλαπλό μύελωμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή η ατελή οστεογένεση.</li> </ul>
<p><b>Μέγεθος δείγματος</b></p>	<p>522 ασθενείς</p>
<p><b>Στατιστική ανάλυση</b></p>	<p>Αυτή είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης για την οποία η ανάλυση θα είναι περιγραφική στη φύση και καμία επίσημη υπόθεση δεν θα δοκιμαστεί. Για να εκτιμηθεί η μεταβολή της BMD μεταξύ των μετρήσεων της αρχικής και της τελικής μελέτης θα χρησιμοποιηθεί T-test. Σημαντική ένδειξη υποδεικνύεται σε <math>P &lt; 0,05</math>.</p> <p>Για τις ποσοτικές παραμέτρους (BMD, ημέρες απώλειας από την εργασία) θα χρησιμοποιήσουμε μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο, εύρος (ελάχιστη και μέγιστη), καθώς και τον αριθμό των missing values (εάν υπάρχουν).</p> <p>Για τις ποιοτικές παραμέτρους (καταγμάτων οστών), θα εμφανίζονται οι μετρήσεις, τα ποσοστά και ο αριθμός των missing values (εάν υπάρχουν). Η συμμόρφωση της θεραπείας για κάθε ασθενή υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των δόσεων που μελετήθηκε το φάρμακο, με μέγιστο αριθμό 360. Η συμμόρφωση θα θεωρηθεί ως μια ποσοτική παράμετρος.</p> <p>Για τις missing values δεν θα γίνουν προσπάθειες για την απόδοσή τους και θα χρησιμοποιηθούν μόνο οι παρατηρούμενες τιμές στην ανάλυση δεδομένων και στις παρουσιάσεις.</p>

## SYNOPSIS

<b>Title</b>	An observational study to investigate the effectiveness of the treatment with daily Teriparatide in postmenopausal women with Osteoporosis.
<b>Phase</b>	Phase IV
<b>Study Center</b>	Orthopaedic clinic of Larisa Public Hospital.
<b>Planning and Organization of Study</b>	This is a Greek prospective observational study of 18 months (12 months response and 6 months observation) to evaluate the effect of Teriparatide 20µg once daily on BMD change (%) at lumbar spine in postmenopausal women.
<b>Target of clinical trial</b>	<p>The primary objective of this study is to evaluate Bone Mineral Density (BMD) changes at lumbar spine of Greek osteoporotic women from baseline to 12<sup>th</sup> month from the initiation of Teriparatide 20µg once daily and 6 months after the last receipt.</p> <p>The secondary objectives of this study are to estimate new vertebral and non-vertebral fragility fractures, treatment compliance, occurrence of back pain and days lost from work due to fracture related back pain from baseline to 18<sup>th</sup> month from the initiation of Teriparatide 20µg once daily. Also, to evaluate the safety of Teriparatide assessed by the type, frequency, and severity of ADRs for 18 months after the initiation of study.</p>
<b>Outcome measure</b>	<p><b>Primary Outcome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BMD change (%) at lumbar spine at 12 months of treatment measured by DXA</li> </ul> <p><b>Secondary Outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The proportion of patients with severe osteoporosis experiencing one or more new vertebral and non-vertebral fragility fractures assessed by spine radiographs regardless of symptoms</li> <li>Compliance to therapy, self-reported by patients</li> <li>Days lost from work due to fracture- related back pain, self-reported by patients</li> <li>The proportion of patients with ADR to Teriparatide and the proportion of patients with serious ADR to Teriparatide</li> </ul>
<b>Duration</b>	Patients will return to the clinic every month to receive their Teriparatide 20µg prescription. Patients will be observed for a period of up to 18 months after their entry in the study.

<p><b>Eligibility Criteria</b></p>	<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausal women who are diagnosed with osteoporosis either by a DXA scan with a T-score &lt; -2.5 either by suffering a low intensity fracture (even in the absence of a DXA scan with T-score &lt; -2.5). The bone location that will be used in this study – lumbar spine- is among the recommended for evaluation of BMD by bone densitometry.</li> <li>• Women treated with teriparatide, according to clinical practice</li> <li>• Consent form</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous treatment with drugs that modify bone metabolism</li> <li>• Renal failure (GFR &lt;35 ml/min, as suggested by drug spc)</li> <li>• History of reflux esophagitis, gastric or duodenal ulcers, gastrectomy</li> <li>• Bone disease such as primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism, Paget disease, Cushing syndrome, multiple myeloma, rheumatoid arthritis, or osteogenesis imperfecta.</li> </ul>
<p><b>Sample size</b></p>	<p>522 patients</p>
<p><b>Statistical analysis</b></p>	<p>This is a prospective observational study for which the analysis will be descriptive in nature and no formal hypothesis will be tested. T-test will be used to assess the change in BMD between baseline and end of study measurements. Significance was indicated at <math>P &lt; 0.05</math>.</p> <p>For quantitative parameters (BMD, days lost from work) mean, standard deviation, median, range (minimum and maximum), as well as number of missing data (if relevant) will be displayed. For qualitative parameters (bone fractures) counts, percentages and number of missing data if relevant will be displayed. Treatment compliance for each patient will be calculated as the number of doses study drug was actually taken, with the maximum count being 360. Compliance will be regarded as a quantitative parameter.</p> <p>Missing values will remain as missing, i.e., no attempt will be made to impute missing values and only observed values will be used in data analyses and presentations.</p>

