



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kwas zoledronowy we wskazaniu
uzupełniające leczenie pooperacyjne
chorych na raka piersi po menopauzie**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

nr OT.4320.42.2020

Data ukończenia: 9 grudnia 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi
AE	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI	inhibitory aromatazy
AIMSS	objawy mięśniowo-szkieletowe związane z inhibitorami aromatazy
BAA	środki zapobiegające utracie masy kostnej
BCBM	rak piersi z przerzutami do kości
BFS	bisfosfoniany
BMD	gęstość mineralna kości
BMI	wskaźnik masy ciała
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CL	kwas klodronowy
DCIS	rak przewodowy in situ
DEXA	podwójna wiązka promieniowania Roentgenowskiego
DFS	przeżycie wolne od choroby
EAN	europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBC	wczesny rak piersi
FN	szyjka kości udowej
HAQ-DI	Indeks osób niepełnosprawnych kwestionariusz oceny zdrowia
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IB	kwas ibadronowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LS	kręgi lędźwiowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite
PO	poziom odpłatności
PRO	wyniki raportowane przez pacjenta
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane Badania Kliniczne
RR	ryzyko względne
SD	odchylenie standardowe

SRE	zdarzenia związane z układem kostno-szkieletowym
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TH	biodro
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
VAS	skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale)
VAS	wizualna skala oceny
VRS	skala słowna oceniająca ból w sposób opisowy (ang. verbal rating scale)
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
ZA	kwas zoledronowy
ZAP	Zoledronic Acid Prophylaxis,

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Rak piersi	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. wnioskowanej technologii	16
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	16
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
7. Alternatywne technologie medyczne	22
8. Wskazanie dowodów naukowych	23
8.1. Opis metodyki.....	23
8.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	24
8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	27
8.3.1. Analiza skuteczności	27
8.3.2. Analiza bezpieczeństwa	30
8.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	31
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
10. Kluczowe informacje i wnioski	40
11. Źródła.....	44
12. Załączniki.....	46
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

2020-11-13

i znak pisma zlecającego

PLR.4506.61.2020.2.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **acidum zoledronicum** (kwas zoledronowy/zoledronian) we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie.

Typ zlecenia:

art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- **acidum zoledronicum**

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **acidum zoledronicum (kwas zoledronowy / zoledronian)**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 9.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce*.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 13.11.2020 r. znak PLR.4506.61.2020.2.JKB (data wpływu do AOTMiT 13.11.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- acidum zoledronicum,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie.

3. Problem zdrowotny

3.1. Rak piersi

Definicja

ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka; ang. breast cancer.

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Szczegółowe kody ICD-10 opisują lokalizację guza, z czego C50.9 obejmuje guz w piersi o umiejscowieniu nieokreślonym. Występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, większość zachorowań występuje po 50. roku życia. Na możliwość zachorowania wpływa również obciążenie genetyczne, styl życia oraz stosowanie terapii hormonalnych.

Źródło: Raport: OT.4331.12.2020 Nerlynx

Epidemiologia

Rak piersi, po raku płuca, jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie z pominięciem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry. Jednocześnie nowotwór ten jest najczęściej rakiem dotykającym kobiety. W 2018 roku zdiagnozowano ponad 2 miliony nowych przypadków, stanowiących 24% wszystkich nowotworów u kobiet tego roku.

Źródło: Jassem 2018, Raport: OT.4331.12.2020 Nerlynx

Po 50 roku życia występuje 80% zachorowań na raka piersi, przy czym prawie 50% zachorowań diagnozuje się między 50 a 69 rokiem życia.

Tabela 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi ICD-10: C50 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C50			Zgony pacjentów z rozpoznaniem C50		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	139	18 106	18 245	67	6 319	6 386
2016	149	18 615	18 764	83	6 493	6 576
2017	138	18 529	18 667	71	6 670	6 741

Źródło: KRN (data dostępu: 02.12.2020)

Obraz kliniczny

Początkowy obraz raka piersi jest często bezobjawowy. Rozpoznanie polega na wykonaniu badań obrazowych i histopatologicznych. We wstępnym stadium nowotworu leczenie jest wysoce skuteczne, jednak rzadko wprowadzane z powodu niemego obrazu klinicznego. Wraz z rosnącym zaawansowaniem schorzenia pojawiają się objawy:

- wyczuwalny palpacyjnie guz piersi;
- zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym

Pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi, w zależności od postępu choroby, mogą pojawić się też inne dolegliwości, tj.:

- bóle piersi, pleców, klatki piersiowej i dołu pachowego;
- infekcja gruczołu sutkowego, skutkującym zaczerwienieniem, obrzękiem i ociepleniem okolicy piersi;
- bóle mięśniowo-szkieletowe;
- utrata masy ciała;
- kaszel;
- obrzęk górnych kończyn (w szczególności po zabiegach operacyjnych).

Literatura przedstawia również inne, niespecyficzne dla raka piersi objawy, takie jak duszności, zmęczenie, czy osłabienie.

Struktury kostne są najczęstszym miejscem przerzutów nowotworu złośliwego sutka, dotykającym ponad połowy kobiet w trakcie choroby. Chociaż przeżycie całkowite jest wyższe u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi, przerzuty do kości powodują wzrost zachorowalności z powodu pojawiającego się bólu, patologicznych złamań, hiperkalcemii i ucisk rdzenia kręgowego, przyczyniając się do śmiertelności. Wśród przypadków raka piersi przeważają te z przerzutami do kości osteolityczne (50%) lub mieszane osteolityczno-osteoblastyczne (40%), z kolei tylko niewielka część dotyczy wyłącznie osteoblastów (10%).

Źródło: Krzemieniecki 2019, Koo 2017, O’Carrigan 2017

U kobiet utrata masy kostnej następuje szczególnie gwałtownie po menopauzie, sięgając co roku 3-5% przez 5 lat, głównie z powodu zmniejszenia stężeń krążących estrogenów. Oszacowano, że osteoporoza występuje na świecie u około 1 na 3 kobiety po menopauzie.

Źródło: VanderWalde 2011

Leczenie i cele leczenia

Leczenie choroby podstawowej opiera się głównie o schematy chemioterapii systemowej i wykorzystuje się je w celu zniszczenia klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów, które mogą istnieć już we wstępnych fazach rozwoju raka.

Wprowadzenie leczenia hormonalnego spowodowało zmniejszenie roli chemioterapii w ramach uzupełniającego leczenia systemowego. Uzupełniaczącą hormonoterapii można stosować u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka: jako leczenie samodzielne w grupie chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych, przy małym ryzyku nawrotu lub rozsiewu; jako leczenie samodzielne lub sekwencyjnie kojarzone z chemioterapią u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych, przy przeciętnym ryzyku nawrotu lub rozsiewu.

Metoda hormonoterapii raka piersi u kobiet po menopauzie polega na stosowaniu inhibitora aromatazy w monoterapii lub w sekwencji z tamoksyfenem albo samego tamoksyfenu.

Źródło: Szczeklik 2018

Przed wprowadzeniem bisfosfonianów leczenie objawowe chorób kostnych polegało na podawaniu leków przeciwbólowych, radioterapii, hormonoterapii oraz chemioterapii. Mimo wykorzystywania tych często skutecznych metod, postępujące ubytki układu kostnego prowadziły do utrzymywania się objawów i pogorszenia jakości życia pacjentów.

Bisfosfoniany (w tym omawiany kwas zoledronowy) hamują osteoklastyczną resorpcję kości. Są skuteczne w stanach charakteryzujących się resorpcją kości za pośrednictwem osteoklastów, takich jak choroba Pageta i osteoporoza. W przypadkach złośliwych stały się standardem w leczeniu hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór.

Źródło: O’Carrigan 2017

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie danych oraz wskaźników epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym pochodzących z Krajowego

Rejestru Nowotworów. Osoby, które przebyły leczenie z powodu wielu różnych typów nowotworów, są obciążone ryzykiem utraty masy kostnej z powodu bezpośredniego wpływu leczenia przeciwnowotworowego na resorpcję i tworzenie się kości. U każdej kobiety w okresie pomenopauzalnym występuje nasilenie utraty mineralnej gęstości tkanki kostnej związanej ze zmniejszeniem stężenia estrogenów w organizmie. Utrata ta wzmożona zostaje w przypadku leczenia pacjentki na nowotwór złośliwy sutka. Na tej podstawie można założyć, że każda potencjalna kobieta w wieku pomenopauzalnym, będąca w trakcie leczenia systemowego raka piersi będzie wymagała skorzystania z terapii wykorzystującej kwas zoledronowy lub inne bisfosfoniary.

Według danych pochodzących z KRN w 2017 roku rozpoznano C50 u 18 529 pacjentów. Liczebność populacji wnioskowanej oszacowano na 14 823, uwzględniając informacje podane w KRN przewidujące, że w okresie pomenopauzalnym występuje 80% przypadków zachorowań.

Źródło: KRN 2017, VanderWalde 2011

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zgodnie z treścią zlecenia ocenianą interwencją są produkty lecznicze zawierające substancję czynną acidum zoledronicum (kwas zoledronowy) we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. uzupełniająca leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie.

W związku z powyższym analitycy Agencji dokonali przeglądu obecnie dostępnych interwencji z analizowaną substancją czynną. Substancja czynna dostępna jest wyłącznie w postaci preparatu gotowego do infuzji lub koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.

Szczegóły przedstawione są w poniższych tabelach.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	M05BA08; leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniary
Substancja czynna	acidum zoledronicum
Wnioskowane wskazanie	Uzupełniająca leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas zoledronowy należy do leków z grupy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zahamowania aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in vivo: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szp ku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szp ku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe, • in vitro: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostaticzne i proapoptotyczne na komórki nowotworowe, synergizm działania cytostaticznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwnadhezyjne i przeciwinwazyjne.

Źródło: ChPL: Fayton, 4 mg/100 ml

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Przeciwwskazania	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny
Osporil, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji, 1 fiol. 100 ml, 05909991228392, Rpz	Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. tumor-induced hypercalcaemia - TIH) u dorosłych pacjentów.	Dorośli i osoby w podeszłym wieku Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni. Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę. Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić, że początek działania produktu występuje po 2-3 miesiącach. U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości klirensu kreatyniny od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego:	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E 421), sodu cytrynian dwuwodny (E 331), woda do wstrzykiwań; karmienie piersią. Pacjenci muszą zostać zbadani przed podaniem kwasu zoledronowego, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni. Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia. Po rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają zazwyczaj w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek. Pacjenci leczeni kwasem zoledronowym nie powinni jednocześnie otrzymywać innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.	17.01.2019	Egis Pharmaceuticals PLC
Fayton, 4 mg/100 ml, 1 fiol. 100 ml, 05909991078577, Rpz		25.07.2013		Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. City Tower	
Fayton, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 5 ml, 05909991016197, Rpz		27.11.2017		Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. City Tower	
Zerlinda, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji		27.05.2019		Actavis Group PTC	
Zoledronic acid Accord, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji		16.01.2014		Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center	

Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 fiol. 5 ml, 05909990975730, Rpz, 4 fiol. 5 ml, 05909990975747, Rpz,		<p>*Dawki obliczano przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg·h/l) (CLcr=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z kliresem kreatyniny 75 ml/min.</p>		20.04.2012	Actavis Group PTC
Zomikos, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiol. 5 ml, 05909990948994, Rpz				11.07.2012	Vipharm S.A.
Desinobon, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 fiol. 5 ml, 05909991009250, Rpz				31.08.2012	Alvogen IPCo

Źródło: ChPL: Osporil, 4 mg/100ml, Fayton, 4 mg/100 ml, Fayton, 4 mg/5 ml, Zerlinda, 4 mg/100 ml, Zoledronic acid Accord, 4 mg/5 ml, Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, Zomikos, 4 mg/5 ml, Desinobon, 4 mg/5 ml.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas zoledronowy, jak dotąd nie były oceniane przez Agencję.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie występowało o opinie ekspertów klinicznych.

