



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 dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.33.2023  
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.42.2020)

Data ukończenia: 9 listopada 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

**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 (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>ACS</b>                 | American Cancer Society  |
| <b>AEs</b>                 | zdarzenia niepożądane  |
| <b>Agencja / AOTMiT</b>    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>AI</b>                  | inhibitor aromatazy  |
| <b>BMD</b>                 | ocena gęstości mineralnej kości ( <i>ang. bone mineral density</i> )   |
| <b>BTM</b>                 | markery obrotu kostnego ( <i>ang. bone turnover markers</i> )  |
| <b>ESMO</b>                | European Society for Medical Oncology  |
| <b>HTA</b>                 | Ocena technologii medycznych ( <i>ang. Health technology assessment</i> )  |
| <b>IS</b>                  | istotność statystyczna   |
| <b>Lek</b>                 | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)   |
| <b>LH</b>                  | odcinek lędźwiowy kręgosłupa   |
| <b>MZ</b>                  | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NCCN</b>                | National Comprehensive Cancer Network  |
| <b>NCI</b>                 | National Cancer Institute  |
| <b>NICE</b>                | The National Institute for Health and Care Excellence  |
| <b>RCT</b>                 | randomizowane badanie kliniczne  |
| <b>SEOM</b>                | Spanish Society of Medical Oncology,   |
| <b>SRE</b>                 | zdarzenia związane z układem kostnym ( <i>ang. skeletal-related events</i> )   |
| <b>Technologia</b>         | 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 |
| <b>URPL</b>                | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| <b>Ustawa o refundacji</b> | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.)                                     |
| <b>ZOL</b>                 | Kwas zoledronowy   |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>  | <b>11</b> |
| 3.1. Rak piersi .....  | 11        |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....   | 11        |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....   | 11        |
| 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....   | 13        |
| 3.2. Podsumowanie.....   | 18        |
| <b>4. Źródła.....</b>  | <b>21</b> |
| <b>5. Załączniki.....</b>  | <b>22</b> |
| 5.1. Wykaz leków zawierających <nazwa ocenianej substancji po polsku> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania ..... | 22        |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....   | 22        |

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 1733) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4320.42.2020. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 333/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku (nr w BIP 304/2020<sup>1</sup>) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej kwas zoledronowy (acidum zoledronicum) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

---

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7154-304-2020-zlc>

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 2.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - American Journal of Managed Care (<https://www.ajmc.com/>),
  - Cancer Therapy Advisor (<https://www.cancertherapyadvisor.com/>)
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
  - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
  - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
  - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *“advanced breast cancer”, “early breast cancer”, “bone metastases”, “bisphosphonate”, “zoledronate acid”, “postmenopausal”, “guidelines”, “consensus”, “recommendations”*.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 11 dokumentów wytycznych: 9 dotyczących postępowania w raku piersi (w tym w raku piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym) (ACS 2023, ASCO 2022, ESMO 2021, NCCN 2023, NCI 2023, NICE 2023, SEOM 2023), 1 dokument dotyczący postępowania w przypadku przerzutów do kości w nowotworach zaawansowanych i przerzutowych (w tym w raki piersi) (ACS 2023) oraz 1 dokument dotyczący terapii bólu towarzyszącego nowotworom (NCI 2023).

Wszystkie odnalezione wytyczne zgodnie zalecają zastosowanie bisfosfonianów w terapii uzupełniającej pacjentek z rakiem piersi po menopauzie. Wykorzystanie bisfosfonianów w terapii służyć ma zmniejszeniu pojawiającego się bólu kości oraz zapobieganiu wystąpieniu zaburzeń kostnych u pacjentów. Zwraca się również uwagę na ocenę czynników ryzyka związanych z wykorzystywaniem bisfosfonianów, takich jak martwica szczęki czy niewydolność nerek. Kwas zoledronowy został wymieniony w 9 dokumentach wytycznych na 11 odnalezionych. W wytycznych NICE 2023 (UK) oraz ASCO 2022 (USA) zaznaczono, że rekomendowany kwas zoledronowy nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu adjuwantowym pacjentek z rakiem piersi i jest wydawany w ramach procedury off-label.

Dodatkowo w wytycznych ASCO 2022 zwrócono uwagę na definicję menopauzy. Podkreślono, iż do celów uzupełniającego stosowania bisfosfonianów, definicja menopauzy powinna obejmować zarówno menopauzę naturalną (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem chemioterapii lub terapii hormonalnej), jak i menopauzę wywołaną ablacją lub supresją jajników (ale nie zaprzestaniem miesiączki z powodu samej chemioterapii).

Odnalezione wytyczne są spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie z 2020 r. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2020 r. autorzy raportu uwzględnili 8 rekomendacji dotyczących leczenia przy postępującym ubytku tkanki kostnej u kobiet w wieku pomenopauzalnym leczonych na nowotwór złośliwy sutka z zastosowaniem bisfosfonianów: amerykańskie ACS 2018, polskie PTOK 2020, europejskie ESMO 2020, angielskie NICE 2017, amerykańskie ASCO 2017, hiszpańskie SEOM 2018, niemieckie AGO 2019 oraz amerykańskie NCCN 2020. W ramach opisu wytycznych z 2020 r. podano, że kwas zoledronowy został wymieniony w 2 dokumentach, a wszystkie wymienione wytyczne zgodnie zalecają wykorzystywanie bisfosfonianów. Ponadto w odnalezionych wytycznych zalecenie wykorzystywania bisfosfonianów uzasadnia się

udowodnionymi pozytywnymi efektami terapii, tj. poprawą rokowania oraz zapobieganiem powikłaniom związanym z utratą masy kostnej.