## Περιεχόμενα

Σύνοψη Πρωτοκόλλου .....	3
ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	9
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	10
1.1. Οστεοπόρωση .....	10
1.2. Τεριπαρατίδη .....	11
2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	13
2.1. Κύριος στόχος.....	13
2.2. Δευτερεύοντες στόχοι.....	13
3. ΜΕΘΟΔΟΙ .....	14
3.1. Σχεδιασμός Μελέτης.....	14
3.2. Πληθυσμός μελέτης-μέγεθος του δείγματος: .....	15
3.3. Συλλογή και καταγραφή δεδομένων .....	15
3.4. Κριτήρια Συμμετοχής .....	17
3.4.1. Κριτήρια Ένταξης .....	17
3.4.2. Κριτήρια Αποκλεισμού .....	17
3.4.3. Απόσυρση ασθενών .....	17
3.4.4. Αντικατάσταση ασθενών.....	18
3.5. Ορισμός της περιόδου μελέτης.....	18
4. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	18
4.1. Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	18
4.1.1 Ορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών .....	18
4.1.1. Διαδικασίες αναφοράς για ανεπιθύμητες ενέργειες .....	19
4.2 Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια.....	20
4.2.1 Ορισμός της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.....	20
4.2.2. Διαδικασίες αναφοράς για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις .....	20
5. ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ .....	21
5.1. Συμβούλιο θεσμικών αναθεωρήσεων / Ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας (IRB / ΕΚ) .....	21
5.2. Εμπιστευτικότητα των ασθενών .....	22
5.3. Διοικητικές και Νομικές Υποχρεώσεις .....	22
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	23
6.1. Αποτελέσματα μελέτης .....	23
6.1.1. Κύρια Μέτρα Έκβαση .....	23

6.1.2. Δευτερεύοντα Μέτρα Έκβασης.....	23
6.1.3. Μεταβλητές.....	24
6.2. Ανάλυση δεδομένων.....	25
Βιβλιογραφία .....	26



## ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ADR	Adverse Drug Reaction
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry
EC	Ethics Committee
H/K	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
eCRF	electronic Case Report Form
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
IRB	Institutional Review Board
PMO	Post Menopausal Osteoporosis
PTH	Ενδογενής Παραθορμόνη
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SID	Study Identification Number
WHO	World Health Organization

# 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

## 1.1. Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως μια προοδευτική συστηματική σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και μικροαρχιτεκτονική επιδείνωση του οστικού ιστού, με επακόλουθο την αύξηση της οστικής ευθραυστότητας και της ευαισθησίας σε κάταγμα. <sup>(1)</sup> Η οστεοπόρωση αποτελεί σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αναφέρθηκε ότι εκτιμάται ότι είναι 200 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ενώ περίπου το 40 - 50% των γυναικών κινδυνεύουν να εμφανίσουν οστεοπορωτικό κάταγμα στη ζωή τους. <sup>(2) (3)</sup> Ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες με οστεοπόρωση παραμένουν ασυμπτωματικές, γεγονός που καθιστά την επιδημιολογική έρευνα ιδιαίτερα δύσκολη. <sup>(4)</sup> Τα κατάγματα που οφείλονται στην οστεοπόρωση, σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι μη θανατηφόρες συνέπειες περιλαμβάνουν πόνο, σωματική βλάβη και απώλεια λειτουργικής ικανότητας, οι οποίες μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Υπάρχει επίσης σημαντικό κόστος για την κοινωνία από την άποψη της μειωμένης δραστηριότητας, της νοσηλείας καθώς και των ημερών που χάνονται από την εργασία. <sup>(5)</sup>

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει με βάση είτε τα κατάγματα που εμφανίζονται χωρίς σημαντικό τραύμα είτε με χαμηλή οστική πυκνότητα που μετράται με απορρόφηση με ακτίνες X διπλής ενέργειας (DXA) <sup>(6)</sup>.

Σύμφωνα με τη διαγνωστική ταξινόμηση της ΠΟΥ, η οστεοπόρωση στις γυναίκες του Καυκάσου ορίζεται ως η οστική πυκνότητα (BMD) στο ισχίο ή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης που βρίσκεται 2,5 τυπικές αποκλίσεις ή περισσότερο κάτω από το μέσο όρο για το νεαρό υγιή θηλυκό πληθυσμό (T-score < -2,5 S.D.). <sup>(6)</sup>

Η οστεοπόρωση μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά κυρίως με αντιαπορροφητικούς παράγοντες, όπως παραθυρεοειδή ορμόνη. <sup>(7)(8)</sup>

Άλλες μη φαρμακολογικές στρατηγικές που προτάθηκαν για τη μείωση του βάρους της οστεοπόρωσης είναι η διακοπή του καπνίσματος και η άσκηση. <sup>(9)</sup>



Η τεριπαρατίδη ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής εγκατεστημένης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα.