W zasobach Agencji nie ma również podobnych opinii, z uwagi na brak zleceń dotyczących oceny kwasu zoledronowego.

6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. wnioskowanej technologii

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Cancer Society <https://www.cancer.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>
- American Society of Clinical Oncology <https://ascopubs.org/>
- NICE <https://www.nice.org.uk/>
- Sociedad Española de Oncología Médica <https://seom.org/>
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie <https://www.ago-online.de/>
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>)
- European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- NCCN <https://www.nccn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.12.2020 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: “advanced breast cancer”, “early breast cancer”, “bone metastasis”, “bisphosphonate”, “zoledronate acid”, “postmenopausal”, “guidelines”, “consensus”, “recommendations”.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących postępowania z postępującym ubytkiem tkanki kostnej u kobiet w wieku pomenopauzalnym leczonych na nowotwór złośliwy sutka z zastosowaniem bisfosfonianów: amerykańskie ACS 2018, polski PTOK 2020, europejski ESMO 2020, angielski NICE 2017, amerykański ASCO 2017, hiszpański SEOM 2018, niemiecki AGO 2019 oraz amerykański NCCN 2020. Spośród nich, dwie rekomendacje wspominają o zastosowaniu kwasu zoledronowego. Wszystkie wymienione wytyczne zgodnie zalecają wykorzystywanie bisfosfonianów, z czego w dokumencie PTOK 2020 nie rekomenduje się stosowania denosumabu zamiennie z bisfosfonianami. Wykorzystanie bisfosfonianów w terapii służyć ma zmniejszeniu pojawiającego się bólu kości oraz zapobiegnięciu wystąpienia zaburzeń kostnych u pacjentów. Zwraca się również uwagę na ocenienie czynników ryzyka związanych z wykorzystywaniem bisfosfonianów, takich jak martwica szczęki, czy niewydolność nerek. Zalecenie wykorzystywania bisfosfonianów uzasadnia się poprzez przedstawienie udowodnionych pozytywnych efektów terapii, tj. poprawy rokowania oraz zapobiegnięcie powikłaniom związanym z utratą masy kostnej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>American Cancer Society 2018 (USA)</p>	<p>Advanced and Metastatic Cancer: Bone Metastases</p> <p>[rak w stadium zaawansowanym i przerzutowym: przerzuty do kości]</p> <p>Leczenie obejmuje podawanie dużych ilości płynów dożylnych w celu ochrony dotkniętych chorobą nerek i leki, takie jak leki bisfosfonianowe, zmniejszające stężenie wapnia we krwi. Gdy poziom wapnia wróci do normy, leczenie raka pomaga w zapobieganiu ponownemu wzrostowi poziomu wapnia we krwi.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Rak piersi: Bisfosfoniany</p> <p>U chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie), u których osteopenia i osteoporoza występują częściej, bisfosfoniany znacząco zmniejszają ryzyko przerzutów w kościach i zgonu z powodu raka piersi. Korzyści te są niezależne od rodzaju bisfosfonianu i jego dawkowania, stopnia zaawansowania nowotworu, ekspresji receptora hormonalnego oraz wcześniejszego leczenia systemowego. Podawanie bisfosfonianów, oprócz poprawy rokowania, zapobiega powikłaniom towarzyszącym jatrogennej utracie masy kostnej. W uzupełniającym leczeniu najczęściej stosuje się przez 3–5 lat kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. co 6 miesięcy lub w dawce 4 mg i.v. co 3 miesiące przez 2 lata. Nie ma uzasadnienia zastępowanie bisfosfonianów denosumabem. Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym nie jest w Polsce refundowane. W trakcie stosowania bisfosfonianów należy podawać witaminę D3 i wapń.</p> <p>U chorych po naturalnej lub indukowanej farmakologicznie menopauzie, oprócz innych metod uzupełniającego leczenia, uzasadnione jest zastosowanie bisfosfonianów, szczególnie w przypadku podwyższonego ryzyka nawrotu (I, A).</p> <p>W ramach leczenia uzupełniającego zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i.v. co 6 miesięcy przez 3–5 lat lub w dawce 4 mg i.v. co 3 miesiące przez 2 lata (I, B).</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT;</p> <p>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)</p> <p>[5. międzynarodowe wytyczne konsensusu ESO-ESMO dla zaawansowanego raka piersi (ABC 5)]</p> <p>Ocena radiologiczna jest wymagana u pacjentów z uporczywym i zlokalizowanym bólem spowodowanym przerzutami do kości, aby określić, czy istnieją zagrażające lub rzeczywiste złamania patologiczne. Jeśli istnieje prawdopodobieństwo złamania kości długiej lub kręgow lub już wystąpiło, wymagana jest ocena ortopedyczna, ponieważ leczeniem z wyboru może być stabilizacja chirurgiczna, po której zwykle następuje RT. W przypadku braku wyraźnego ryzyka złamania RT jest leczeniem z wyboru.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: I/A</i></p> <p>Należy pilnie zbadać neurologiczne objawy i oznaki wskazujące na możliwość ucisku rdzenia kręgowego. Wymaga to pełnej oceny radiologicznej obszaru potencjalnie dotkniętego chorobą, a także okolic kręgosłupa. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego jest metodą z wyboru. W przypadku chirurgicznej dekompresji może być wymagana pilna opinia chirurga (neurochirurga lub ortopedy). Jeśli żadna dekompresja / stabilizacja nie jest możliwa lub wskazana, leczeniem z wyboru jest pilne badanie radiologiczne, a opcją jest również wertebroplastyka.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: I/B</i></p> <p>W przypadku występującego bólu kości, objawów neurologicznych spowodowanych przez ucisk rdzenia kręgowego u pacjentek ze stwierdzonym zaawansowanym nowotworem złośliwym sutka zaleca się wykorzystanie w terapii bisfosfonianów lub denosumabu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym rezultatom, nigdy nie zalecane
<p>NICE 2017 (Anglia)</p>	<p>Advanced breast cancer: diagnosis and treatment: Bone metastases [Zaawansowany rak piersi: diagnoza i leczenie]: Przerzuty do kości</p> <p>Wskazane jest oferowanie bisfosfonianów pacjentom z noworozpoznanymi przerzutami do kości, aby zapobiec zaburzeniom kostnym i zmniejszyć pojawiający się ból.</p> <p>Wybór bisfosfonianów u pacjentów z przerzutami do kości powinien być decyzją lokalną, uwzględniającą preferencje pacjenta i ograniczoną do preparatów zarejestrowanych w tym wskazaniu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<p>Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [Stosowanie adiuwantowych bisfosfonianów i innych środków modyfikujących kości w raku piersi: wytyczne dotyczące praktyki klinicznej: wytyczne A Cancer Care Ontario i ASCO]</p> <p>Zaleca się, jeśli jest dostępny, kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 6 miesięcy) lub kłodronian (1 600 mg/dobę doustnie) jako terapię uzupełniającą u pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, uznanych za kandydatki do uzupełniającego leczenia systemowego. Wskazane jest ocenienie czynników ryzyka martwicy kości szczęki i niewydolności nerek, a przed rozpoczęciem leczenia należy zająć się wszelkimi istniejącymi problemami związanymi z jamą ustną i problemami stomatologicznymi. Stosowanie tych środków w celu zmniejszenia ryzyka złamań u pacjentów z niską gęstością mineralną kości jest poza zakresem wytycznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p>SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer [Wytyczne kliniczne SEOM w zaawansowanym i nawrotowym raku piersi]</p> <p>Bisfosfoniany i inne inhibitory osteoklastów okazały się skuteczne w zmniejszaniu zachorowalności na przerzutową chorobę kości w odniesieniu do zaburzeń kostnych i powinny być dodane do terapii przeciwnowotworowej u pacjentów z przerzutami do kości (poziom z pewnością wysoki; GR A).</p> <p><i>Kategoria definiowania siły rekomendacji (stopień):</i></p> <p><i>A - USPSTF poleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść jest znaczna;</i></p> <p><i>B - USPSTF poleca tę usługę. Istnieje duża pewność, że korzyść jest umiarkowana lub istnieje umiarkowana pewność, że korzyść jest umiarkowana lub znaczna</i></p> <p><i>C - USPSTF zaleca selektywne oferowanie lub świadczenie tej usługi indywidualnym pacjentom w oparciu o profesjonalną ocenę i preferencje pacjentów. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że korzyść jest niewielka</i></p> <p><i>D - USPSTF odradza usługę. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że usługa nie przynosi korzyści lub szkody przeważają nad korzyściami</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>I - USPSTF stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające do oceny równowagi korzyści i szkód związanych z usługą. Brakuje dowodów, są one słabej jakości lub są sprzeczne, a równowagi korzyści i szkód nie można określić</i></p>
<p>AGO 2019 (Niemcy)</p>	<p>AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019 [Zalecenia AGO dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z przerzutami: aktualizacja 2019]</p> <p>Ocenę ryzyka osteoporozy należy przeprowadzić u każdego pacjenta, aby zidentyfikować osoby kwalifikujące się do dodatkowych działań. Pacjentki leczone inhibitorami aromatazy lub cierpiące na przedwczesną niewydolność jajników powinny otrzymać wstępny pomiar gęstości mineralnej kości. Jedyną sprawdzoną metodą z wyboru jest test absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii. Odstępy między pomiarami gęstości mineralnej kości opierają się na indywidualnym ryzyku i leczeniu. Denosumab i bisfosfoniary są standardowym leczeniem w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>NCCN Guidelines Version 6.2020 Breast Cancer [NCCN wytyczne wersja 6.2020 Rak piersi]</p> <p>Zalecenia NCCN dotyczące stosowania bisfosfonianów jako leczenia uzupełniającego: Na podstawie metaanalizy EBTCG (327) panel zaleca rozważenie uzupełniającej terapii bisfosfonianami kobiet po menopauzie (naturalnej lub indukowanej) otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną (kat. I)</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – wysoka jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów;</i></p> <p><i>Kategoria 2A – niższa jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów;</i></p> <p><i>Kategoria 2B – niższa jakość dowodów naukowych, konsensus panelu ekspertów;</i></p> <p><i>Kategoria 3 – niezależnie od poziomu dowodów, brak jednomyślnego stanowiska panelu ekspertów</i></p>

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy we wskazaniu leczenia uzupełniającego pooperacyjnego kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych znaleziono na stronach internetowych 4 agencji HTA: kanadyjskiej CADTH z 2004 roku, francuskiej HAS z 2013 roku, holenderskiej CFH z 2008 roku oraz nowozelandzkiej PHARMAC z 2016 roku. Jako uzasadnienie finansowania agencje te podkreślają pozytywny efekt bisfosfonianów na przeżycie ogólne oraz jakość życia pacjentów.

Tabela 5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2004	Pierwotne nowotwory, takie jak piersi, prostaty i szpiczak mnogi mogące dawać przerzuty do kości.	Bisfosfoniany w umiarkowanym stopniu zmniejszają ból u pacjentów z przerzutami do kości w ciągu 12 tygodni leczenia. Nie ma dowodów, które można wykorzystać do określenia najskuteczniejszego schematu dawkowania lub rodzaju stosowanego bisfosfonianu. Bisfosfoniany są na ogół dobrze tolerowane, a nudności i wymioty są najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Okoliczności, w których należy stosować bisfosfoniany, pozostają niejasne. Jednak powszechne stosowanie bisfosfonianów u pacjentów z łagodnym lub miejscowym bólem może być niewłaściwe.
HAS 2013	Zapobieganie powłaniom kostnym (patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub operacja kości, hiperkalcemia wywołana guzem) u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości. Leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem (TIH) u dorosłych pacjentów.	Komisja wydaje pozytywną opinię, aby utrzymać włączenie do wykazu specjalności podlegające zwrotowi ubezpieczonym zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami.
CFH 2008	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań.	Zapobieganie złamaniom osteoporotycznym należy rozważyć jedynie w ciężkim przypadku osteoporozy i przy znacznie zwiększonym ryzyku złamań. Bisfosfoniany (kwas alendronowy, kwas risedronic, kwas zoledronowy) zmniejszają częstość złamań kręgow i złamań kości udowej u kobiet po menopauzie z osteoporozą. W przypadku kwasu ibandronowego zmniejszenie liczby złamań kręgow. Dożylne podawanie kwasu zoledronowego może być alternatywą, jeśli istnieją przeciwwskazania przyjmowania bisfosfonianów drogą ustną.