Polskie wytyczne PTOK od 2020 r. nie zostały zaktualizowane, a ich treść pozostaje aktualna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)  | Opis zaleceń klinicznych   |
|---|--|
| <p><b>ACS 2023 (USA)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>     | <p><b>Terapia raka piersi</b></p> <p><u>Leczenie skutków ubocznych przyjmowania inhibitorów aromatazy (AI)</u></p> <p>Przyjmowanie AI łączy się z drastycznym obniżeniem estrogenów u kobiet po menopauzie, czego skutkiem może być rozrzedzenie struktury kości, co czasami prowadzi do osteoporozy, a nawet złamań. Przy przyjmowaniu AI zaleca się regularne badanie gęstości kości i przyjmowanie bisfosfonianów (np.: <b> kwas zoledronowy</b>) lub denosumab w celu wzmocnienia kości.</p> <p><u>Łagodzenie objawów zaawansowanego raka piersi</u></p> <p>Leczenie łagodzące objawy zależy od miejsca rozprzestrzenienia się nowotworu. W leczeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości można zastosować radioterapię, bisfosfoniany (pamidronian), <b> kwas zoledronowy</b> lub denosumab.</p> <p><b>Rak zaawansowany i przerzutowy: przerzuty do kości</b></p> <p>Leczenie obejmuje podawanie dużych ilości płynów dożylnych w celu ochrony dotkniętych chorobą nerek i leków, takich jak bisfosfoniany, 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><b>NCCN 2023 (USA)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>    | <p><b>Wytyczne postępowania – rak piersi</b></p> <p><u>Uzupełniająca terapia bisfosfonianami</u></p> <p>Środki antyresorpcyjne (bisfosfoniany i denosumab) odgrywają ugruntowaną rolę jako środki zapobiegawcze i terapeutyczne w leczeniu osteoporozy, hiperkalcemii nowotworowej i przerzutów do kości.</p> <p>Panel NCCN zaleca leczenie preparatami modyfikującymi obrót kostny, takim jak <b> kwas zoledronowy</b>, pamidronian lub denosumab (kategoria 1), jako uzupełnienie chemioterapii lub terapii hormonalnej, jeśli występują przerzuty do kości, a oczekiwane przeżycie wynosi <math>\geq 3</math> miesiące.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>  |
| <p><b>NICE 2023 (Anglia)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> | <p><b>Wczesny i miejscowo zaawansowany rak piersi: diagnostyka i leczenie</b></p> <p><u>Uzupełniająca terapia bisfosfonianami*</u></p> <p>Bisfosfoniany (<b> kwas zoledronowy</b> lub klodronian sodu) należy stosować jako terapię uzupełniającą u kobiet po menopauzie chorych na inwazyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.</p> <p>Należy rozważyć bisfosfoniany (<b> kwas zoledronowy</b> lub klodronian sodu) jako terapię uzupełniającą u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu.</p> <p>Należy omówić korzyści i ryzyko leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza ryzyko martwicy kości szczęki, atypowych złamań kości udowej i martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego.</p> <p>Komitet NICE podkreślił również, że istnieją mocne dowody na to, że leczenie klodronianem sodu i <b> kwasem zoledronowym</b> poprawia przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival) i przeżycie całkowite u kobiet po menopauzie chorych na inwazyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.</p> <p>Komitet zalecił rozważenie leczenia <b> kwasem zoledronowym</b> lub klodronianem sodu w innych populacjach wysokiego ryzyka (takich jak kobiety po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu) w oparciu o dowody wskazujące, że klodronian sodu zapewni korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w populacjach mieszanych (ang. mixed populations).</p> <p>* Na dzień wydania rekomendacji (tj.: czerwiec 2023 r.) stosowanie bisfosfonianów (kwasu zoledronowego lub klodronianu sodu) na terenie UK odbywa się w ramach procedury off-label.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> |
| <p><b>NCI 2023 (USA)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>     | <p><b>Wytyczne dotyczące terapii raka piersi</b></p> <p><u>Zastosowanie preparatów modyfikujących obrót kostny</u></p> <p>Należy rozważyć zastosowanie preparatów modyfikujących obrót kostny w celu zmniejszenia chorobowości układu kostnego u pacjentów z przerzutami do kości. Wyniki randomizowanych badań dot. kwasu pamidronowego i klodronianu u pacjentów z przerzutami do kości wskazują na zmniejszoną chorobowość układu kostnego. [Poziom wiarygodności A3] <b> Kwas zoledronowy</b> był co najmniej tak samo skuteczny jak kwas pamidronowy.</p> <p><b>Wytyczne dotyczące terapii bólu towarzyszącego nowotworom</b></p>   |



| Organizacja, rok (kraj/region)   | Opis zaleceń klinicznych   |
|--|--|
|  | <p><u>Bisfosfoniary</u></p> <p>Kwas pamidronow i kwas zoledronowy zmniejszają ból kości związany z nowotworem, zmniejszają konieczność stosowania leków przeciwbólowych i poprawiają jakość życia pacjentów z przerzutami do kości.</p> <p>Wytyczne NCI odwołują się do zaleceń ASCO<sup>2</sup> z 2011 i 2007 r. dotyczących stosowania preparatów modyfikujących obrót kostny u pacjentów z rakiem piersi i szpiczakiem – zaznaczono, że preparatów modyfikujących obrót kostny nie należy stosować w monoterapii, ale jako część schematu leczenia obejmującego leki przeciwbólowe i interwencje nefarmakologiczne.</p> <p><u>Ból kości</u></p> <p>Wykazano, że bisfosfoniary (<b>kwas zoledronowy</b> lub pamidronian) lub denosumab zmniejszają częstość przyszłych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz zmniejszają prawdopodobieństwo nasilenia bólu lub zwiększonego stosowania opioidów u pacjentów z zaawansowanym nowotworem.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A1 – randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny.</p> <p>B1 - randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>C3 - seria przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania, do których nie włączano kolejno pacjentów, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub pomiar jakości życia.</p>   |
| <p><b>SEOM 2023 (Hiszpania)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>    | <p><b>Wytyczne kliniczne SEOM w zaawansowanym i nawrotowym raku piersi</b></p> <p><u>Opieka wspomagająca i paliatywna</u></p> <p>W przypadku przerzutów do kości należy rozważyć podanie leków przeciwresorpcyjnych (<b>kwas zoledronowy</b> lub denosumab), aby zapobiec zdarzeniom kostnym oraz jako leki wspomagające w celu złagodzenia bólu.</p> <p><b>Wytyczne kliniczne SEOM we wczesnym raku piersi</b></p> <p>Bisfosfoniary są zalecane u kobiet z niskim poziomem estrogenów, a także u kobiet z utratą masy kostnej związaną z leczeniem (I, A)</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A: Zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany.</p> <p>B: Zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany.</p> <p>C: Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemiopropylaktyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I: Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT</p> <p>II: Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z &gt; 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych</p> <p>III: Dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.</p> |
| <p><b>ASCO-OH (CCO) 2022 (USA)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> | <p><b>Stosowanie adiuwantowych bisfosfoniarów i innych preparatów modyfikujących obrót kostny w leczeniu raka piersi: aktualizacja wytycznych ASCO-OH (CCO)</b></p> <p>Opcje terapeutyczne, wymienione w kolejności alfabetycznej, z wysoką siłą dowodów potwierdzającą ich skuteczność, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klodronian doustnie (1600 mg dziennie przez 2-3 lata)</li> <li>• ibandronian doustnie (50 mg dziennie przez 3 lata)</li> <li>• <b>kwas zoledronowy</b>; schematy dawkowania zgodnie z protokołami badań klinicznych (w tym możliwość dawkowania 4 mg raz na 6 miesięcy przez 3 lata lub dawkowania 4 mg raz na 3 miesiące przez 2 lata)*</li> </ul> <p>Przy wyborze uzupełniającej terapii bisfosfoniarami należy uwzględnić preferencje pacjenta (rodzaj rekomendacji: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Do celów uzupełniającego stosowania bisfosfoniarów definicja menopauzy powinna obejmować zarówno menopauzę naturalną (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem chemioterapii lub terapii hormonalnej), jak i menopauzę wywołaną ablacją lub supresją jajników (ale nie zaprzestaniem miesiączki z powodu samej chemioterapii). U osób w wieku ≥60 lat, po wcześniejszej histerektomii i</p>  |