Η συνιστώμενη δόση του είναι 20 μg ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά και η μέγιστη συνολική διάρκεια της αγωγής πρέπει να είναι 24 μήνες και δεν πρέπει να επαναληφθεί στη διάρκεια ζωής του ασθενή. Τα αποτελέσματα όμως της θεραπείας διατηρούνται για πάνω από 30 μήνες.

Η αγωγή πρέπει να συμπληρώνεται με συμπληρώματα ασβεστίου (Ca) και βιταμίνης D ειδικά σε άτομα με χαμηλή διατροφική πρόληψη ασβεστίου και να συνεχίζεται μετά την ολοκλήρωση με άλλη θεραπεία για την οστεοπόρωση.

Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση της τεριπαρατίδης, επιφέρει, αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 4% στο ολικό ισχίο και ως 9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), μείωση κατά 65% του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων, μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη-σπονδυλικών καταγμάτων κατά 62%, αλλά όχι και του κινδύνου ισχιακού κατάγματος.<sup>(10)</sup>

Η τεριπαρατίδη φαίνεται να έχει μικρότερη επίδραση στο φλοιώδες από ότι στο σπογγώδες οστόν γεγονός που υποδηλώνει ότι η κύρια χρήση της θα είναι στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων και όχι των καταγμάτων ισχίου.

Σαν κύριες παρενέργειες της τεριπαρατίδης αναφέρονται η ζάλη, η ναυτία, η κεφαλαλγία, το αίσθημα παλμών, οι αυξημένες εφιδρώσεις, η δύσπνοια, η αναιμία, ο πόνος σε άκρο, η αύξηση της χοληστερόλης και η αντίδραση στο σημείο ένεσης. Έχουν αναφερθεί και επεισόδια παροδικής ορθοστατικής υπότασης μετά τη χορήγηση των αρχικών δόσεων.

Παροδική υπερασβεστιαμία (αύξηση ασβεστίου στον ορό του αίματος) χωρίς κλινική σημασία παρατηρείται συχνά μετά την ένεση τεριπαρατίδης η οποία

επανέρχεται στις αρχικές τιμές στο χρονικό διάστημα από 16 έως 24 ώρες μετά από κάθε ένεση (η μέτρηση του ασβεστίου στον ορό πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 16 ώρες μετά την τελευταία ένεση).

Η τεριπαρατίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλες οστικές νόσους (περιλαμβανομένου του υπερπαραθυρεοειδισμού και της νόσου Paget των οστών), σε υπερασβεστιαμία, σε σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε εγκυμοσύνη και σε ασθενείς με κακοήθειες του σκελετού ή οστικές μεταστάσεις.

## **2. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **2.1. Κύριος στόχος**

Η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας των οστών (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα των Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση από την έναρξη έως τον 12ο μήνα από την έναρξη χορήγησης του FORSTEO 20μg μία φορά την ημέρα καθώς και 6 μήνες μετά τη χορήγηση.

### **2.2. Δευτερεύοντες στόχοι**

Η αξιολόγηση νέων καταγμάτων σπονδυλικής και μη σπονδυλικής ευθραυστότητας, συμμόρφωση με θεραπεία, εμφάνιση πόνου στην πλάτη και ημέρες που χάθηκαν από την εργασία λόγω οσφυαλγίας που σχετίζεται με κάταγμα από την αρχική τιμή έως τον 18ο μήνα από την έναρξη του FORSTEO 20μg μία φορά την ημέρα.

Επίσης, αξιολόγηση της ασφάλειας του FORSTEO που αξιολογείται από τον τύπο, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών για 18 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης (12 μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση).

## 3. ΜΕΘΟΔΟΙ

### 3.1. Σχεδιασμός Μελέτης

Πρόκειται για μια ελληνική προοπτική μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της επίδρασης της τεριπαρατιδής FORSTEO σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για συνολική περίοδο 18 μηνών (12 μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση). Αυτή η μελέτη παρατήρησης δεν θα μεταβάλλει την τακτική κλινική διαχείριση των ασθενών και θα συμμορφώνεται με όλους τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς της Ελλάδας. Η απόφαση για τη θεραπεία του ασθενούς με FORSTEO πρέπει να γίνει ανεξάρτητα και πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη. Αναμένεται ότι οι ασθενείς που θα επιλεγούν να συμμετάσχουν θα λάβουν την πρώτη τους συνταγή κατά τη διάρκεια της αρχικής τους κλινικής συνάντησης και στη συνέχεια, μία φορά την ημέρα μαζί με την τοπική κλινική περίθαλψη σύμφωνα με την κλινική κρίση και τις διεθνείς οδηγίες. 522 ασθενείς θα εγγραφούν στη μελέτη. Οι πρώτοι 522 ασθενείς που θα παραστούν στην ορθοπεδική κλινική του Δημόσιου Νοσοκομείου Λάρισας και θα θεωρηθούν κατάλληλοι υποψήφιοι για θεραπεία με τεριπαρατίδη θα επιλεγούν να συμμετάσχουν στη μελέτη, κατόπιν ενυπόγραφης συγκατάθεσης.