PHARMAC 2016	Stosowanie u pacjentów z hiperkalcemią związaną ze zmianami złośliwymi lub przerzutami do kości.	<p>Kwas zoledronowy (Zoledronic Alphapharm) jest wymieniony w sekcji B i części II sekcji H harmonogramu farmaceutycznego od 1 września 2016 r.</p> <p>PTAC i CaTSOP uważają, że istnieją dowody na niewie ki, ale znaczący wpływ leczenia bisfosfonianami w zakresie zmniejszonego ryzyka nawrotu choroby i poprawy przeżycia, chociaż tylko u kobiet po menopauzie. Obecnie publikowane dowody pochodzą z badań, w których stosowano różne schematy leczenia i różne bisfosfoniany, większość opublikowanych dowodów dotyczyła stosowania kwasu zoledronowego.</p>
---------------------	--	--

7. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie uzupełniające pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Opis metodyki

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów do stosowania dożylnego zawierających kwas zoledronowy w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi po menopauzie. Wyszukiwanie przeprowadzono 2 grudnia 2020 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1 raportu.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	populacja po menopauzie z rakiem piersi, niezależnie od stopnia zaawansowania, ekspresji receptorów HER-2, HR	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	kwas zoledronowy podawany dożylnie, w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym)	interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy w przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły
Inne	publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych publikacje w języku innym niż polski lub angielski

8.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania pierwotne ZAP (Santa-Maria 2018), SWOG 0307 (Gralow 2017, Kizub 2020) oraz 2 przeglądy systematyczne Cochrane O'Carrigan 2017, Mei 2020.

Ze względu na odnalezienie przeglądu systematycznego Cochrane, którego kryteria metodologiczne były zgodne z założeniami, w związku z czym zawężono wyszukiwanie o publikacje, które ukazały się po dacie ostatniego wyszukiwania przeglądu systematycznego.

Nie odnaleziono innych badań mających na celu ocenę skuteczności klinicznej lub praktycznej analizowanej interwencji we wnioskowanej populacji. Wskazane wyżej badania obejmowały częściowo ocenianą populację docelową.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>O'Carrigan 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Typ:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> The Specialised Register maintained by Cochrane Breast Cancer (BREASTCA) 16.09.2020 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (poprzez Cochrane Library) przeszukano 16.09.2020; MEDLINE (poprzez Ovid) 1946 do 16.09.2020; Embase (poprzez Ovid) 1974 do 16.09.2020; The WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 16.09.2020 ClinicalTrials.gov, 16.09.2020 <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, RCT 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCT u kobiet z EBC lub ABC <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie z BFS/BAA porównane z takim samym leczeniem bez BFS/BAA (placebo/obserwacja); porównanie dwóch różnych BFS; leczenie BFS w porównaniu z BAA o innym mechanizmie działania; natychmiastowe leczenie BFS/BAA w porównaniu z opóźnionym leczeniem tym samym BFS/BAA; BFS podawane doustnie lub dożylnie, w dowolnej dawce i przez dowolny czas; BAA (Denosumab) podawane w dowolnej dawce i przez dowolny okres; grupy placebo i badania z otwartymi grupami kontrolnymi (bez leczenia) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia 	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dla kobiet z EBC (zdefiniowanym przez raka piersi w stadium I-III bez odległych przerzutów, miejscowo zaawansowaną lub nawracającą chorobę): <ol style="list-style-type: none"> przerzuty do kości Dla kobiet z ABC (miejscowe ABC, nawracający rak piersi lub raki piersi z przerzutami bez klinicznie widocznych przerzutów do kości): <ol style="list-style-type: none"> przerzuty do kości Dla kobiet z BCBM: <ol style="list-style-type: none"> kobiety leczone z SRE w porównaniu z grupą kontrolną, wyrażony jako współczynnik ryzyka (RR). <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Dla kobiet z EBC: <ol style="list-style-type: none"> przerzuty trzewne; nawrót lokoregionalny; nawrót odległy; OS (lub śmierć); przeżycie wolne od choroby; występowanie złamań; jakość życia; i zdarzenia, związane z lekiem lub toksyczność. Dla kobiet z ABC: <ol style="list-style-type: none"> SRE wyrażony jako RR; wskaźnik SRE czas do wystąpienia SRE; całkowite przeżycie; jakość życia; i zdarzenia niepożądane lub toksyczność. Dla kobiet z BCBM: <ol style="list-style-type: none"> SRE wyrażone jako RR ; wskaźnik SRE czas do wystąpienia SRE; całkowite przeżycie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			e) ból kości f) jakość życia; i g) zdarzenia niepożądane lub toksyczność.
<p>Mei 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>National Natural Science Foundation of China (granty 81700993, 81570993); the Beijing Natural Science Foundation (granty 7162100)</i></p>	<p><u>Typ:</u> metaanaliza 13 RCT</p> <p><u>Bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed, EMBASE, Cochrane, przeszukane wrzesień 2018 <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, RCT 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kontrolowane badania, w których randomizowano pacjentów z wczesną postacią raka piersi, otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną i/lub CTH z ZA do dożylnego stosowania lub bez ZA (opóźnione ZA lub placebo lub brak leczenia); dawka ZA wynosiła 4 mg co kilka miesięcy; w badaniach określono utratę masy kostnej poprzez ocenę BMD przy LS i / lub TH i / lub FN z zastosowaniem DEXA; pacjentki w badaniach były przed lub po menopauzie <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie przeprowadzono na linii komórkowej; badania nierandomizowane; przedmiotem badania była analiza patologiczna, wyniki przeżycia, częstotliwość dawkowania lub opłacalność; typ publikacji w badaniu obejmował recenzję, abstrakt konferencyjny, artykuł redakcyjny, list, opis przypadku lub ekspertyzę 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BMD
<p>ZAP</p> <p>Santa-Maria 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Breast Cancer Research Foundation, National Institutes of Health</i></p>	<p><u>Typ:</u> prospektywne badanie jednoramiennie z historyczną grupą kontrolną</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dożylnie podanie 4 mg kwasu zoledronowego na początku badania i po 6 miesiącach 2,5 mg letrozolu dziennie w postaci doustnej 1–2 tygodnie po początkowej dawce kwasu zoledronowego 	<p><u>63 pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie z rakiem przewodowym in situ (DCIS) lub rakiem piersi w stadium I-III zaplanowanym do rozpoczęcia adjuwantowej AI, które nie przyjmowały bisfosfonianów <p><u>Pacjenci włączeni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana wieku 59 (45-81) rasa: kaukaska 92%, afroamerykanie 8% BMI: 28,5 (18,5-48,4) stadium I-53%, II-31%, III-14% 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników AIMSS przyjmujących letrozol <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnice w HAQ-DI i punktacji bólu VAS oraz odsetkach zaprzestania leczenia AI między uczestnikami obu badań wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO), oceniające depresję, lęk, uderzenia gorąca, objawy menopauzy, jakość snu i ogólną jakość życia zmiany BMD w ciągu 12 msc.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SWOG 0307 Gralow 2020 Kizub 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute Berlex Pharmaceuticals Roche/Genentech Novartis Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><u>Typ:</u> randomizowane badanie 3-ramienne, open-label, fazy 3</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dożylnie podanie kwasu zoledronowego, przez 15 min, raz w miesiącu co 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące przez 2,5 roku • doustne podawanie kwasu badronowego, codziennie przez 35 miesięcy • doustne podawanie kwasu kłodronowego, codziennie przez 35 miesięcy 	<p><u>6 097 pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie pierwotny gruczolakorak piersi • choroba w stadium I-III • lumpektomia lub całkowita mastektomia z powodu choroby pierwotnej w ciągu ostatnich 12 tygodni lub CTH w ciągu ostatnich 8 tygodni • obecnie otrzymuje lub planuje otrzymać standardową uzupełniającą terapię systemową obejmującą chemioterapię, terapię hormonalną lub skojarzoną chemioterapię / terapię hormonalną raka piersi • dozwolone są dodatkowe terapie, w tym radioterapia i leki biologiczne • dopuszcza się terapię neoadiuwantową lub samą terapię hormonalną, pod warunkiem, że przystąpienie do badania nastąpi ≥ 12 tygodni po zakończeniu operacji • pacjenci z bólem kostnym kwalifikują się pod warunkiem, braku przerzutów • brak ograniczeń receptora hormonalnego • wiek 18 i więcej lat • płeć żeńska • stan menopauzalny: nieokreślony • stan wydajności: Zubrod 0-2 • kreatynina ≤ 2 razy górna granica normy • klirens kreatyniny ≥ 30 ml / min • brak niewydolności nerek • bez ciąży ani nie karmi • negatywny test ciążyowy • płodne pacjentki muszą stosować skuteczną antykoncepcję • żadnych innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat • dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe • żadnych innych jednoczesnych bisfosfonianów jako terapii uzupełniającej lub w leczeniu osteoporozy • brak równoczesnego udziału w badaniach klinicznych z gęstością kości jako punktem końcowym <p><u>Pacjenci włączeni:</u> <u>(ramie kwasu zoledronowego 2 231):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana wieku 53 (25-86) • 43,1% ≥ 55 lat • rasa: biała 88,5% czarna: 5,8% azjatycka: 3,1% • stadium: I-32%, II-45%, III-21% 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: obserwacja co 6 miesięcy przez 5 lat, a następnie co rok przez 5 lat lub do śmierci] • czas do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Wynik OS zostanie przedstawiony jako 5-letni OS. • rozkład miejsc pierwszego nawrotu w trzech ramionach • miejsca inwazyjnej choroby udokumentowane w ciągu 30 • liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi od 3 do 5 stopnia, które są związane z badanymi lekami • AE są zgłaszane przez CTCAE w wersji 4.0, prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Skróty: ZAP – Zoledronic Acid Prophylaxis, RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną, EBC – wczesny rak piersi, ABC – zaawansowany rak piersi, BFS - bisfosfoniany, BAA – środki zapobiegające utracie masy kostnej, BCBM – rak piersi z przerzutami do kości, SRE – zdarzenia związane z układem kostno-szkieletowym, RR – ryzyko względne, BMD – gęstość mineralna kości, LS – kręgi lędźwiowe, TH – biodro, FN – szyjka kości udowej, DEXA – podwójna wiązka promieniowania Roentgenowskiego, DCIS – rak przewodowy in situ, AI – inhibitory aromatazy, AIMSS - objawy mięśniowo-szkieletowe związane z inhibitorami aromatazy, HAQ-DI – Indeks osób niepełnosprawnych kwestionariusz oceny zdrowia, VAS – wizualna skala oceny, PRO – wyniki raportowane przez pacjenta, BMI – wskaźnik masy ciała, AE – zdarzenia niepożądane, DFS – przeżycie wolne od choroby, OS - przeżycie całkowite