<sup>2</sup> Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al.: American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 29 (9): 1221-7, 2011.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al.: American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 25 (17): 2464-72, 2007.



| Organizacja, rok (kraj/region)   | Opis zaleceń klinicznych  |
|--|---|
|  | <p>pozostawionych jajnikach, stężenie hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego i estradiolu w surowicy powinno znajdować się w zakresie pomenopauzalnym i mierzone przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii ogólnoustrojowej w celu otrzymania uzupełniającego bisfosfonianów.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy oznaczać stężenie wapnia w surowicy. Pacjentki otrzymujące dożylnie bisfosfoniany (<b>kwas zoledronowy</b>) należy monitorować pod kątem czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, a także badać stężenie wapnia w surowicy i zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy przez cały okres leczenia.</p> <p>* Na dzień wydania rekomendacji (tj.: styczeń 2022 r.) stosowanie kwasu zoledronowego w terapii adjuwantowej pacjentek z rakiem piersi na terenie USA odbywa się w ramach procedury off-label.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka – Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu</i></p> <p><i>Umiarkowana – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że są znacząco różne</i></p> <p><i>Niska – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p> <p><i>Slabe - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi skutkami, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność.</i></p> |
| <p><b>ESMO 2021 (Europa)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>    | <p><b>Wytyczne praktyki klinicznej ESMO dotyczące diagnozowania, określania stopnia zaawansowania i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi</b></p> <p><u>Przerzuty do kości i preparaty modyfikujące obrót kostny</u></p> <p>Preparaty modyfikujące obrót kostny (BMA): bisfosfoniany lub denosumab zaleca się niezależnie od objawów [I, A].</p> <p><b>Kwas zoledronowy</b> można podawać co 12 tygodni u pacjentów ze stabilną chorobą po 3-6 mies. okresach leczenia [I, B].</p> <p>Denosumab należy podawać co 4 tygodnie, jest skuteczniejszy niż <b>kwas zoledronowy</b> w opóźnieniu pierwszego i kolejnych zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE) [I, B].</p> <p>Nie określono optymalnego czasu trwania terapii BMA, jednak uzasadnione jest przerwanie terapii po 2 latach u pacjentów w remisji [II, B].</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności.</p> <p>II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością.</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.</p>   |
| <p><b>Waqas 2021 (Międzynarodowe)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> | <p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku utraty masy kostnej wywołanej leczeniem nowotworu (CTIBL) u kobiet przed i po menopauzie z wczesnym stadiem raka piersi – zalecenia opracowane na podst. przeglądu systematycznego literatury</b></p> <p><u>Profilaktyka i leczenie ubytków masy kostnej i złamań kości - kobiety w okresie pomenopauzalnym</u></p> <p>Denosumab dostarczył najsilniejszych dowodów i pozostaje lekiem pierwszego wyboru w zapobieganiu złamaniem u kobiet z wczesnym rakiem piersi o niskim ryzyku, mimo że nowe dane dotyczące <b>kwasu zoledronowego</b> również sugerują redukcję ilości złamań.</p> <p>U kobiet po menopauzie wybór leku przeciwresorpcyjnego może różnić się w zależności od celu leczenia. Denosumab jest preferowany, gdy głównym celem jest zapobieganie złamaniom i niskie ryzyko nawrotu raka piersi. Przy podejmowaniu decyzji klinicznych należy uwzględnić potrzebę leczenia sekwencyjnego po zakończeniu leczenia denosumabem.</p> <p>Bisfosfoniany są preferowanym leczeniem u kobiet w grupie wysokiego ryzyka raka piersi w celu zapobiegania nawrotom choroby. Denosumab nie wykazał jednak zmniejszenia częstości nawrotów raka piersi.</p>  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych  |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>Zalecany czas trwania leczenia antyresorpcyjnego powinien być dostosowany do czasu trwania leczenia hormonalnego i czasu bezwzględnego ryzyka złamań. Jeżeli rozważane jest przedłużenie uzupełniającej terapii hormonalnej po 5 latach, konieczne jest przeprowadzenie zindywidualizowanej oceny stosunku korzyści do ryzyka złamań w porównaniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi dłuższej terapii.</p> <p>Częste schematy dawkowania i skutki uboczne stosowania doustnych bisfosfonianów wiążą się z niskimi wskaźnikami przestrzegania zaleceń (compliance). Często zgłaszanym działaniem niepożądanym stosowania dożylnego <b>kwasy zoledronowego</b> są dolegliwości grypopodobne w pierwszym tygodniu po infuzji. Skutki uboczne, takie jak martwica kości szczęki (ONJ) i atypowe złamanie kości udowej (AFF), są rzadkie, ale mogą stanowić poważne powikłania zarówno po bisfosfonianach, jak i denosumabie w zależności od dawki i czasu trwania leczenia.</p> |
|                                | <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>   |

ACS – American Cancer Society, AI – inhibitory aromatazy, ASCO-OH (CCO) – American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Ontario Health (Cancer Care Ontario [CCO]), ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NCI – National Cancer Institute, NICE – The National Institute for Health and Care Excellence, SEOM – Spanish Society of Medical Oncology, SRE – zdarzenia związane z układem kostnym (ang. skeletal-related events)

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Rak piersi

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na raka piersi po menopauzie. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.11.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 02.12.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.42.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjentki po menopauzie z rakiem piersi, niezależnie od stopnia zaawansowania, ekspresji receptorów HER 2<sup>3</sup>, HR<sup>4</sup>.

**Interwencja:** kwas zoledronowy podawany doustnie, w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym).

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5 do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne badanie randomizowane SUCCES (publikacja Friedl 2021) porównujące terapię kwasem zoledronowym prowadzoną przez okres 2 lat z terapią 5-letnią.

Włączono również 2 przeglądy systematyczne w tym 1 z metaanalizą (Bassatne 2021) i 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (de Sire 2022).