Τα λεπτομερή δεδομένα που λαμβάνονται ως μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής θα συλλέγονται κατά την αρχική επίσκεψη απευθείας από τους ασθενείς ή από τα προηγούμενα ιατρικά τους αρχεία. Αυτά θα περιλαμβάνουν δεδομένα δημογραφικών ασθενών, ιατρική κατάσταση, παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση και συννοσηρότητα. Αναμένεται ότι οι ασθενείς θα επιστρέφουν στην κλινική κάθε μήνα για να λάβουν τη συνταγή FORSTEO και την τήρηση πρωτοκόλλου εγγραφής. Μετά την αρχική επίσκεψη, πληροφορίες σχετικά με τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση τεριπαρατιδής, την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων και τις μη σοβαρές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα ληφθούν κατά τη διάρκεια μηνιαίων κλινικών επισκέψεων και θα καταγραφούν για περίπου 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, περίοδο που θεωρείται κατάλληλη να τεκμηριώνουν ADR και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### 3.2. Πληθυσμός μελέτης-μέγεθος του δείγματος:

Μια ανασκόπηση των δημοσιευμένων δεδομένων υπογράμμισε ότι η μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στους 12 μήνες για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ημερήσια τεριπαρατίδη 20 µg κυμαίνεται γύρω στο 3,8% έως 5%.<sup>(11)</sup>

Λαμβάνοντας υπόψη το δυσμενέστερο αποτέλεσμα, το οποίο είναι 5%, θα εκτιμήσουμε το μέγεθος του δείγματος της μελέτης μας. Θα διεξαγάγουμε μια μελέτη παρατήρησης η οποία σκοπεύει να ερευνήσει τη μεταβολή της BMD της οσφυϊκής μοίρας (%) από την αρχική τιμή σε 18 μήνες (12 μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση).

Τα δημοσιευμένα δεδομένα εκτιμούν ότι η BMD της Σπονδυλικής Στήλης αυξάνεται κατά 5% από την αρχική τιμή σε 12 μήνες. Θα θέλαμε να διασφαλίσουμε ότι η αλλαγή της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (%) υπολογίζεται με ακρίβεια  $\pm 2\%$  (δηλαδή με περιθώριο σφάλματος 2%).

Το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος θα είναι:

$$n \geq p (1-p) \rightarrow n \geq 0,05 (1-0,05) \rightarrow n \geq 475$$

Εάν προσθέσουμε 10% για να αντισταθμίσουμε τη πιθανή απώλεια των ατόμων, ο τελικός αριθμός θα ανέρχεται σε  $n \geq 522$  ασθενείς. Έτσι, προκειμένου να υπάρχει επαρκής ακρίβεια και να αντισταθμίζεται η πιθανή απώλεια των ατόμων, το μέγεθος του τελικού δείγματος θα πρέπει να είναι 522 ασθενείς.

### 3.3. Συλλογή και καταγραφή δεδομένων

Η δεξαμενή ασθενών θα αποτελείται από όλους τους ασθενείς που παρακολουθούνται στην ορθοπαιδική κλινική του Δημόσιου Νοσοκομείου Λάρισας. Οι πρώτοι 522 ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε αυτή την κλινική και συνέστησαν με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές και τη διεθνή ορθή κλινική πρακτική ότι χρειάζονται θεραπεία με τεριπαρατίδη, θα είναι οι υποψήφιοι που θα εγγραφούν στη μελέτη αυτή. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υπογράψουν το κατάλληλο έντυπο συγκατάθεσης πριν να εγγραφούν στη μελέτη.

Αυτή η μελέτη έχει σχεδιαστεί για να ακολουθεί και να παρακολουθεί ασθενείς που θα ξεκινήσουν θεραπεία με FORSTEO 20 μg σε κλινική πρακτική ρουτίνας. Δεν θα παρέχεται ειδική θεραπεία για τη μελέτη και δεν θα απαιτούνται πρόσθετες κλινικές διαδικασίες ή εκτιμήσεις ως μέρος αυτής της μελέτης παρατήρησης. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για περίοδο έως και 18 μηνών από την είσοδό τους στη μελέτη (12 μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση), εκτός εάν οι ασθενείς διακόψουν τη μελέτη ή χάσουν την παρακολούθηση.

Πληροφορίες σχετικά με την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών που λαμβάνουν FORSTEO 20 μg μπορούν να συλλέγονται όποτε είναι διαθέσιμες, ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν υπάρχουν διαδικασίες ή αλλαγές στη συνηθισμένη κλινική διαχείριση των ασθενών. Αναμένεται ότι οι ασθενείς θα επιστρέψουν στην κλινική κάθε μήνα για να λάβουν τη συνταγή FORSTEO 20μg. Κατά το 12ο μήνα θα πραγματοποιηθεί εξέταση BMD για την εκτίμηση ανταπόκρισης της νόσου. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για περίπου 6 μήνες μετά από αυτή την επίσκεψή τους. Οι διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες που λαμβάνονται για την κλινική πρακτική ρουτίνας (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν ήδη καταγραφεί στα ιατρικά αρχεία των ασθενών, δηλαδή βασικά χαρακτηριστικά), θα καταγράφονται, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης FORSTEO 20 μg, προηγούμενων και τρέχουσων θεραπειών, ιατρικού ιστορικού (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού καταγμάτων), ADRs και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συν-νοσηρότητα. Μετά από 12 μήνες από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα καλούνται για επανέλεγχο του BMD.

Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ερευνητές μπορούν να συνταγογραφήσουν οποιαδήποτε συγχρηγούμενα φάρμακα ή θεραπείες που κρίνονται απαραίτητες για να παρέχουν επαρκή κλινική φροντίδα ρουτίνας, συμπεριλαμβανομένης της συμπλήρωσης ασβεστίου και βιταμίνης D, τα οποία θα καταγραφούν.



### 3.4. Κριτήρια Συμμετοχής

#### 3.4.1. Κριτήρια Ένταξης

- Μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με οστεοπόρωση, στη Θεσσαλία, είτε με σάρωση DXA με βαθμολογία T <-2,5 είτε με κάταγμα χαμηλής έντασης (ακόμη και απουσία ανίχνευσης DXA με βαθμολογία T <-2,5). Η θέση του οστού που θα χρησιμοποιηθεί στη μελέτη αυτή - οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης- συγκαταλέγεται μεταξύ των συνιστώμενων για την αξιολόγηση της BMD με οστική πυκνομετρία.
- Γυναίκες που θα λάβουν τεριπαρατίδη ως θεραπεία σύμφωνα με την κλινική πρακτική
- Έντυπο συγκατάθεσης

#### 3.4.2. Κριτήρια Αποκλεισμού

- Προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα που τροποποιούν το μεταβολισμό των οστών
- Νεφρική ανεπάρκεια (GFR <35 ml / min, όπως προτείνεται από το φάρμακο spc)
- Ιστορικό οισοφαγίτιδας με παλινδρόμηση, γαστρικά ή δωδεκαδακτυλικά έλκη, γαστρεκτομή
- Νόσος των οστών όπως ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος Paget, το σύνδρομο Cushing, το πολλαπλό μυέλωμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή η ατελή οστεογένεση.

#### 3.4.3. Απόσυρση ασθενών

Οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να αποσυρθούν πλήρως από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο, με την επιφύλαξη της μελλοντικής ιατρικής περίθαλψης από το γιατρό ή το ίδρυμα. Η απόσυρση της πλήρους συγκατάθεσης για αυτή τη μελέτη σημαίνει ότι ο ασθενής δεν επιθυμεί ή δεν είναι σε θέση να συνεχίσει περαιτέρω τη συμμετοχή στη μελέτη. Τα δεδομένα των ασθενών μέχρι την απόσυρση

της συγκατάθεσης θα περιλαμβάνονται στην ανάλυση της μελέτης. Ο ερευνητής θα συζητήσει με τον ασθενή τις κατάλληλες διαδικασίες απόσυρσης από τη μελέτη. Σε περίπτωση που ένας ασθενής ζητήσει ή αποφασίσει να αποσυρθεί από τη μελέτη, θα καταβληθούν όλες οι προσπάθειες για την ολοκλήρωση και την υποβολή των παρατηρήσεων όσο το δυνατόν πληρέστερα μέχρι την ημερομηνία ανάκλησης. Όλες οι πληροφορίες πρέπει να αναφέρονται στα ισχύοντα eCRF.

#### **3.4.4. Αντικατάσταση ασθενών**

Οι συμμετέχοντες που αποχωρούν από τη μελέτη ή χάνονται για παρακολούθηση δεν θα αντικατασταθούν.

### **3.5. Ορισμός της περιόδου μελέτης**

Η έναρξη της μελέτης θα είναι από 1/6/2018. Προβλέπεται μια περίοδος ένταξης των ασθενών περίπου δύο μήνες. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για συνολική περίοδο 18 μηνών από την είσοδό τους στη μελέτη (12 μήνες ανταπόκριση και 6 μήνες παρακολούθηση).

## **4. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

### **4.1. Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

#### **4.1.1 Ορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών**

Μια ανεπιθύμητη παρενέργεια (ADR) ορίζεται ως ένα ανεπιθύμητο συμβάν που σχετίζεται με ένα δεδομένο φάρμακο σε κανονική δοσολογία. Ο ορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει την επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας ιατρικής κατάστασης. Η επιδείνωση δείχνει ότι η προϋπάρχουσα ιατρική κατάσταση (π.χ. διαβήτης, πονοκέφαλος-ημικρανία, ουρική αρθρίτιδα) έχει αυξηθεί ως προς τη

σοβαρότητα, τη συχνότητα και / ή τη διάρκεια και / ή έχει σχέση με ένα σημαντικά χειρότερο αποτέλεσμα. Μια προϋπάρχουσα κατάσταση που δεν έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιλαμβάνει παρέμβαση όπως η εκλεκτική αισθητική χειρουργική ή μια ιατρική διαδικασία κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο ερευνητής θα πρέπει να καθορίσει την ημερομηνία έναρξης, έντασης, δράσης σε σχέση με το FORSTEO, τη διορθωτική θεραπεία που δόθηκε, την έκβαση και τη γνώμη του ασθενή σχετικά με το αν υπάρχει εύλογη πιθανότητα το ανεπιθύμητο συμβάν να προκληθεί από το FORSTEO.