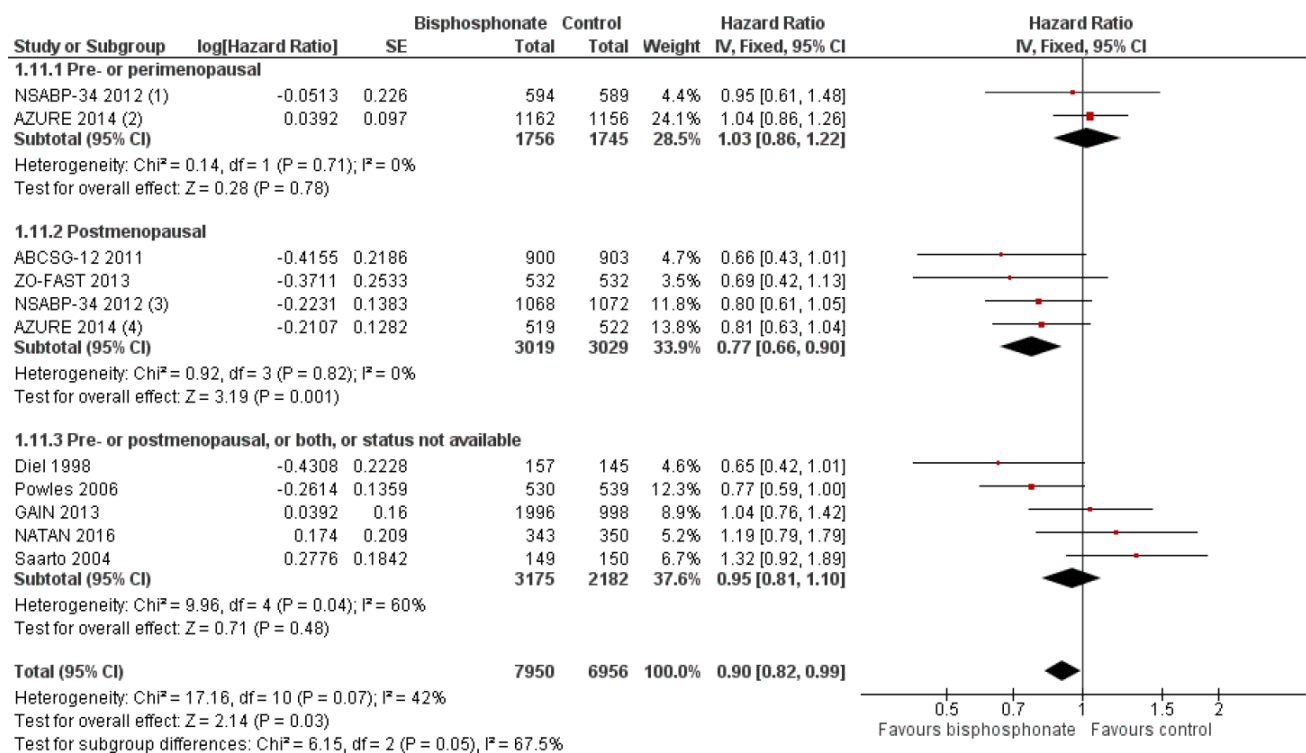
8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

8.3.1. Analiza skuteczności

Przegląd O'Carrigan 2017

Do przeglądu włączono łącznie 44 RCT z udziałem 37 302 kobiet. W trzech badaniach porównywano BFS z kontrolą zawierającą niktrofosfoniany. W jedenastu badaniach porównywano BFS z kontrolą PLC. Spośród tych badań przeprowadzono dwa badania z dożylnym podawaniem pamidronianu, trzy badania z doustnym kłodronianem, jedno badanie z dożylnym lub domięśniowym kłodronianem, dwa z dożylnym ibandronianem, dwa z doustnym ibandronianem i jedno z zoledronianem tylko u japońskich kobiet.

U kobiet z EBC zastosowanie BFS wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem przerzutów do kości w porównaniu z placebo (RR 0,86, 95% przedział ufności (CI) 0,75; 0,99; $p=0,03$, 11 badań; 15 005 kobiet; dane o umiarkowanej jakości bez znaczącej niejednorodności). W zakresie przeżycia całkowitego wraz z danymi dotyczącymi czasu do wystąpienia zdarzenia BFS vs PLC (HR 0,91, 0,83; 0,99; $p=0,04$; 9 badań; 13 949 kobiet; dowody wysokiej jakości z potwierdzeniem niejednorodności).



Wykres 1. Całkowite przeżycie wg statusu menopauzalnego u pacjentów z wczesnym rakiem piersi

Analiza podgrup według stanu menopauzalnego wykazała korzyści w zakresie przeżycia u kobiet po menopauzie z zastosowaniem BFS (HR 0,77, 0,66; 0,90; $p=0,001$; 4 badania; 6 048 kobiet; dowody wysokiej jakości bez niejednorodności), brak korzyści w zakresie przeżycia dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym (HR 1,03, 0,86; 1,22; $p=0,78$; 2 badania; 3 501 kobiet; dane naukowe wysokiej jakości bez niejednorodności). Nie wykazano wpływu BFS na przeżycie bez choroby (HR 0,94, 0,87; 1,02; $p=0,13$; 7 badań; 12 578 kobiet; wysokiej jakości dowody z istotną niejednorodnością), analizy podgrup wykazały korzyści w zakresie przeżycia tylko dla kobiet po menopauzie (HR 0,82, 0,74; 0,91; $p<0,001$; 7 badań; 8 314 kobiet; dane naukowe wysokiej jakości bez niejednorodności). BFS nie zmniejszyły istotnie częstości złamań w porównaniu z placebo (RR 0,77, 95% CI 0,54; 1,08, $p=0,13$, 6 badań, 7 602 kobiety; dane naukowe o średniej jakości).

U kobiet z zaawansowanym rakiem piersi bez widocznych klinicznie przerzutów do kości nie wykazano wpływu bisfosfonianów na przerzuty do kości (RR 0,96, 0,65; 1,43; $p=0,86$; 3 badania; 330 kobiet; dane naukowe o średniej jakości bez niejednorodności) lub przeżycie całkowite (RR 0,89, 0,73; 1,09; $p=0,28$; 3 badania; 330 kobiet; dowody wysokiej jakości bez niejednorodności) w porównaniu z placebo, jednak przedziały ufności były szerokie. W jednym badaniu wykazano tendencję do wydłużania się czasu bez SRE z BFS w porównaniu z PLC

(dane naukowe niskiej jakości). W jednym badaniu podano jakość życia i nie było widocznej różnicy w punktacji między BFS a PLC (dane naukowe o średniej jakości).

U kobiet z BCBM zastosowanie BFS zmniejszyło ryzyko SRE o 14% (RR 0,86, 0,78; 0,95; $p=0,003$; 9 badań; 2 810 kobiet; dowody wysokiej jakości z dowodami niejednorodności) w porównaniu z placebo. Korzyść ta utrzymywała się przy podawaniu BFS dożylnie lub doustnie w porównaniu z PLC. BFS zwiększały medianę czasu do wystąpienia SRE z medianą 1,43 (1,29; 1,58; $p<0,00001$; 9 badań; 2 891 kobiet; wysokiej jakości dowody bez niejednorodności) i zmniejszały ból kości (w 6 z 11 badań; dane naukowe o umiarkowanej jakości) w porównaniu z PLC.

Wydaje się, że leczenie BFS nie wpłynęło na wydłużenie przeżycia całkowitego (RR 1,01, 0,91; 1,11; $p=0,85$; 7 badań; 1 935 kobiet; dane naukowe o umiarkowanej jakości ze znaczną niejednorodnością). Martwica kości szczęki była rzadka i występowała mniej niż w 0,5% w leczeniu uzupełniającym (dane naukowe wysokiej jakości).

W ośmiu badaniach oceniano dożylnie podanie kwasu zoledronowego w schematach podawania dawki 4 mg co trzy do czterech tygodni lub co trzy do sześciu miesięcy przez okres od jednego do pięciu lat lub według schematu podawania z góry przez pięć lat w porównaniu z placebo lub obserwacją lub odroczonym podawaniem zoledronianu. Wykazano, że stosowanie kwasu zoledronowego wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem przerzutów do kości w porównaniu z grupą kontrolną (RR 0,77, 0,60; 0,99; $p=0,04$) i nie stwierdzono istotnej niejednorodności ($I^2=25\%$, $p=0,24$). Wystąpiły 544 zdarzenia u 8 267 zrandomizowanych kobiet.

W przypadku badań oceniających nawrót, rozumiany jako pojawienie się zmian lokoregionalnych lub odległych w grupach przyjmujących kwas zoledronowy w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 0,97 (0,76; 1,23; $p=0,78$; 8 badań; 8 268 kobiet). Wystąpiła znaczna heterogeniczność w badaniach ($I^2=76\%$, $p<0,001$).

W analizie wykorzystującej dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia, dożylny zoledronian nie wydawał się przynosić korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo lub opóźnionym podawaniem (HR 0,91; 0,81; 1,03; $p=0,13$; 5 badań; 7 038 kobiet; nieistotna niejednorodność $I^2=23\%$, $p=0,27$). Wynik ten potwierdzono analizując dane jako wyniki dychotomiczne z RR 0,94 (0,80; 1,11; $p=0,45$; 6 badań; $I^2=26\%$, $p=0,24$). Zanalizowano 980 zgonów u 7 100 zrandomizowanych kobiet.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby były dostępne dla sześciu z dziewięciu badań. W analizie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia, dożylnie podanie zoledronianu wiązało się z poprawą przeżycia wolnego od choroby w porównaniu z placebo lub opóźnionym podaniem (HR 0,89; 0,80; 0,98; $p=0,02$; 7 638 kobiet) bez niejednorodności. Wynik ten potwierdzono analizując dane jako wyniki dychotomiczne z RR 0,88 (0,79; 0,98; $p=0,02$; 6 badań) i nie stwierdzono istotnej heterogeniczności ($I^2=17\%$, $p=0,30$). 1 685 kobiet, które rozwinęły chorobę z 7 638 zrandomizowanych.

Wnioski autorów

U kobiet z EBC BFS zmniejszają ryzyko przerzutów do kości i zapewniają korzyści w zakresie OS w porównaniu z PLC lub brakiem BFS. Istnieją wstępne dowody sugerujące, że BFS zapewniają OS i DFR u kobiet po menopauzie tylko w porównaniu z PLC lub brakiem bisfosfonianów. Nie była to zaplanowana podgrupa dla tych badań i czekamy na zakończenie nowych dużych badań klinicznych oceniających korzyści dla kobiet po menopauzie. U kobiet z BCBM bisfosfoniany zmniejszają ryzyko rozwoju SRE, wydłużają średni czas do SRE i wydają się zmniejszać ból kości w porównaniu z PLC lub brakiem bisfosfonianów.

Przegląd Mei 2020

Z 2 086 potencjalnie istotnych doniesień zakwalifikowano 47 pełnotekstowych artykułów spełniło ogólne kryteria włączenia i zostało sprawdzonych pod kątem ścisłych kryteriów włączenia lub wyłączenia. Ostatecznie do metaanalizy włączono 13 RCT.

Osiem badań przeprowadzono na pacjentkach po menopauzie, a pozostałe 5 badań przeprowadzono na pacjentkach przed menopauzą. Grupy kontrolne: 7 badań było z grupami z wykorzystaniem kwasu zoledronowego z opóźnionym startem, gdy wynik LS lub TH T spadł do mniej niż -2,0 lub gdy wystąpiło nieurazowe złamanie, a w pozostałych 6 badaniach jako kontrole stosowano placebo lub brak leczenia. Spośród wszystkich badań 2 badania były podwójnie zaślepienie.

Osiem załączonych artykułów badało wpływ kwasu zoledronowego na BMD LS u pacjentek po menopauzie z EBC otrzymujących terapię uzupełniającą. W każdym z włączonych artykułów pierwotnie raportowano istotnie zwiększone BMD LS u pacjentek po menopauzie z leczeniem uzupełniającym kwasem zoledronowym w porównaniu z pacjentami grupy kontrolnej, metaanaliza wykazała, że średnia różnica między grupami wynosiła 0,06 g/cm² (0,05; 0,07, $p<0,00001$). Osiem włączonych badań donosiło o wpływie kwasu zoledronowego na TH BMD u pacjentek po menopauzie. Wyniki pokazały, że stosowanie kwasu zoledronowego znacząco poprawia BMD TH u pacjentek po menopauzie w porównaniu z pacjentami w grupie kontrolnej. Wyniki przeprowadzonej

metaanalizy wykazała, że średnia różnica w TH BMD między grupami wynosiła 0,04 g/cm² (0,03; 0,04, p<0,00001). W 2 badaniach, badano wpływ kwasu zoledronowego na BMD FN u pacjentek po menopauzie. Wyniki wskazały, że nie było istotnej różnicy w FN BMD między grupą interwencyjną a grupą kontrolną (0,04 g/cm² -0,01; 0,08, p=0,1).