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Skrótowa charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu systematycznego**

| Badanie   | Metodyka  | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---|---|--|---|
| <b>Przegląd systematyczny z metaanalizą</b>   |   |  |   |
| <b>Bassatne 2021</b><br><u>Źródło</u><br>finansowania: brak zewnętrznego finansowania<br><u>Konflikt interesów:</u><br>autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów | <b>Typ:</b> metaanaliza 14 RCT (w tym 7 RCT dot. zastosowania kwasu zoledronowego: Z-Fast, Zo-Fast, E-Zo-Fast, NO3CC, Takahashi 2012, Lee 2011, Sun 2006), 6 RCT dot. doustnych bisfosfonianów i 1 RCT dot. denosumabu<br><b>Cel:</b> ocena wpływu leków antyresorpcyjnych na utratę masy kostnej wywołaną stosowaniem inhibitorów aromatazy u kobiet po menopauzie z rakiem piersi bez przerzutów<br><b>Przeszukane bazy danych:</b> EMBASE, Medline, PubMed, Cochrane (data | <b>Kryteria selekcji badań:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT przeprowadzone z udziałem kobiet po menopauzie z rakiem piersi bez przerzutów, leczonych inhibitorami aromatazy</li> <li>RCT opublikowane po 2005</li> <li>uwzględniano złamania kliniczne w dowolnej lokalizacji, kliniczne lub morfometryczne złamania kręgow oraz duże złamania osteoporotyczne (MOF). Poziom urazu zgłaszano zgodnie z definicją w oryginalnych badaniach.</li> <li>Wyłączono RCT z udziałem kobiet w wieku przedmenopauzalnym</li> </ul> | <b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>% zmiana BMD LS</li> <li>% zmiana BMD TH</li> </ul> <b>Drugorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>% zmiana BMD w 24. mies.</li> <li>% zmiana BMD w 36. mies.</li> <li>% zmiana BMD w 60. mies.</li> <li>% zmiana BTM w 12. mies.</li> <li>% zmiana BTM w 24. mies.</li> <li>% zmiana BTM w 36. mies.</li> <li>% zmiana BTM w 60. mies.</li> <li>częstość złamań</li> </ul> |

<sup>3</sup> receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa erbB-2

<sup>4</sup> rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

| Badanie  | Metodyka  | Populacja   | Punkty końcowe   |
|--|---|---|--|
|  | <p>odcienia wyszukiwania: listopad 2020 r.)</p> <p><b>Typ badań włączonych:</b><br/>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, RCT</p> <p><b>Interwencja:</b> kwas zoledronowy, doustne bisfosfoniany lub denosumab</p> <p><b>Komparator:</b><br/>W 5 RCT opóźnienie leczenia kwasem zoledronowym – opóźnione do czasu, gdy wskaźnik BMD T-score pacjenta spadł do &lt;-2 lub wystąpiło złamanie</p> <p>Pozostałe 9 RCT – placebo lub brak leczenia</p> <p><b>Ocena ryzyka popełnienia błędu:</b> z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook.ver. 1</p>   | <p>leczonych GnRH w celu wywołania menopauzy chemicznej przed zastosowaniem uzupełniających inhibitorów aromatazy</p> <p><u>Populacja:</u><br/>Średni wiek: 55–68 lat,<br/>BMI: 23–31 kg/m<sup>2</sup>.</p>   |  |
| <b>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</b>  |   |   |  |
| <p><b>de Sire 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>   | <p><b>Typ:</b> przegląd systematyczny badań RCT (w tym 7 dot. kwasu zoledronowego, publikacje: Bundred 2008, Hines 2009, Wagner-Johnston 2015, Coleman 2013, Takahashi 2012, Llombart 2012, Eidtmann 2010, Brufsky 2008, 2009, 2012, Safra 2011)</p> <p><b>Cel:</b> podsumowanie aktualnych dowodów dotyczących skuteczności bisfosfonianów (w tym kwas zoledronowy) i ich wpływu na zdrowie kości i jakość życia (HRQoL) u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi otrzymujących terapię adjuwantową inhibitorami aromatazy.</p> <p><b>Komparator:</b><br/>6 RCT - opóźnienie leczenia kwasem zoledronowym, 1 RCT - brak leczenia</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, Scopus, Web of Science (data odcięcia danych 30.04.2021 r.)</p> <p><b>Typ badań włączonych:</b> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, RCT, publikacje pełnotekstowe w języku angielskim.</p> <p><b>Ocena jakości badań:</b> 6 badań oceniono na 3 pkt. w skali Jadada oraz 1 jako wysokiej jakości.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety (&gt;18 r.ż.) po menopauzie z wczesnym rakiem piersi,</li> <li>stosujące terapię adjuwantową inhibitorem aromatazy,</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentki w ciąży,</li> <li>nowotwór inny niż rak piersi,</li> <li>pacjentki z rakiem piersi i przerzutami.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena gęstości mineralnej kości (<i>ang. bone mineral density, BMD</i>)</li> </ul>  |
| <b>Badania randomizowane (RCT)</b>   |   |   |  |
| <p><b>SUCCESS</b> (Friedl 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowo z grantów od firm AstraZeneca, Chugai, Menarini Silicon Biosystems, Lilly, Novartis, and Sanofi-Aventis.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> | <p><b>Typ:</b> badanie randomizowane, fazy 3, wieloośrodkowe (250 ośrodków w Niemczech), otwarte</p> <p><b>Cel:</b> porównanie efektów terapii adjuwantowej kwasem zoledronowym: 2-letniej z 5-letnią</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 2 i 5 lat. Wizyty kontrolne odbywały się co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, co 6 mies. przez kolejne 3 lata, a następnie co rok i obejmowały: badanie lekarskie, mammografię co 12 mies. oraz w razie potrzeby dodatkowe badania.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 lat terapii: kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 3 mies. przez 2</li> </ul>   | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotny inwazyjny rak piersi,</li> <li>pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi lub przerzutami w węzłach chłonnych,</li> <li>wysokie ryzyko nawrotu (co najmniej 1 z następujących: wielkość guza ≥ pT2, stopień histologiczny 3, ujemny status receptorów hormonalnych, wiek ≤35 lat),</li> <li>pacjentki po, jak i przed menopauzą,</li> <li>po zabiegu chirurgicznym, pierwotnym oszczędzającym piersi (BCT) lub mastektomii z resekcją R0.</li> </ul> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>porównanie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS<sup>^</sup>, <i>ang. disease-free survival</i>) pomiędzy pacjentami w grupie leczonej kwasem zoledronowym przez 5 lat, a grupie leczonej przez 2 lata.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Porównanie całkowitego czasu przeżycia (OS<sup>^^</sup>) i odległego DFS (DDFS<sup>*</sup>) pomiędzy 2 ramionami leczenia,</li> <li>przeżycie wolne od nawrotów kości,</li> </ul> |

| Badanie | Metodyka  | Populacja  | Punkty końcowe  |
|---------|---|--|---|
|         | <p>lata, następnie 4 mg dożylnie co 6 mies. przez 3 lata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 lata terapii: kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 3 mies. przez 2 lata).</li> </ul> <p>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa) przed randomizacją: 3 cykle chemioterapii FEC (fluorouracylu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna, 100 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamid, 500 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie następnie 3 cykle docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 3 cykle docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> plus gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (gemcytabinę podawano w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu). Radioterapia u pacjentów po zabiegu chirurgicznym oszczędzającym piersi (BCT, ang. breast conserving therapy) oraz mastektomii, jak i terapia hormonalna.</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N=2987 pacjentów stosujących terapię adjuwantową kwasem zoledronowym po chemioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n=1540 w ramieniu 5 letniej terapii</li> <li>n=1447 w ramieniu 2-letniej terapii.</li> </ul> <p>Mediana wieku 53 lata (przedział 21-86).</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul> |