Το εργαστήριο, τα ζωτικά σημάδια ή οι ανωμαλίες του ECG πρέπει να καταγράφονται ως ανεπιθύμητα συμβάντα μόνο εάν είναι από ιατρικής άποψης: συμπτωματικά, απαιτούν διορθωτική θεραπεία, οδηγούν σε διακοπή της μελέτης του φαρμάκου ή / και πληρούν ένα κριτήριο σοβαρότητας. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να ακολουθείται η διαδικασία που επιβάλλεται από την περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης παρενέργειας (SADR).

#### 4.1.1. Διαδικασίες αναφοράς για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος να εξασφαλίσει ότι όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του FORSTEO 20 μg που παρατηρήθηκαν από τον ερευνητή ή αναφέρθηκαν από τον ασθενή και εμφανίζονται μετά την πρώτη χορήγηση του FORSTEO μέχρι το τέλος της μελέτης και στους επόμενους 6 μήνες θα καταγραφούν. Ο ερευνητής πρέπει να αξιολογήσει εάν οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν πιθανότατα σχετίζεται με το FORSTEO 20μg και αν συμβαίνει αυτό πρέπει να προχωρήσει με την καταγραφή του ADR και την εκχώρηση των ακόλουθων χαρακτηριστικών ADR:

- Διάγνωση ή σύνδρομο ADR, εάν είναι γνωστό (εάν δεν είναι γνωστό, σημεία ή συμπτώματα),
- Ημερομηνία (ημερομηνίες) εμφάνισης και επίλυσης,
- Σοβαρότητα και
- Δράση που έχει αναληφθεί.

## 4.2 Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια

### 4.2.1 Ορισμός της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας

Ένα SADR είναι ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν που θεωρείται ότι σχετίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν. Ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται ως ανεπιθύμητο συμβάν που πληροί τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα σοβαρά κριτήρια:

- θανάσιμο
- απειλητικό για τη ζωή (θέτει τον ασθενή σε άμεσο κίνδυνο θανάτου)
- απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο (αν απαιτεί είσοδο σε ιατρείο-διανυκτέρευση) ή παράταση της υπάρχουσας νοσηλείας
- έχει ως αποτέλεσμα την επίμονη ή σημαντική ανικανότητα
- συγγενή ανωμαλία
- άλλο σοβαρό ιατρικό γεγονός (εάν ένας ερευνητής θεωρεί ότι ένα γεγονός είναι κλινικά σημαντικό, αλλά δεν πληροί κανένα από τα σοβαρά κριτήρια, το συμβάν θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν)  
Παραδείγματα τέτοιων συμβάντων θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν αλλεργικό βρογχοσπασμό, σπασμούς, δυσκρασίες αίματος, τραυματισμό από το ήπαρ που προκαλείται από φάρμακα ή γεγονότα που απαιτούν επίσκεψη στο δωμάτιο έκτακτης ανάγκης, εξωτερική χειρουργική επέμβαση ή επείγουσα παρέμβαση.

### 4.2.2. Διαδικασίες αναφοράς για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την εξασφάλιση ότι όλα τα SADR που σχετίζονται με FORSTEO 20 μg από την αρχή της μελέτης έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης των 18 μηνών καταγράφονται στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και αναφέρονται σε έντυπο αναφοράς SADR. Οι πληροφορίες που παρέχονται στο έντυπο SADR πρέπει να είναι συνεπείς με εκείνες που καταγράφονται στο εφαρμοστέο eCRF (π.χ. Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών eCRF). Οι SADR θα αναφέρονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ΕΟΦ, σύμφωνα με όλες τις απαιτήσεις

υποβολής εκθέσεων και σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς για τις μελέτες παρατήρησης.

## **5. ΗΘΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

Ο ερευνητής (σύμφωνα με τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις) ή ένα πρόσωπο που ορίζεται από τον ερευνητή θα πρέπει να ενημερώνει πλήρως τον ασθενή για όλες τις σχετικές πτυχές της κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των γραπτών πληροφοριών που έχουν δοθεί στην έγκριση / Επιτροπή Αξιολόγησης / Δεοντολογίας τόσο του νοσοκομείου όπου θα διεξαχθεί η μελέτη όσο και της Επιτροπής Ηθικής (ΕΚ) του Υπουργείου Υγείας της Ελλάδας. Πριν από τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη, θα πρέπει να υπογραφεί το Έντυπο Συμφωνημένης Εγκυκλίου, το όνομα να συμπληρωθεί και να χρονολογηθεί προσωπικά από τον ασθενή. Θα παρασχεθεί αντίγραφο του υπογεγραμμένου και χρονολογημένου εντύπου συγκατάθεσης στον ασθενή.