Wnioski autorów

W metaanalizie wykazano, że kwas zoledronowy zapobiega utracie masy kostnej w miejscu LS zarówno u pacjentek przed menopauzą, jak i po menopauzie z EBC, otrzymujących terapię uzupełniającą. Ponadto zapobiega utracie masy kostnej w miejscu TH u pacjentek po menopauzie, ale nie u pacjentek przed menopauzą, co wskazuje, że kwas zoledronowy był skuteczniejszym środkiem zapobiegania utracie masy kostnej u pacjentek po menopauzie, otrzymujących terapię uzupełniającą. Co więcej, nie było znaczącej różnicy w BMD FN między interwencją a grupą kontrolną u pacjentek przed menopauzą lub po menopauzie.

Badanie ZAP (Santa-Maria 2018)

Spośród 60 zakwalifikowanych kobiet, 59 kwalifikujących się kobiet zostało uwzględnionych w analizie. Wszystkie 59 (100%) kobiet, które wzięły udział w badaniu, otrzymywały kwas zoledronowy na początku badania, a 52 (88%) otrzymało dawkę 6-miesięczną. Spośród 503 kobiet włączonych do badania ELPh od sierpnia 2005 do lipca 2009, 206 kwalifikowało się do kontroli historycznej. Większy odsetek kobiet w badaniu ELPh otrzymywał wcześniej tamoksyfen i miał wyższe wyniki w skali VAS i HAQ-DI na początku badania; jednak nie było dodatkowych różnic między kohortami, które były istotne statystycznie.

Uczestnicy w kohorcie ELPh mieli wyższe wyniki VAS i HAQ-DI na początku badania w porównaniu z kohortą ZAP. Wyniki HAQ-DI pozostały takie same w ELPh i ZAP (wartość p interakcji 0,23), wyniki VAS wzrosły w ELPh, ale pozostały stabilne w ZAP (wartość p dla interakcji 0,02). W 12-miesięcznym okresie badania wyniki VAS i HAQ-DI pozostawały wyższe w kohorcie ELPh w porównaniu z kohortą ZAP. Obecność AIMSS w każdym punkcie czasowym w ciągu roku była znacznie niższa w ZAP w porównaniu z kohortą ELPh.

Uczestnicy ZAP byli znacznie mniej skłonni do zgłaszania AIMSS w dowolnym momencie w ciągu pierwszych 12 miesięcy (OR=0,28, 0,14; 0,53, p<0,0001, skorygowany o wyjściowy wynik VAS i wcześniejsze użycie tamoksyfenu). Nie było interakcji między badaną kohortą a wcześniejszym stosowaniem tamoksyfenu lub kohortą badania a wyjściową wartością VAS w raportowaniu AIMSS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

Analiza innych PRO w badaniu ZAP nie ujawniła żadnej istotnej zmiany w żadnym punkcie czasowym podczas 12-miesięcznego okresu badania w porównaniu z punktem wyjściowym. Jednak po 12 miesiącach uczestnicy ZAP ocenili swoją ogólną jakość życia (EuroQol) wyżej w porównaniu z tym, co według nich mieliby osoby w ich wieku.

W badaniu ZAP 30 pacjentów miało prawidłową BMD (52%), 24 osteopenię (41%), a 4 miało osteoporozę (7%) na początku badania. Spośród 48 pacjentów z danymi dotyczącymi BMD po 12 miesiącach, 42 wykazywało prawidłową BMD (88%), czterech pacjentów miało poprawę w kategorii BMD (8%), dwóch pacjentów miało spadek w kategorii BMD (4%). Ponadto średni T-score poprawił się o 0,12 (0; 0,23, p=0,046), zarówno średni T-score, jak i BMD kręgosłupa poprawiły się o 0,23 (0,13; 0,33, p<0,001) i 0,03 (0,01; 0,04, p<0,001).

Wnioski autorów

Bisfosfoniary są związane ze zmniejszoną częstością występowania AIMSS u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi leczonych letrozolem. Chociaż dane te sugerują, że bisfosfoniary mogą mieć istotny wpływ na zdrowie kości, mogą również wpływać na przeżycie poprzez bezpośrednie mechanizmy przeciwnowotworowe lub poprawę tolerancji na terapię AI. Wyniki te stanowią dodatkowe dowody i uzasadnienie potencjalnej roli bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym; w związku z tym uzasadnione są ostateczne randomizowane prospektywne badania oceniające rolę bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym w zapobieganiu AIMSS.

Badanie SWOG 0307 (Gralow 2020, Kizub 2020)

W badaniu 6 097 pacjentów zostało zrandomizowanych od stycznia 2006 do lutego 2010. Randomizacja do grupy otrzymywania kwasu zoledronowego została zatrzymana w sierpniu 2009 r. Do badania włączono 731 pacjentów w ostatnim miesiącu badania po ogłoszeniu daty zamknięcia. Cechy pacjenta i guza były zrównoważone w obu ramionach leczenia.

Mediana wieku wynosiła 52,7 lat. Chemioterapię stosowano lub planowano u 79,6% włączonych kobiet, a terapię hormonalną stosowano lub planowano u 75,2%.

Czwarta analiza śródkresowa została przeprowadzona we wrześniu 2014 r. DFS nie różnił się w trzech ramionach w teście log-rank ($p=0,71$). Wszystkie grupy miały 5-letni DFS w przedziale 87%-88%, oczekiwano na początku badania, że wskaźnik 5-letniego DFS wynosi 80% dla co najmniej jednej grupy.

Zaobserwowano łącznie 984 zdarzenia DFS. Ogólny test log-rank nie wykazuje różnic między ramionami (log rank $p=0,49$), z 5-letnimi częstościami zdarzeń ogółem 87,8% (86,9; 88,7%): kwas zoledronowy 88,3% (86,9; 89,6%), klodronowy 87,6% (86,1; 88,9%), ibadronowy 87,4% (85,6; 88,9%). Jednowymiarowy model Coxa również nie wykazał statystycznie istotnych różnic między ramionami ($p=0,49$), uzyskując następujące współczynniki ryzyka: klodronian vs kwas zoledronowy 1,09 (0,94; 1,26), ibandronian vs kwas zoledronowy 1,06 (0,90; 1,24). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między BFS pod względem statusu ER/PR lub HER2, podtypu raka piersi, wieku, stopnia zaawansowania, stanu zajęcia węzłów lub leczenia systemowego.

W sumie zaobserwowano 683 zgony bez różnicy we wskaźnikach przeżycia według leczenia (log-rank $p=0,50$). Pięcioletnie OS wynosi 92,6% (91,9; 93,3%) ogółem: kwas zoledronowy 92,6% (91,4; 93,6%), klodronowego 92,4% (91,2; 93,5%), ibadronowego 92,9% (91,5; 94,1%). W przełomowej analizie rozpoczynającej się od 3 lat, nie było różnicy w DFS pomiędzy trzema ramionami leczenia dla tych, którzy ukończyli terapię ($p=0,43$) lub tych, którzy jej nie ukończyli ($p=0,38$), stosując test log-rank. Jednak u osób, które ukończyły wszystkie trzy lata leczenia BFS, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia DFS po 3 latach było mniejsze niż u osób, które nie ukończyły leczenia (HR 0,68; 0,56; 0,81; $p<0,001$) po dostosowaniu do leczenia.

Nie zaobserwowano różnicy w nawrotach do kości między ramionami (log-rank $p=0,93$), z 52,5% odległych nawrotów obejmujących kości i 27,0% tylko kości.

Wnioski autorów

Nie znaleźliśmy dowodów na różnice w skuteczności według rodzaju bisfosfonianów, ani w analizie ogólnej, ani w podgrupach. Pomimo zwiększonej częstości występowania ONJ podczas stosowania kwasu zoledronowego, ogólny stopień toksyczności nieznacznie się różnił w poszczególnych grupach. Biorąc pod uwagę, że pacjenci woleli preparaty doustne, należy rozważyć wysiłki mające na celu udostępnienie środków doustnych.

8.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Przegląd Mei 2020

Zdarzenia niepożądane

W ośmiu badaniach wspomniano o zdarzeniach niepożądanych podczas obserwacji w grupie kwasu zoledronowego w porównaniu z grupą bez leczenia, analiza wykazała, że w przeciwieństwie do grupy kontrolnej stosowanie kwasu zoledronowego znacznie zwiększyło częstość występowania gorączki, bólu kości, dreszczy, gorączki, bólu głowy, choroby grypopodobne i bóle mięśni u pacjentów z EBC otrzymujących terapię uzupełniającą, znaczne zmniejszenie częstości występowania kaszlu, depresji i zaburzeń snu. Z 8 badań w 1 opisywano przypadek martwicy kości szczęki w grupie przyjmującej kwas zoledronowy. Nie zgłoszono żadnych złamań ani innych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie ZAP (Santa-Maria 2018)

Zdarzenia niepożądane

Kobiety biorące udział w badaniu ZAP dobrze tolerowały kwas zoledronowy, bez większej toksyczności, w tym bez doniesień o martwicy kości szczęki lub udokumentowanej hipokalcemii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi kwasowi zoledronowemu, zgłaszanymi przez kobiety w badaniu ZAP, były objawy grypopodobne ($n=23$, 39%) i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ($n=14$, 24%).

Badanie SWOG 0307 (Gralow 2020, Kizub 2020)

Zdarzenia niepożądane

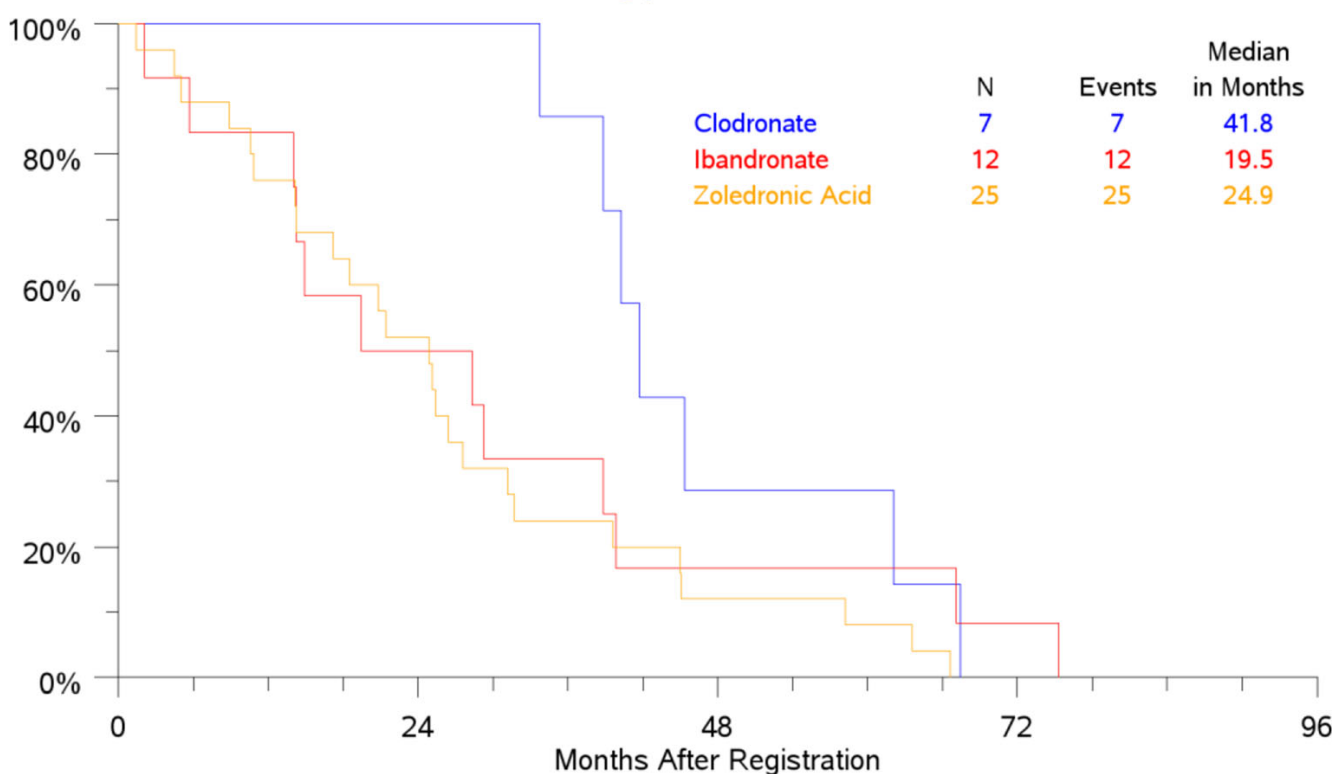
Zdarzenia 3/4 stopnia występowały nieznacznie częściej w grupie ibandronianu (10,5%) niż kwasu zoledronowego (8,8%) lub klodronianu (8,3%). Nie odnotowano toksyczności stopnia 5. Dominująca toksyczność we wszystkich ramionach była związana z bólem, w stopniu 3/4 dla ibandronianu (4,8%), kwasu zoledronowego (4,3%) i dla klodronianu (2,7%).