\* DDFS – czas po 2 latach terapii kwasem zoledronowym do pojawienia się odległej wznowy choroby tj. pojawienie się przerzutów, drugiego guza pierwotnego lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny

^ DFS – czas od rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym do wystąpienia progresji choroby (nawrót ipsilateralny inwazyjnego raka piersi, nawrót regionalny, przeciwstronny lub odległy, drugi nowotwór pierwotny lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny; wykluczono nieinwazyjne zdarzenia nowotworowe in situ)

^^ OS – czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density), BTM – markery obrotu kostnego (ang. bone turnover markers)

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Przegląd systematyczny z metaanalizą Bassatne 2021

Celem przeglądu systematycznego Bassatne 2021 była ocena wpływu leków antyresorpcyjnych na utratę masy kostnej wywołaną stosowaniem inhibitorów aromatazy u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi bez przerzutów. Do przeglądu systematycznego włączono 14 badań randomizowanych, w tym 7 RCT dot. zastosowania kwasu zoledronowego (ZOL) – Z-Fast, Zo-Fast, E-Zo-Fast, NO3CC, Takahashi 2012, Lee 2011, Sun 2006.

Gdy u <15% pacjentów jako komparator zastosowano opóźnioną terapię kwasem zoledronowym autorzy przeprowadzali analizę zbiorczą z wynikami badań z ramieniem placebo lub brakiem leczenia. Jeżeli u >15% pacjentów zastosowano opóźnioną terapię kwasem zoledronowym, przeprowadzono oddzielną analizę.

#### Wpływ terapii antyresorpcyjnej na gęstość mineralną kości (BMD)

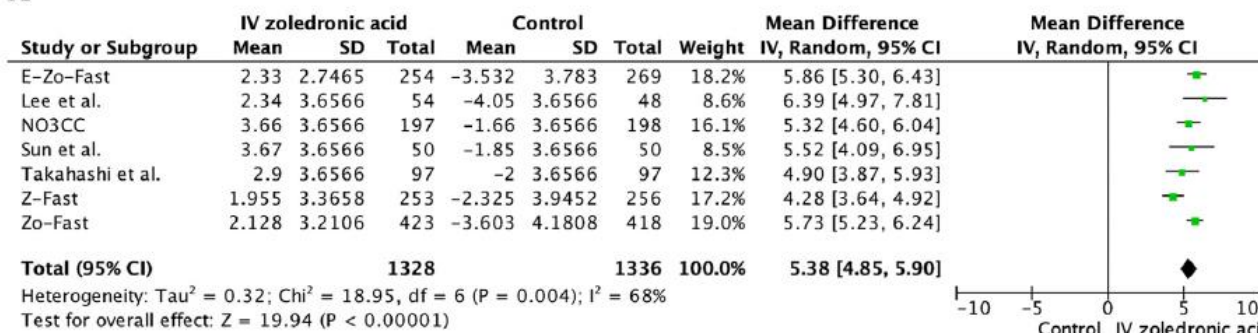
We wszystkich 7 RCT dot. zastosowania kwasu zoledronowego (4 mg co 6 miesięcy) oceniano wpływ terapii antyresorpcyjnej na gęstość mineralną kości (BMD) odc. lędźwiowego kręgosłupa (LH).

Metaanaliza 7 badań wykazała IS większą średnią zmianę (MD) gęstości mineralnej kości (BMD) w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym w porównaniu z leczeniem opóźnionym, różnica między grupami po 12 mies. MD=5,4% (95% CI: 4,85; 5,90), p<004; (I<sup>2</sup> = 68%), po 24 mies. MD=7,3% (95% CI: 6,08; 8,45), p=0,004 (I<sup>2</sup> = 83%), po 36 mies. MD=8% (95% CI: 6,88; 9,13), p=0,03 (I<sup>2</sup> = 72%), po 60 mies. 9,4% (95% CI: 8,63; 10,07), p=0,61 (I<sup>2</sup>=0%).

Szczegóły dot. wpływu terapii kwasem zoledronowym na zmianę gęstości mineralnej kości (BMD) po 12 miesiącach – BMD odc. lędźwiowego kręgosłupa prezentuje poniższy rysunek.



A

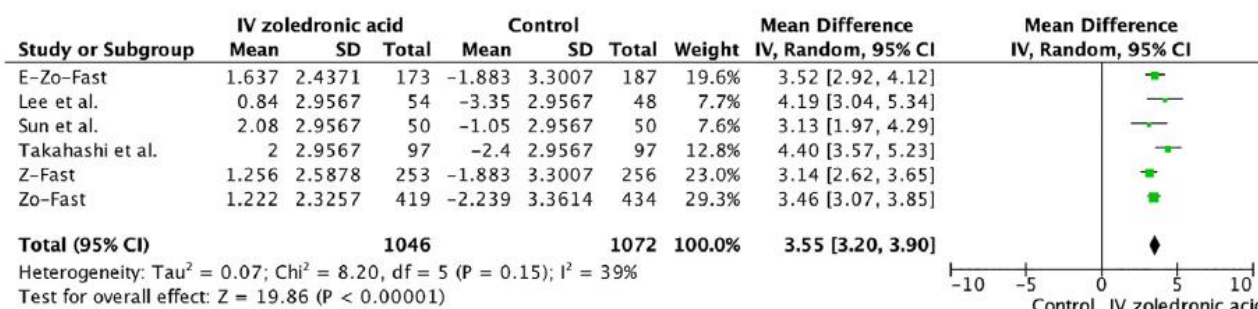


Rysunek 1 Wpływ terapii kwasem zoledronowym na gęstość mineralną kości (BMD) po 12 miesiącach – BMD odc. lędźwiowego kręgosłupa

W 6 RCT dot. zastosowania kwasu zoledronowego (4 mg co 6 miesięcy) oceniano wpływ terapii antyresorpcyjnej na gęstość mineralną kości (BMD) nasady kości udowej (TH).

W przypadku oceny średniej zmiany (MD) gęstości mineralnej kości (BMD) nasady kości udowej w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym w porównaniu z leczeniem opóźnionym, metaanaliza 6 badań wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy między grupami po: 12 mies. (p=0,15), po 24 mies. (p=0,93), po 36 mies. (p=0,26) i po 60 mies. (p=0,26).

Szczegóły dot. wpływu terapii kwasem zoledronowym na gęstość mineralną kości (BMD) po 12 miesiącach – BMD nasady kości udowej prezentuje poniższy rysunek.