### **5.1. Συμβούλιο θεσμικών αναθεωρήσεων / Ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας (IRB / ΕΚ)**

Ο ερευνητής πρέπει να υποβάλει αυτό το Πρωτόκολλο Μελέτης στο κατάλληλο IRB / EC και υποχρεούται να διαβιβάσει στο χορηγό αντίγραφο της γραπτής και χρονολογημένης έγκρισης που έχει υπογράψει ο Πρόεδρος με σύνθεση IRB / EC. Ο αριθμός της μελέτης, ο τίτλος του πρωτοκόλλου μελέτης και ο αριθμός έκδοσης, τα αναθεωρημένα έγγραφα (μελέτη Πρωτόκολλο, Ενημερωτικό Έντυπο Συμφωνίας, Φυλλάδιο Ερευνητή, Βιογραφικό του ερευνητή κ.λπ.) και η ημερομηνία της επανεξέτασης θα πρέπει να αναφέρεται σαφώς στη γραπτή έγκριση / ευνοϊκή γνώμη IRB / EC. Ο ερευνητής θα πρέπει να ειδοποιήσει το IEC / IRB σχετικά με τις αποκλίσεις από το πρωτόκολλο ή τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που

συμβαίνουν στην περιοχή και να καταγράφουν άλλες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όλες οι ενημερώσεις του φυλλαδίου του ερευνητή θα αποστέλλονται στο IRB / EC. Εάν ζητηθεί, θα αποσταλεί έκθεση αξιολόγησης στο IRB / EC 6 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης και μια περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης στο τέλος και μετά τη 6μηνη περίοδο παρακολούθησης της μελέτης.

## 5.2. Εμπιστευτικότητα των ασθενών

Όλα τα εργαστηριακά δείγματα, τα έντυπα αξιολόγησης κι οι αναφορές θα αναγνωρίζονται μόνο από τον αριθμό αναγνώρισης μελέτης (SID) για τη διατήρηση της εμπιστευτικότητας των ασθενών. Όλα τα αρχεία θα φυλάσσονται σε κλειδωμένο γραφείο. Οι κλινικές πληροφορίες δεν θα χρησιμοποιηθούν χωρίς τη γραπτή άδεια του ασθενούς, εκτός εάν είναι απαραίτητο για παρακολούθηση από το IRB.

## 5.3. Διοικητικές και Νομικές Υποχρεώσεις

Οι ερευνητές είναι υπεύθυνοι για την επαλήθευση των eCRF σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για να επαληθεύσουν την τήρηση του πρωτοκόλλου, την πληρότητα, την ακρίβεια, τη συνέπεια των δεδομένων και τη συμμόρφωση με τους τοπικούς κανονισμούς σχετικά με τη διεξαγωγή παρατηρητικών μελετών. Όλοι οι ερευνητές θα έχουν πρόσβαση σε ιατρικά αρχεία ασθενών και σε άλλα αρχεία που σχετίζονται με τη μελέτη, τα οποία είναι απαραίτητα για την επαλήθευση των καταχωρίσεων στα eCRF, κατά περίπτωση, σύμφωνα με το δίκαιο ή / και τους κανονισμούς.

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την επίλυση τυχόν προβλημάτων που εντοπίζονται κατά τη διάρκεια αυτών των επισκέψεων παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων καθυστερήσεων στην ολοκλήρωση των eCRF.

## 6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

### 6.1. Αποτελέσματα μελέτης

Τα ακόλουθα αποτελέσματα πρέπει να χαρακτηρίζουν / εκτιμούν την αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών θεραπείας με FORSTEO.

#### 6.1.1. Κύρια Μέτρα Έκβαση

- ❖ Μεταβολή της BMD (%) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε 12 μήνες θεραπείας μετρούμενη με DXA

#### 6.1.2. Δευτερεύοντα Μέτρα Έκβασης

- ❖ Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή οστεοπόρωση που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα νέα κατάγματα σπονδυλικής και μη σπονδυλικής ευθραυστότητας που αξιολογούνται με ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης ανεξαρτήτως συμπτωμάτων
- ❖ Συμμόρφωση με τη θεραπεία, αυτοαναφερόμενη από τους ασθενείς
- ❖ Ημέρες που χάθηκαν από την εργασία εξαιτίας του πόνου στην πλάτη που σχετίζεται με κάταγμα, που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς

Τα ακόλουθα δευτερεύοντα αποτελέσματα πρέπει να χαρακτηρίζουν την ασφάλεια των ασθενών κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών θεραπείας με FORSTEO και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 6 μηνών:

- το ποσοστό των ασθενών με ADR στο FORSTEO
- το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή ADR στο FORSTEO

Το πλήρες σύνολο ανάλυσης θα αποτελείται από όλους τους εγγεγραμμένους ασθενείς που ικανοποιούν τα κριτήρια συμπερίληψης / εξαίρεσης που λαμβάνουν τουλάχιστον 346 δόσεις - το 96% των 360 που κατά πάσα πιθανότητα θα λάμβανε κατά τη διάρκεια της διάρκειας της μελέτης - και θα έχουν ημερομηνία

μη εγγραφής. Όλες οι αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν σε αυτό το σύνολο αναλύσεων.