Leki doustne wykazywały wysokie wskaźniki toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do kwasu zoledronowego. Zaburzenia elektrolitowe i nefrotoksyczność – niskie ryzyko. Wskaźniki ONJ dla kwasu

zoledronowego (1,26%), ibandronianu (0,77%), kłodronianu (0,36%), co było istotne statystycznie (Fisher $p=0,003$). Wskaźniki złamań wyższe w przypadku kłodronianu (9,3%) w porównaniu z ibandronianem (7,4%) i kwasu zoledronowego (7,1%) (Fisher $p=0,02$). Różnice w złamaniach pourazowych nie są istotne statystycznie (kłodronian 2,0%, kwas zoledronowy 1,9%, ibandronian 1,7%; $p=0,83$).

Mediana przedłużonego czasu obserwacji (Kizub 2020) wynosiła 7,5 roku dla kwasu zoledronowego i kłodronowego oraz 8 lat dla ibadronowego (zakres 0–11,1 lat). Spośród 6 018 kwalifikujących się kobiet u 48 rozwinęła się BRONJ (martwica kości szczęki związana z bisfosfonianami (0,8%), z medianą czasu trwania do wystąpienia 2,3 roku ogółem, 2,1 roku dla kwasu zoledronowego, 2,0 lat dla ibadronowego i 3,4 roku dla kłodronowego ($p=0,0447$), dane przedstawia wykres 2.

W analizie wieloczynnikowej wykazano, że typ bisfosfonianów był powiązany z BRONJ ($p=0,039$). Częstość występowania BRONJ wzrosła w przypadku choroby zębów u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy w porównaniu z pozostałymi ($p>0,05$). Częstość występowania BRONJ u pacjentów z umiarkowanym / ciężkim zapaleniem przyzębia, którzy przyjmowali kwas zoledronowy wynosiła 6/282 (2,13%) w porównaniu z 4/277 (1,44%) u pacjentów przyjmujących kłodronowy i 3/188 (1,6%) u pacjentów przyjmujących ibadronowy. Częstość występowania BRONJ u pacjentów bez kamienia nazębnego / łagodnego kamienia nazębnego wynosiła 1,06% u pacjentów przyjmujących ZA w porównaniu z 0,73% dla IB i 0,23% dla CL.



Wykres 2. Czas do wystąpienia BRONJ w grupie badanej (Kazub 2020)

8.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W celu przedstawienia informacji o bezpieczeństwie stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu uzupełniającym raka piersi u osób po menopauzie odszukano preparaty zawierające ocenianą substancję podawaną drogą dożylną, w zbliżonym wskazaniu.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Zoledronic Acid Accord:

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy, z takimi objawami jak ból kości, gorączka, uczucie zmęczenia, bóle stawów, bóle mięśni, dreszcze i zapalenie stawów z obrzękiem; objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych kwasu zoledronowego stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc.

Tabela 8. Zestawienie zareportowanych działań niepożądanych

Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość • Ból głowy • Zapalenie spojówek • Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt • Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból • Zaburzenie czynności nerek • Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie) • Hipofosfatemia • Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenia, leukopenia • Reakcja nadwrażliwości • Niepokój, zaburzenia snu • Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność • Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu • Nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową • Dusznosć, kaszel, skurcz oskrzeli • Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej • Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość • Skurcze mięśni, martwica kości szczęki • Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz • Osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka • Hipomagnezemia, hipokaliemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancytopenia • Obrzęk naczynioruchowy • Splątanie • Drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne do hipokalcemii) • Zapalenie błony naczyniowej ok • Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii) • Choroba śródmiąższowa płuc • Nabyty zespół Fanconiego • Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy • Hiperkaliemia, hipernatremia 	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie nadtwardówki • Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL Zoledronic acid AccordOgólne

Pacjentów należy zbadać przed podaniem kwasu zoledronowego, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak: stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek. Dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Accord zawiera tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Aclasta (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Accord nie powinni jednocześnie otrzymywać produktu leczniczego Aclasta lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania kwasu zoledronowego przewyższa możliwe ryzyko.

Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym należy pamiętać, że początek efektu leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu kwasu zoledronowego. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu funkcji nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy długotrwale w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki kwasu zoledronowego należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając terapię u pacjentów z przerzutami do kości oraz łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia, kwas zoledronowy należy odstawić. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie kwasem zoledronowym należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką stosowano przed przerwaniem leczenia.

Ze względu na potencjalny wpływ kwasu zoledronowego, na czynność nerek, brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (w badaniach klinicznych określoną, jako stężenie kreatyniny w surowicy 400 $\mu\text{mol/l}$ lub 4,5 mg/dl dla pacjentów z TIH, i $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ dla pacjentów z nowotworami i przerzutami do kości), oraz tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$), nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zoledronic acid Accord zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub nowego kursu terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej, z wyjątkiem sytuacji, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bifosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: - siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawka skumulowana bifosfonianu; - rozpoznanie raka, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu; - leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;

- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, przechodzenia rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub brak gojenia się owrzodzenia albo obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Accord.

W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania kwasu zoledronowego. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki. Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem zoledronowym, aż do ustąpienia tego stanu oraz zminimalizować czynniki ryzyka martwicy kości szczęki, o ile jest to możliwe.

Martwica kości innych miejsc anatomicznych Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Ponadto, odnotowano sporadyczne przypadki martwicy kości w innych miejscach, w tym w biodrze i kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciężenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie hipokalcemii. Wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyczki). Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu pacjenta. Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Accord z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Accord należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

Odnalezione komunikaty na stronach EMA, FDA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów skierowanych dla osób wykonujących zawód medycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających kwas zoledronowy, które nie były by uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów, leki zawierające kwas zoledronowy są obecnie dostępne w Polsce w aptece na receptę oraz w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Refundacja ocenianych produktów leczniczych stosowanych w ramach katalogu chemioterapii

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	Zakres wskazań objętych refundacją
Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	Acidum zoledronicum	1 fiol.po 5 ml	05909991009250	1117.0, bisfosfoniany - kwas zoledronowy	97,20	102,06	96,39	bezpłatny	Zgodnie z załącznik C.68 „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”
Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml		1 fiol.po 100 ml	05909991078577		91,80	96,39	96,39		
Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		1 fiol.po 5 ml	05909991016197		91,80	96,39	96,39		
Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml		1 fiol.po 100 ml	05909991228392		91,80	96,39	96,39		
Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		1 fiol.	05055565711958		83,16	87,32	87,32		
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		1 fiol.po 5 ml	05909990948994		95,04	99,79	96,39		

Tabela 10. Refundacja ocenianych produktów leczniczych dostępnych w aptece na receptę

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	Zakres wskazań objętych refundacją
Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	Acidum zoledronicum	1 fiol. (5 ml)	05055565711958	146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy	83,16	87,32	100,64	ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		1 fiol.po 5 ml	05909990975730		91,80	96,39	101,93		
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		4 fiol. (5 ml)	05909990975747		367,20	385,56	407,70		
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml		1 fiol.po 5 ml	05909990948994		95,04	99,79	101,93		

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

9.2. **Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

W ramach rozdziału 3.2 *Liczebność populacji wnioskowanej* wielkość populacji docelowej oszacowano na 14 823 pacjentek. Dawkowanie kwasu zoledronowego za ChPL, tj. 4 mg co 3 do 4 tygodni. Oszacowania przeprowadzono w dwóch wariantach, dla kosztu dawki 4 mg na podstawie ceny hurtowej brutto leku wyznaczającego podstawę limitu (96,39 zł) oraz dla tego samego kosztu na podstawie ceny hurtowej brutto najtańszego refundowanego preparatu Zoledronic acid Accord (87,32 zł).

Przy założeniu, że wszystkie potencjalne pacjentki będą stosować kwas zoledronowy, wydatki NFZ wyniosą od 18,64 do 24,85 mln zł (odpowiednio dla dawkowania co 4 i 3 tygodnie) dla ceny dawki 96,39 zł. Te same wydatki dla ceny dawki 87,32 zł wyniosą od 16,88 do 22,51 mln zł.

Należy zaznaczyć, że część pacjentek może już stosować kwas zoledronowy w ramach aktualnych wskazań refundacyjnych lub stosuje inne produkty lecznicze zawierające bisfosfoniary.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 28.09.2020 r. znak PLR.4506.40.2020.5.JKB (data wpływu do AOTMiT: 09.09.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- *acidum zoledronicum*,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie.

Problem zdrowotny

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Szczegółowe kody ICD-10 opisują lokalizację guza, z czego C50.9 obejmuje guz w piersi o umiejscowieniu nieokreślonym. Występuje u obu płci, znacznie częściej u kobiet. Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, większość zachorowań występuje po 50. roku życia. Na możliwość zachorowania wpływa również obciążenie genetyczne, styl życia oraz stosowanie terapii hormonalnych.

Wnioskowane wskazanie nie odnosi się do nowotworu złośliwego sutka oznaczonego w systemie ICD-10 jako C50, ang. breast cancer.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie uzupełniające pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.

Analiza skuteczności

Przegląd O'Carrigan 2017

W ośmiu badaniach oceniano dożylnie podanie kwasu zoledronowego w schematach podawania dawki 4 mg co trzy do czterech tygodni lub co trzy do sześciu miesięcy przez okres od jednego do pięciu lat lub według schematu podawania z góry przez pięć lat w porównaniu z placebo lub obserwacją lub odroczonym podawaniem zoledronianu. Wykazano, że stosowanie kwasu zoledronowego wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem przerzutów do kości w porównaniu z grupą kontrolną (RR 0,77, 0,60; 0,99; p=0,04) i nie stwierdzono istotnej niejednorodności ($I^2=25\%$, p=0,24). Wystąpiły 544 zdarzenia u 8 267 zrandomizowanych kobiet.

W przypadku badań oceniających nawrót, rozumiany jako pojawienie się zmian lokoregionalnych lub odległych w grupach przyjmujących kwas zoledronowy w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 0,97 (0,76; 1,23; p=0,78; 8 badań; 8 268 kobiet). Wystąpiła znaczna heterogeniczność w badaniach ($I^2=76\%$, p<0,001).