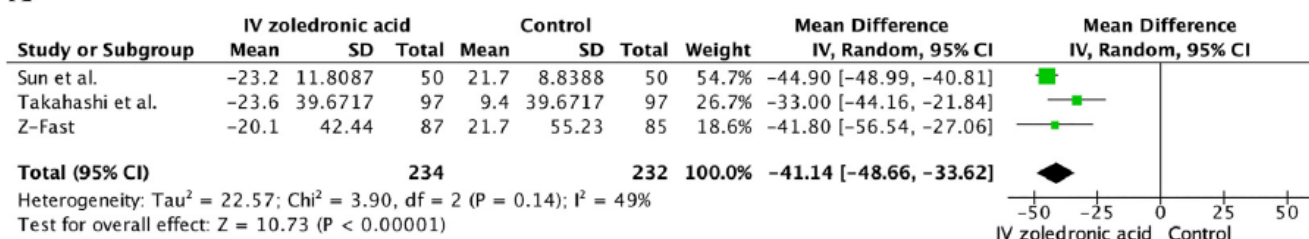
Rysunek 2 Wpływ terapii kwasem zoledronowym na gęstość mineralną kości (BMD) po 12 miesiącach – BMD nasady kości udowej

Wpływ terapii antyresorpcyjnej na markery kostne (BTM)

W trzech RCT (Sun 2016, Takahashi 2012, Z-FAST) oceniano wpływ kwasu zoledronowego na markery kostne tj.: usieciowane N-telopeptydy kolagenu typu I (NTx) po 12 mies. Metaanaliza 3 RCT (N=466) wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie średniej zmiany (MD) w poziomie NTx (p=0,14) u pacjentek stosujących kwas zoledronowy w porównaniu z placebo.

Szczegóły prezentuje poniższy rysunek.

A

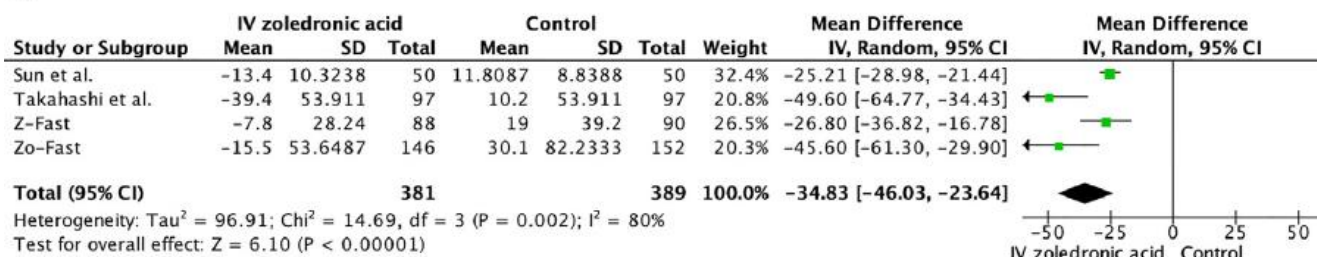


Rysunek 3 Wpływ terapii kwasem zoledronowym na markery kostne w 12. mies. – usieciowane N-telopeptydy kolagenu typu I (NTx)

W czterech badaniach RCT (Sun 2016, Takahashi 2012, Z-FAST, ZO-FAST) oceniono wpływ kwasu zoledronowego na marker kostny tj. poziom fosfatazy alkalicznej - frakcji kostnej (marker kościotworzenia, stosowany w diagnostyce i monitorowaniu chorób metabolicznych kości) po 12 mies. Metaanaliza tych badań (N=770 pacjentów) wykazała IS różnicę w zakresie średniej zmiany (MD) poziomu fosfatazy alkalicznej równą -35% (95% CI: -46,03; -23,64),  $p < 0,00001$ , ( $I^2 = 80\%$ ) na korzyść grupy stosującej kwas zoledronowy, w porównaniu z placebo. Wykazana wysoka heterogeniczność badań może, zdaniem autorów przeglądu, wiązać się ze stosowaniem u pacjentek jednocześnie suplementacji magnezu ( $\leq 500$  mg lub  $> 500$  mg, analiza podgrup wykazała IS różnice ( $p < 0,001$ ,  $I^2 = 0$  dla obu podgrup).

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

## B



**Rysunek 4 Wpływ terapii kwasem zoledronowym na markery kostne w 12. mies. – fosfataza alkaliczna - frakcja kostna (BSAP)**

### Wpływ terapii antyresorpcyjnej na złamania

We wszystkich 7 badaniach dot. zastosowania kwasu zoledronowego oceniano wpływ terapii antyresorpcyjnej na częstość występowania złamań, ale jedynie jako punkt końcowy dot. bezpieczeństwa (tj.: częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

W badaniach Lee 2011 i Takahashi 2012 nie zgłaszano wystąpienia złamań u pacjentek. W badaniach NO3CC, Zo-FAST, Z-FAST, E-Zo-FAST opisano ryzyko występowania złamań klinicznych, jednakże w żadnym z tych badań nie stwierdzono IS różnicy pomiędzy analizowanymi ramionami. Autorzy badania Sun 2006 nie odnotowali istotnej statystycznie różnicy w ocenie ryzyka wystąpienia morfometrycznych złamań kręgow po 12 miesiącach pomiędzy ZOL a grupą kontrolną (ZOL vs placebo lub brak leczenia) (4% vs 6%,  $p > 0,05$ ).

W trzech badaniach (Zo-FAST, Z-FAST, E-Zo-FAST) analizowano pacjentki z morfometrycznymi złamaniami kręgow po 36 miesiącach. Metaanaliza wymienionych badań (N=1819) wykazała nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka morfometrycznych złamań kręgow po 36 miesiącach leczenia (wczesne rozpoczęcie leczenia ZOL vs leczenie opóźnionym ZOL) (RR = 0,7 [0,3–1,4], NNT = 135,  $p = 0,61$ ). Podobnie zaobserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka umiarkowanych lub ciężkich złamań kręgow po 36 miesiącach (RR = 0,7 [0,2–2,7]; NNT = 235,  $p = 0,25$ ).

### Ograniczenia analizy i wnioski autorów

Autorzy wskazali, że ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy związane są głównie z ograniczeniami samych badań włączonych do analizy m.in.: braki w danych, heterogeniczność populacji pacjentek włączonych do badań czy też wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wynikającego głównie z niewystarczającego zaślepienia uczestników i osób oceniających wyniki.

Zastosowanie kwasu zoledronowego wykazało znaczny wpływ na wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) odc. lędźwiowego kręgosłupa i nasady kości udowej w porównaniu z grupą kontrolną.