### 6.1.3. Μεταβλητές

Οι ακόλουθες μεταβλητές θα συλλεχθούν κατά την έναρξη, είτε απευθείας ως τμήμα της συνήθους κλινικής πρακτικής είτε από τα ιατρικά αρχεία όταν είναι διαθέσιμα:

#### **Στοιχεία δημογραφικών ασθενών:**

- Εκπαιδευτικό επίπεδο
- Κατάσταση απασχόλησης ασθενούς
- Κατάσταση διαβίωσης του ασθενούς (στο σπίτι με σύζυγο / οικογένεια, στο σπίτι με φροντίδα / υποστήριξη, μόνο στο σπίτι, στο νοσοκομείο)

#### **Ιατρική κατάσταση σχετικά με την οστεοπόρωση:**

- Δείκτης μάζας σώματος ( $\leq 25$  ή  $> 25$  kg / m<sup>2</sup>)
- Η ηλικία εμμηνόπαυσης
- Αιτία της εμμηνόπαυσης (φυσική έναρξη, κλινικά / χειρουργικά προκαλούμενη)
- Απώλεια ύψους από το μέγιστο ύψος
- Η απώλεια ύψους σε εκατοστά (cm)
- Προηγούμενο κάταγμα
- Προγενέστερο σπονδυλικό κάταγμα
- Άλλα προηγούμενα κατάγματα
- Προηγούμενη νοσηλεία για οστεοπορωτικό κάταγμα και / ή χειρουργική θεραπεία οστεοπορωτικού κατάγματος
- Μια ή περισσότερες πτώσεις που εμφανίστηκαν τους τελευταίους 12 μήνες
- Ένα ή περισσότερα επεισόδια ακινησίας που εμφανίστηκαν τους τελευταίους 12 μήνες
- Γονικό σπασμένο ισχίο
- Τρέχων / Πρώην καπνιστής



- Συστηματική χρήση γλυκοκορτικοειδών
- Δευτερογενής οστεοπόρωση
- Κατανάλωση αλκοόλ
- T-βαθμολογία BMD του μηριαίου αυχένα και της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης

#### **Σχετικά με τον ασθενή:**

- Ηλικία (έτη) και Ηλικιακή ομάδα (<65, ≥ 65 έως <75, ≥ 75 ετών)
- Χρόνος μετά τη διάγνωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (PMO)
- Αριθμός συντρόφων
- Οποιαδήποτε χρόνια πάθηση
- Τύπος χρόνιας ιατρικής πάθησης (διαβήτης / οστεοπόρωση / υπέρταση / άλλος)

## **6.2. Ανάλυση δεδομένων**

Αυτή είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης για την οποία η ανάλυση θα είναι περιγραφική στη φύση και καμία επίσημη υπόθεση δεν θα δοκιμαστεί. Για να εκτιμηθεί η μεταβολή της BMD μεταξύ των μετρήσεων της αρχικής και της τελικής μελέτης θα χρησιμοποιηθεί T-test. Σημαντική ένδειξη υποδεικνύεται σε  $P < 0,05$ .

Για τις ποσοτικές παραμέτρους (BMD, ημέρες απώλειας από την εργασία) θα χρησιμοποιήσουμε μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο, εύρος (ελάχιστη και μέγιστη), καθώς και τον αριθμό των missing values (εάν υπάρχουν).

Για τις ποιοτικές παραμέτρους (καταγμάτα οστών), θα εμφανίζονται οι μετρήσεις, τα ποσοστά και ο αριθμός των missing values (εάν υπάρχουν). Η συμμόρφωση της θεραπείας για κάθε ασθενή υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των δόσεων που μελετήθηκε το φάρμακο, με μέγιστο αριθμό 540. Η συμμόρφωση θα θεωρηθεί ως μια ποσοτική παράμετρος.

Γενικά, για τις missing values δεν θα γίνουν προσπάθειες για την απόδοσή τους και θα χρησιμοποιηθούν μόνο οι παρατηρούμενες τιμές στην ανάλυση δεδομένων και στις παρουσιάσεις.

## Βιβλιογραφία

1. 1. Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment, Executive Summary, November 2014. [http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG\\_Executive\\_Summary.pdf](http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf) (accessed 20 August 2015).
2. 2. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38: S4-9.
3. 3. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:.
4. 4. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 583-91.
5. 5. Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2.
6. 6. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2014. <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2791/upload/919.pdf> (accessed 22 August 2015).
7. 7. Papapoulos S, Makras P. Selection of antiresorptive or anabolic treatments for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 514-523.
8. 8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
9. 9. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 2769-88.
10. <https://www.ioanninamed.gr/topics/common-disease/osteoporosis/teriparatide>.
11. <https://www.rxlist.com/forteo-drug.htm>.