W analizie wykorzystującej dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia, dożylny zoledronian nie wydawał się przynosić korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo lub opóźnionym podawaniem (HR 0,91; 0,81; 1,03; p=0,13; 5 badań; 7 038 kobiet; nieistotna niejednorodność $I^2=23\%$, p=0,27). Wynik ten potwierdzono analizując dane jako wyniki dychotomiczne z RR 0,94 (0,80; 1,11; p=0,45; 6 badań; $I^2=26\%$, p=0,24). Zanalizowano 980 zgonów u 7 100 zrandomizowanych kobiet.

Dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby były dostępne dla sześciu z dziewięciu badań. W analizie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia, dożylnie podanie zoledronianu wiązało się z poprawą przeżycia wolnego od choroby w porównaniu z placebo lub opóźnionym podaniem (HR 0,89; 0,80; 0,98; p=0,02; 7 638 kobiet) bez niejednorodności. Wynik ten potwierdzono analizując dane jako wyniki dychotomiczne z RR 0,88

(0,79; 0,98; $p=0,02$; 6 badań) i nie stwierdzono istotnej heterogeniczności ($I^2=17\%$, $p=0,30$). 1 685 kobiet, które rozwinęły chorobę z 7 638 zrandomizowanych.

Wnioski autorów

U kobiet z EBC BFS zmniejszają ryzyko przerzutów do kości i zapewniają korzyści w zakresie OS w porównaniu z PLC lub brakiem BFS. Istnieją wstępne dowody sugerujące, że BFS zapewniają OS i DFR u kobiet po menopauzie tylko w porównaniu z PLC lub brakiem bisfosfonianów. Nie była to zaplanowana podgrupa dla tych badań i czekamy na zakończenie nowych dużych badań klinicznych oceniających korzyści dla kobiet po menopauzie. U kobiet z BCBM bisfosfoniany zmniejszają ryzyko rozwoju SRE, wydłużają średni czas do SRE i wydają się zmniejszać ból kości w porównaniu z PLC lub brakiem bisfosfonianów.

Przegląd Mei 2020

Metaanaliza 13 RCT. Osiem badań przeprowadzono na pacjentkach po menopauzie, w których badano wpływ kwasu zoledronowego na BMD LS u pacjentek po menopauzie z EBC otrzymujących terapię uzupełniającą. W każdym z włączonych artykułów pierwotnie raportowano istotnie zwiększone BMD LS u pacjentek po menopauzie z leczeniem uzupełniającym kwasem zoledronowym w porównaniu z pacjentami grupy kontrolnej, metaanaliza wykazała, że średnia różnica między grupami wynosiła 0,06 g/cm² (0,05; 0,07, $p<0,00001$). Osiem włączonych badań donosiło o wpływie kwasu zoledronowego na TH BMD u pacjentek po menopauzie. Wyniki pokazały, że stosowanie kwasu zoledronowego znacząco poprawia BMD TH u pacjentek po menopauzie w porównaniu z pacjentami w grupie kontrolnej. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazała, że średnia różnica w TH BMD między grupami wynosiła 0,04 g/cm² (0,03; 0,04, $p<0,00001$). W 2 badaniach, badano wpływ kwasu zoledronowego na BMD FN u pacjentek po menopauzie. Wyniki wskazały, że nie było istotnej różnicy w FN BMD między grupą interwencyjną a grupą kontrolną (0,04 g/cm² -0,01; 0,08, $p=0,1$).

Wnioski autorów

W metaanalizie wykazano, że kwas zoledronowy zapobiega utracie masy kostnej w miejscu LS zarówno u pacjentek przed menopauzą, jak i po menopauzie z EBC, otrzymujących terapię uzupełniającą. Ponadto zapobiega utracie masy kostnej w miejscu TH u pacjentek po menopauzie, ale nie u pacjentek przed menopauzą, co wskazuje, że kwas zoledronowy był skuteczniejszym środkiem zapobiegania utracie masy kostnej u pacjentek po menopauzie, otrzymujących terapię uzupełniającą. Co więcej, nie było znaczącej różnicy w BMD FN między interwencją a grupą kontrolną u pacjentek przed menopauzą lub po menopauzie.

Badanie ZAP (Santa-Maria 2018)

Spośród 60 zakwalifikowanych kobiet, 59 kwalifikujących się kobiet zostało uwzględnionych w analizie. Wszystkie 59 (100%) kobiet, które wzięły udział w badaniu, otrzymywały kwas zoledronowy na początku badania, a 52 (88%) otrzymało dawkę 6-miesięczną. Spośród 503 kobiet włączonych do badania ELPh od sierpnia 2005 do lipca 2009, 206 kwalifikowało się do kontroli historycznej. Większy odsetek kobiet w badaniu ELPh otrzymywał wcześniej tamoksyfen i miał wyższe wyniki w skali VAS i HAQ-DI na początku badania; jednak nie było dodatkowych różnic między kohortami, które były istotne statystycznie.

Uczestnicy w kohorcie ELPh mieli wyższe wyniki VAS i HAQ-DI na początku badania w porównaniu z kohortą ZAP. Wyniki HAQ-DI pozostały takie same w ELPh i ZAP (wartość p interakcji 0,23), wyniki VAS wzrosły w ELPh, ale pozostały stabilne w ZAP (wartość p dla interakcji 0,02). W 12-miesięcznym okresie badania wyniki VAS i HAQ-DI pozostawały wyższe w kohorcie ELPh w porównaniu z kohortą ZAP. Obecność AIMSS w każdym punkcie czasowym w ciągu roku była znacznie niższa w ZAP w porównaniu z kohortą ELPh.

Uczestnicy ZAP byli znacznie mniej skłonni do zgłaszania AIMSS w dowolnym momencie w ciągu pierwszych 12 miesięcy (OR=0,28, 0,14; 0,53, $p<0,0001$, skorygowany o wyjściowy wynik VAS i wcześniejsze użycie tamoksyfenu). Nie było interakcji między badaną kohortą a wcześniejszym stosowaniem tamoksyfenu lub kohortą badania a wyjściową wartością VAS w raportowaniu AIMSS w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

Analiza innych PRO w badaniu ZAP nie ujawniła żadnej istotnej zmiany w żadnym punkcie czasowym podczas 12-miesięcznego okresu badania w porównaniu z punktem wyjściowym. Jednak po 12 miesiącach uczestnicy ZAP ocenili swoją ogólną jakość życia (EuroQol) wyżej w porównaniu z tym, co według nich mieliby osoby w ich wieku.

W badaniu ZAP 30 pacjentów miało prawidłową BMD (52%), 24 osteopenię (41%), a 4 miało osteoporozę (7%) na początku badania. Spośród 48 pacjentów z danymi dotyczącymi BMD po 12 miesiącach, 42 wykazywało prawidłową BMD (88%), czterech pacjentów miało poprawę w kategorii BMD (8%), dwóch pacjentów miało

spadek w kategorii BMD (4%). Ponadto średni T-score poprawił się o 0,12 (0; 0,23, $p=0,046$), zarówno średni T-score, jak i BMD kręgosłupa poprawiły się o 0,23 (0,13; 0,33, $p<0,001$) i 0,03 (0,01; 0,04, $p<0,001$).

Wnioski autorów

Bisfosfoniary są związane ze zmniejszoną częstością występowania AIMSS u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi leczonych letrozolem. Chociaż dane te sugerują, że bisfosfoniary mogą mieć istotny wpływ na zdrowie kości, mogą również wpływać na przeżycie poprzez bezpośrednie mechanizmy przeciwnowotworowe lub poprawę tolerancji na terapię AI. Wyniki te stanowią dodatkowe dowody i uzasadnienie potencjalnej roli bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym; w związku z tym uzasadnione są ostateczne randomizowane prospektywne badania oceniające rolę bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym w zapobieganiu AIMSS.

Badanie SWOG 0307 (Gralow 2020, Kizub 2020)

W badaniu 6 097 pacjentów zostało zrandomizowanych od stycznia 2006 do lutego 2010. Randomizacja do grupy otrzymywania kwasu ibadronowego została zatrzymana w sierpniu 2009 r. Do badania włączono 731 pacjentów w ostatnim miesiącu badania po ogłoszeniu daty zamknięcia. Cechy pacjenta i guza były zrównoważone w obu ramionach leczenia.

Mediana wieku wynosiła 52,7 lat. Chemioterapię stosowano lub planowano u 79,6% włączonych kobiet, a terapię hormonalną stosowano lub planowano u 75,2%.

Czwarta analiza śródkresowa została przeprowadzona we wrześniu 2014 r. DFS nie różnił się w trzech ramionach w teście log-rank ($p=0,71$). Wszystkie grupy miały 5-letni DFS w przedziale 87%-88%, oczekiwano na początku badania, że wskaźnik 5-letniego DFS wynosi 80% dla co najmniej jednej grupy.

Zaobserwowano łącznie 984 zdarzenia DFS. Ogólny test log-rank nie wykazuje różnic między ramionami (log rank $p=0,49$), z 5-letnimi częstościami zdarzeń ogółem 87,8% (86,9; 88,7%): kwas zoledronowy 88,3% (86,9; 89,6%), klodronowy 87,6% (86,1; 88,9%), ibadronowy 87,4% (85,6; 88,9%). Jednowymiarowy model Coxa również nie wykazał statystycznie istotnych różnic między ramionami ($p=0,49$), uzyskując następujące współczynniki ryzyka: klodronian vs kwas zoledronowy 1,09 (0,94; 1,26), ibandronian vs kwas zoledronowy 1,06 (0,90; 1,24). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między BFS pod względem statusu ER/PR lub HER2, podtypu raka piersi, wieku, stopnia zaawansowania, stanu zajęcia węzłów lub leczenia systemowego.

W sumie zaobserwowano 683 zgony bez różnicy we wskaźnikach przeżycia według leczenia (log-rank $p=0,50$). Pięcioletnie OS wynosi 92,6% (91,9; 93,3%) ogółem: kwas zoledronowy 92,6% (91,4; 93,6%), klodronowego 92,4% (91,2; 93,5%), ibadronowego 92,9% (91,5; 94,1%). W przełomowej analizie rozpoczynającej się od 3 lat, nie było różnicy w DFS pomiędzy trzema ramionami leczenia dla tych, którzy ukończyli terapię ($p=0,43$) lub tych, którzy jej nie ukończyli ($p=0,38$), stosując test log-rank. Jednak u osób, które ukończyły wszystkie trzy lata leczenia BFS, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia DFS po 3 latach było mniejsze niż u osób, które nie ukończyły leczenia (HR 0,68; 0,56; 0,81; $p<0,001$) po dostosowaniu do leczenia.

Nie zaobserwowano różnicy w nawrotach do kości między ramionami (log-rank $p=0,93$), z 52,5% odległych nawrotów obejmujących kości i 27,0% tylko kości.

Wnioski autorów

Nie znaleźliśmy dowodów na różnice w skuteczności według rodzaju bisfosfoniarów, ani w analizie ogólnej, ani w podgrupach. Pomimo zwiększonej częstości występowania ONJ podczas stosowania kwasu zoledronowego, ogólny stopień toksyczności nieznacznie się różnił w poszczególnych grupach. Biorąc pod uwagę, że pacjenci woleli preparaty doustne, należy rozważyć wysiłki mające na celu udostępnienie środków doustnych.