### Przegląd systematyczny bez metaanalizy de Sire 2022

W 7 badaniach (publikacje: Bundred 2008, Hines 2009, Wagner-Johnston 2015, Coleman 2013, Takahashi 2012, Llombart 2012, Eidtmann 2010, Brufsky 2008, 2009, 2012, Safra 2011) włączonych do przeglądu pacjentki z wczesnym rakiem piersi leczone były terapią adjuwantową letrozolem i przyjmowały dożylnie kwas zoledronowy (ZOL, 4 mg co 6 miesięcy). W badaniu Safra 2011 porównano grupę przyjmującą ZOL, z grupą go niestosującą. Wykazano IS różnice we wzroście wartości wskaźnika BMD w odcinku lędźwiowym w grupie stosującej ZOL w porównaniu do grupy go niestosującej po 24 mies. ( $p < 0,0001$ ) i 48 mies. ( $p < 0,0001$ ). W pozostałych 6 badaniach porównano wpływ wczesnego rozpoczęcia terapii ZOL z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie (w grupie późnego stosowania terapii u pacjentek rozpoczęto podawanie ZOL, gdy wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) spadła poniżej -2,0 lub gdy stwierdzono złamanie osteoporotyczne).



W 6 badaniach (publikacje: Bundred 2008, Hines 2009, Wagner-Johnston 2015, Coleman 2013, Takahashi 2012, Llombart 2012, Eidtmann 2010, Brufsky 2008, 2009, 2012) nie stwierdzono IS różnic między grupami z wczesnym rozpoczęciem terapii oraz późnym w częstotliwości występowania złamań. Wykazano w nich natomiast IS większe różnice we wzroście wartości wskaźnika BMD w odcinku lędźwiowym, stawie biodrowym w grupie, w której terapię ZOL wprowadzono na wcześniejszym etapie w porównaniu z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie (ocena po 12, 24, 36, 60 mies.). Ocena biomarkerów obrotu kostnego zastała przedstawiona w 3 badaniach (publikacje: Bundred 2008, Takahashi 2012, Brufsky 2009, 2012, Safra 2011), w których w grupie, w której rozpoczęto terapię ZOL wcześniej wykazano IS pozytywny wpływ na modyfikację stężenia markerów obrotu kostnego w porównaniu do pacjentów leczonych później lub w ogóle. W badaniu Brufsky 2009 nie wykazano IS różnic między grupami w przypadku markera sCTx po 36 mies.

W części badań (w zależności od AEs od 1 do 5 badań) nie odnotowano IS różnic między grupami w ocenie częstości występowania bólu mięśniowo-szkieletowego (5 badań), zmęczenia (5 badań), lęku i depresji (2 badania), osłabienia (1 badanie) i obrzęku limfatycznego (1 badanie). W jednym badaniu (Brufsky 2009) wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu kości w grupie stosującej ZOL na wcześniejszym etapie, w porównaniu z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie. W pozostałych badaniach nie oceniono wystąpienia tych zdarzeń lub różnic między grupami.

#### Ograniczenia przeglądu i wnioski autorów

Autorzy wskazali, że na podstawie wyników przeglądu można uznać, że kwas zoledronowy jest jednym z najskuteczniejszych leków przeciwresorpcyjnych stosowanych w celu poprawy BMD u pacjentów z wczesnym rakiem piersi stosujących terapię adiuwantową inhibitorem aromatazy. Wskazano na potrzebę weryfikacji danych z badań długoterminowych, podkreślono również brak danych o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

#### **Badanie SUCCESS (Friedl 2021)**

##### Skuteczność

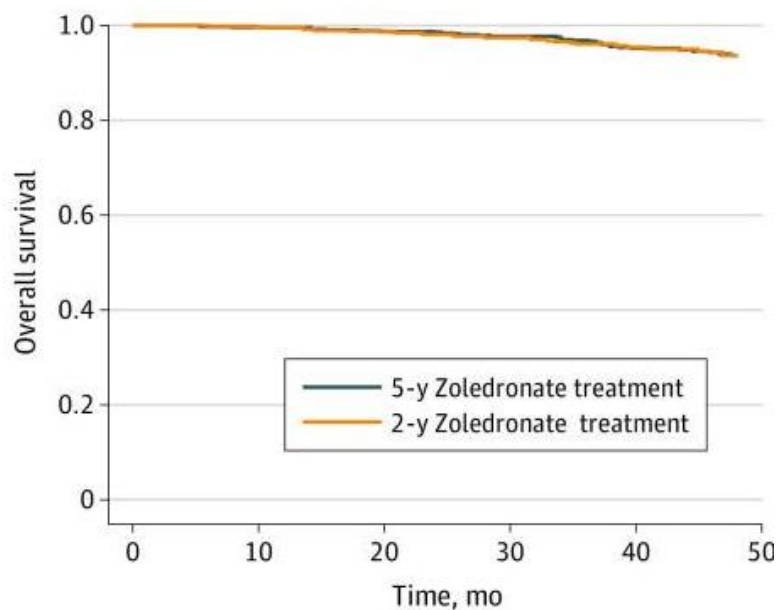
Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 35,4 mies. nie wykazano IS różnic między grupami (pacjentki z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi, z zajętymi węzłami chłonnymi lub przerzutami, z wysokim ryzykiem, po, jak i przed menopauzą oraz po zabiegu chirurgicznym) leczonymi kwasem zoledronowym w ramach terapii adiuwantowej przez 2 lata i 5 lat w ocenie czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS), jaki i odległego DDFS. Nie wykazano również różnic między grupami w przeżyciu całkowitym podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 36 mies.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresach.

**Tabela 3. Wyniki badania SUCCESS 2021 – populacja ogółem**

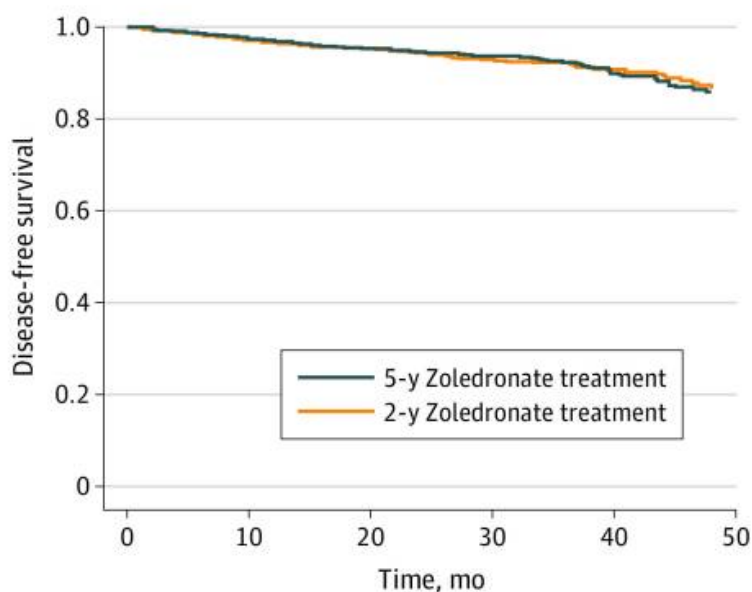
| Punkty końcowe | Mediana okresu obserwacji [mies.] | 2 lata terapii vs. 5 lat terapii |           |
|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------|
|                |                                   | HR (95% CI)                      | p-wartość |
| DFS            | 35,4                              | 0,97 (0,75; 1,25)                | 0,83      |
| DDFS           |                                   | 0,86 (0,65; 1,18)                | 0,38      |
| OS             | 36,0                              | 0,98 (0,67; 1,42)                | 0,90      |