Analiza bezpieczeństwa

Przegląd Mei 2020

Zdarzenia niepożądane

W ośmiu badaniach wspomniano o zdarzeniach niepożądanych podczas obserwacji w grupie kwasu zoledronowego w porównaniu z grupą bez leczenia, analiza wykazała, że w przeciwieństwie do grupy kontrolnej stosowanie kwasu zoledronowego znacznie zwiększyło częstość występowania gorączki, bólu kości, dreszczy, gorączki, bólu głowy, choroby grypopodobne i bóle mięśni u pacjentów z EBC otrzymujących terapię uzupełniającą, znaczne zmniejszenie częstości występowania kaszlu, depresji i zaburzeń snu. Z 8 badań w 1

opisywano przypadek martwicy kości szczęki w grupie przyjmującej kwas zoledronowy. Nie zgłoszono żadnych złamań ani innych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie ZAP (Santa-Maria 2018)

Zdarzenia niepożądane

Kobiety biorące udział w badaniu ZAP dobrze tolerowały kwas zoledronowy, bez większej toksyczności, w tym bez doniesień o martwicy kości szczęki lub udokumentowanej hipokalcemii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi kwasowi zoledronowemu, zgłaszanymi przez kobiety w badaniu ZAP, były objawy grypopodobne (n=23, 39%) i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (n=14, 24%).

Badanie SWOG 0307 (Gralow 2020, Kizub 2020)

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia 3/4 stopnia występowały nieznacznie częściej w grupie ibandronianu (10,5%) niż kwasu zoledronowego (8,8%) lub klodronianu (8,3%). Nie odnotowano toksyczności stopnia 5. Dominująca toksyczność we wszystkich ramionach była związana z bólem, w stopniu 3/4 dla ibandronianu (4,8%), kwasu zoledronowego (4,3%) i dla klodronianu (2,7%).

Leki doustne wykazywały wysokie wskaźniki toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do kwasu zoledronowego. Zaburzenia elektrolitowe i nefrotoksyczność – niskie ryzyko. Wskaźniki ONJ dla kwasu zoledronowego (1,26%), ibandronianu (0,77%), klodronianu (0,36%), co było istotne statystycznie (Fisher p=0,003). Wskaźniki złamań wyższe w przypadku klodronianu (9,3%) w porównaniu z ibandronianem (7,4%) i kwasu zoledronowego (7,1%) (Fisher p=0,02). Różnice w złamaniach pourazowych nie są istotne statystycznie (klodronian 2,0%, kwas zoledronowy 1,9%, ibandronian 1,7%; p=0,83).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących postępowania z postępującym ubytkiem tkanki kostnej u kobiet w wieku pomenopauzalnym leczonych na nowotwór złośliwy sutka z zastosowaniem bisfosfonianów: amerykańskie ACS 2018, polski PTOK 2020, europejski ESMO 2020, angielski NICE 2017, amerykański ASCO 2017, hiszpański SEOM 2018, niemiecki AGO 2019 oraz amerykański NCCN 2020. Spośród nich, dwie rekomendacje wspominają o zastosowaniu kwasu zoledronowego. Wszystkie wymienione wytyczne zgodnie zalecają wykorzystywanie bisfosfonianów, z czego w dokumencie PTOK 2020 nie rekomenduje się stosowania denosumabu zamiennie z bisfosfonianami. Wykorzystanie bisfosfonianów w terapii służyć ma zmniejszeniu pojawiającego się bólu kości oraz zapobiegnięciu wystąpienia zaburzeń kostnych u pacjentów. Zwraca się również uwagę na ocenienie czynników ryzyka związanych z wykorzystywaniem bisfosfonianów, takich jak martwica szczęki, czy niewydolność nerek. Zalecenie wykorzystywania bisfosfonianów uzasadnia się poprzez przedstawienie udowodnionych pozytywnych efektów terapii, tj. poprawy rokowania oraz zapobiegnięcie powikłaniom związanym z utratą masy kostnej.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych znaleziono na stronach internetowych 4 agencji HTA: kanadyjskiej CADTH z 2004 roku, francuskiej HAS z 2013 roku, holenderskiej CFH z 2008 roku oraz nowozelandzkiej PHARMAC z 2016 roku. Jako uzasadnienie finansowania agencje te podkreślają pozytywny efekt bisfosfonianów na przeżycie ogólne oraz jakość życia pacjentów.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Populację docelową oszacowano na 14 823 pacjentek. Przy założeniu, że wszystkie potencjalne pacjentki będą stosować kwas zoledronowy, wydatki NFZ wyniosą od 16,88 do 24,85 mln zł w zależności od wariantu analizy. Należy zaznaczyć, że część pacjentek może już stosować kwas zoledronowy w ramach aktualnych wskazań refundacyjnych lub stosuje inne produkty lecznicze zawierające bisfosfoniany.

11. Źródła

Badania pierwotne	
Santa-Maria 2018	Santa-Maria CA, Bardia A, Blackford AL, Snyder C, Connolly RM, Fetting JH, Hayes DF, Jeter SC, Miller RS, Nguyen A, Quinlan K, Rosner GL, Slater S, Storniolo AM, Wolff AC, Zorzi J, Henry NL, Stearns V. A phase II study evaluating the efficacy of zoledronic acid in prevention of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: the ZAP trial. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2018 Aug;171(1):121-129. doi: 10.1007/s10549-018-4811-1. Epub 2018 May 11. PMID: 29752687; PMCID: PMC6432628.
Kizub 2020	Kizub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHG, Clemons M, Dees EC, Ingle JN, Falkson CI, Barlow WE, Hortobagyi GN, Gralow JR. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). <i>Support Care Cancer.</i> 2020 Sep 15. doi: 10.1007/s00520-020-05748-8. Epub ahead of print. PMID: 32929540.
Ishikawa 2017	Ishikawa T, Akazawa K, Hasegawa Y, Tanino H, Horiguchi J, Miura D, Hayashi M, Kohno N. Survival outcomes of neoadjuvant chemotherapy with zoledronic acid for HER2-negative breast cancer. <i>J Surg Res.</i> 2017 Dec;220:46-51. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.066. Epub 2017 Jul 26. PMID: 29180210.
Gralow 2020	Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, Miao JL, Lew DL, Stopeck AT, Hayes DF, Hershman DL, Schubert MM, Clemons M, Van Poznak CH, Dees EC, Ingle JN, Falkson CI, Elias AD, Messino MJ, Margolis JH, Dakhil SR, Chew HK, Dammann KZ, Abrams JS, Livingston RB, Hortobagyi GN. Phase III Randomized Trial of Bisphosphonates as Adjuvant Therapy in Breast Cancer: S0307. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2020 Jul 1;112(7):698-707. doi: 10.1093/jnci/djz215. PMID: 31693129; PMCID: PMC7357327.
Coleman 2017	Coleman R, Hall A, Albanell J, Hanby A, Bell R, Cameron D, Dodwell D, Marshall H, Jean-Mairet J, Tercero JC, Rojo F, Gregory W, Gomis RR. Effect of MAF amplification on treatment outcomes with adjuvant zoledronic acid in early breast cancer: a secondary analysis of the international, open-label, randomised, controlled, phase 3 AZURE (BIG 01/04) trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Nov;18(11):1543-1552. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30603-4. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29037984.
Badania wtórne	
O'Carrigan 2017	O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Oct 30;10(10):CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub4. PMID: 29082518; PMCID: PMC6485886.
Mei 2019	Mei M, Xiang Z, Yang J, Xiang R. Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early-stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. <i>Curr Probl Cancer.</i> 2020 Apr;44(2):100507. doi: 10.1016/j.cupr.2019.100507. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31732237.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ACS 2018	Advanced and Metastatic Cancer 2018 https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6759.00.pdf
AGO 2019	AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019 https://cris.fau.de/converis/portal/Publication/224995446?lang=en_GB
ASCO 2017	Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.70.7257
ESMO 2020	5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5) https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5
NICE 2017	Advanced breast cancer: diagnosis and treatment https://www.nice.org.uk/guidance/cg81
ESMO 2016	J. W. Valle et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v28-v37, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw324
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. ver 6.2020
SEOM 2018	Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, Álvarez López I, Antolin Novoa S, Bellet Ezquerro M, López-Tarruella Cobo S. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2019 Jan;21(1):31-45. doi: 10.1007/s12094-018-02010-w. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617924; PMCID: PMC6339670.
CADTH 2004	Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety https://www.cadth.ca/bisphosphonate-agents-management-pain-secondary-bone-metastases-systematic-review-effectiveness-0

CFH 2008	Zoledroninezuur (Aclasta) bij postmenopauzale osteoporose https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2008/09/22/zoledroninezuur-aclasta-bij-postmenopauzale-osteoporose
HAS 2013	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 6 novembre 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12958_ZOMETA_PIS_RI_Avis1_CT12958.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Zoledronic Acid Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Zoledronic Acid Accord CEN 26.10.2020
ChPL Zoledronic Acid Actavis	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Zoledronic Acid Actavis CEN 22.10.2020
ChPL Desinobon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Desinobon DCP 27.11.2017
ChPLFayton 4 mg/5 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fayton 4 mg/5 ml DCP 04.04.2020
ChPL Fayton 4 mg/100 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fayton 4 mg/100 ml DCP 11.12.2017
ChPL Osporil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Osporil DCP 11.11.2020
ChPLZerlinda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zerlinda DCP 27.04.2020
ChPLZomikos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zom kos DCP 11.07.2012
Szczeklik 2017	Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski; Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
VanderWalde 2011	VanderWalde A, Hurria A. Aging and osteoporosis in breast and prostate cancer. CA Cancer J Clin. 2011 May-Jun;61(3):139-56. doi: 10.3322/caac.20103. Epub 2011 May 4. PMID: 21543824.
Jassem 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja 2018, tom 4, nr 4.
Koo 2017	Koo MM, von Wagner C, Abel GA. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiology 48 (2017) 140–146
KRN 2017	Krajowy Rejestr Nowotworów https://onkologia.org.pl
Raport OT.4331.12.2020 Nerlynx	Nerlynx w ramach programu lekowego „Leczenie pooperacyjne raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)”
Krzemieniecki 2019	Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałecki P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2019.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: zoledronic acid "zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]	4 928
#2	Search: Zometa[Title/Abstract]	133
#3	Search: Zoledronate[Title/Abstract]	1 345
#4	Search: "Zoledronate"[Title/Abstract] OR "Zometa"[Title/Abstract] OR ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields])	5 497
#5	Search: cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract]	2 779 854
#6	Search: breast[Title/Abstract] OR mammary[Title/Abstract]	491 758
#7	Search: menopause[Title/Abstract]	29 083
#8	Search: postmenopausal "postmenopausal"[All Fields] OR "postmenopausally"[All Fields] OR "postmenopausals"[All Fields] OR "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausalic"[All Fields]	70 984
#9	Search: Post Menopause "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields]	29 424
#10	Search: "postmenopausal"[All Fields] OR "postmenopausally"[All Fields] OR "postmenopausals"[All Fields] OR "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausalic"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields]) OR "menopause"[Title/Abstract]	87 966
#11	Search: (breast[Title/Abstract] OR mammary[Title/Abstract]) AND (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract])	370 618
#12	Search: ("breast"[Title/Abstract] OR "mammary"[Title/Abstract]) AND ("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("postmenopausal"[All Fields] OR "postmenopausally"[All Fields] OR "postmenopausals"[All Fields] OR "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausalic"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields]) OR "menopause"[Title/Abstract])	16 689
#13	("breast"[Title/Abstract] OR "mammary"[Title/Abstract]) AND ("cancer"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("postmenopausal"[All Fields] OR "postmenopausally"[All Fields] OR "postmenopausals"[All Fields] OR "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausalic"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields]) OR "menopause"[Title/Abstract]) AND ("Zoledronate"[Title/Abstract] OR "Zometa"[Title/Abstract] OR ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]))	154

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp zoledronic acid/	16746
2	exp menopause/	44459
3	exp breast cancer/	470459
4	postmenopausal.ab,kw,ti.	77927
5	2 or 4	111933
6	3 or 5	21941
7	1 or 6	572

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(zoledronic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 499
#2	Zometa	111
#3	Zoledronate	310
#4	#1 OR #2 OR #3	1 649
#5	cancer OR carcinoma OR tumor OR neoplasm	219 738
#6	breast OR mammary	49 993
#7	#5 AND #6	38 669
#8	menopause OR postmenopausal OR post menopause	23 615
#9	#4 AND #7 AND #8	139