Skróty: DFS – czas przeżycia wolnego od choroby, OS – przeżycie całkowite, DDFS – czas przeżycia wolnego od odległej wznowy choroby tj. pojawienie się przerzutów, drugiego guza pierwotnego lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny



| No. at risk               | 0    | 10   | 20   | 30   | 40  | 50 |
|---------------------------|------|------|------|------|-----|----|
| 5-y Zoledronate treatment | 1540 | 1511 | 1472 | 1388 | 447 | 0  |
| 2-y Zoledronate treatment | 1447 | 1379 | 1330 | 1233 | 402 | 0  |

Rysunek 5 Wyniki badania SUCCESS 2021 – czas przeżycia wolnego od choroby (DFS), populacja ogółem



| No. at risk               | 0    | 10   | 20   | 30   | 40  | 50 |
|---------------------------|------|------|------|------|-----|----|
| 5-y Zoledronate treatment | 1540 | 1478 | 1412 | 1316 | 304 | 0  |
| 2-y Zoledronate treatment | 1447 | 1342 | 1277 | 1160 | 298 | 0  |

Rysunek 6 Wyniki badania SUCCESS 2021 – przeżycie całkowite (OS), populacja ogółem

Analiza w podgrupie pacjentek po menopauzie również nie wykazała IS różnic między grupami w ocenie DFS, OS i DDFS. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Wyniki badania SUCCESS 2021 – analiza w podgrupie pacjentek po menopauzie**

| Punkty końcowe | Mediana okresu obserwacji [mies.] | 2 lat terapii vs. 5 lat terapii |           |
|----------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------|
|                |                                   | HR (95% CI)                     | p-wartość |
| DFS            | bd.                               | 0,85 (0,62; 1,16)               | 0,30      |
| DDFS           |                                   | 0,96 (0,67; 1,39)               | 0,84      |
| OS             |                                   | 0,76 (0,52; 1,12)               | 0,16      |

Skróty: DFS – czasu przeżycia wolnego od choroby, OS – przeżycie całkowite, DDFS – czas przeżycia wolnego od odległej wznowy choroby tj. pojawienie się przerzutów, drugiego guza pierwotnego lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny

### Bezpieczeństwo

U 53 pacjentek z populacji ogólnej włączonej do badania, w tym u 25 pacjentek w grupie leczonej kwasem zoledronowym przez 5 lat oraz 28 pacjentek w grupie leczonej przez 2 lata odnotowano wystąpienie przerzutów do kości z innymi współistniejącymi przerzutami lub bez. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy 2 ramionami leczenia pod względem czasu przeżycia wolnego od pojawienia się przerzutów w kościach: HR=0,80 (95% CI: 0,4; 1,38), p=0,43 (wynik nie jest przedstawiony w tabeli). Najczęściej występującymi (u co najmniej 5% w którejkolwiek z grup) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii kwasem zoledronowym były: ból kości (odpowiednio u 8,3% w grupie terapii 5-letniej oraz u 3,7% w grupie terapii 2-letniej) i ból stawów (odpowiednio 5,1% vs 3%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Wyniki badania SUCCESS 2021 – ocena bezpieczeństwa, 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych**

| Zdarzenia niepożądane   | 5 lat terapii, N=1540<br>n (%) |                  | 2 lat terapii N=1447<br>n (%) |                  |
|-------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
|                         | AEs ogółem                     | AEs 3-4. stopnia | AEs ogółem                    | AEs 3-4. stopnia |
| Ból kości               | 158 (8,3)                      | 9 (0,6)          | 57 (3,7)                      | 5 (0,3)          |
| Ból stawów              | 96 (5,1)                       | 1 (0,1)          | 50 (3,0)                      | 1 (0,1)          |
| Zmęczenie               | 78 (4,4)                       | 5 (0,3)          | 34 (2,1)                      | 0 (0)            |
| Niedokrwiłość           | 84 (4,4)                       | 1 (0,1)          | 7 (0,5)                       | 1 (0,1)          |
| Neuropatia              | 47 (2,3)                       | 0 (0)            | 32 (1,9)                      | 2 (0,1)          |
| Leukopenia              | 63 (3,6)                       | 0 (0)            | 8 (0,6)                       | 3 (0,2)          |
| Uderzenia gorąca        | 41 (2,2)                       | 0 (0)            | 25 (1,5)                      | 0 (0)            |
| Bóle mięśni             | 39 (2,1)                       | 4 (0,3)          | 17 (1,1)                      | 0 (0)            |
| Podwyższony poziom SGPT | 42 (2,5)                       | 1 (0,1)          | 12 (0,7)                      | 0 (0)            |
| Ból głowy               | 33 (1,8)                       | 4 (0,3)          | 21 (1,2)                      | 0 (0)            |

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, SGPR – transaminaza glutaminianowo-pirogronowa w surowicy

### Ograniczenia analizy i wnioski autorów

Autorzy badania wskazali, że przedłużenie leczenia ZOL powyżej 2 lat nie poprawia rokowania pacjentek z wczesnym rakiem piersi, z wysokim ryzykiem nawrotu, przed lub po menopauzie stosujących terapię adjuwantową. Rekomendacje dot. stosowania terapii przez 3 do 5 lat powinny zostać zmienione. Ograniczeniem badania jest fakt, iż odrębne wyniki dla pacjentek po menopauzie pochodzą z analizy podgrup, ponadto wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogółem włączonej do badania (m.in. pacjentki przed i po menopauzie).

## 3.2. Podsumowanie

### **Rekomendacje kliniczne**

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 11 dokumentów, w tym 9 dotyczących postępowania w raku piersi (w tym w raku piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym) (ACS 2023, ASCO 2022, ESMO 2021, NCCN 2023, NCI 2023, NICE 2023, SEOM 2023), 1 dokument dotyczący postępowania w przypadku przerzutów

do kości w nowotworach zaawansowanych i przerzutowych (w tym w raki piersi) (ACS 2023) oraz 1 dokument dotyczący terapii bólu towarzyszącemu nowotworom (NCI 2023).

Wszystkie odnalezione wytyczne zgodnie zalecają wykorzystywanie bisfosfonianów w terapii uzupełniającej pacjentek z rakiem piersi. Wykorzystanie bisfosfonianów w terapii służyć ma zmniejszeniu pojawiającego się bólu kości oraz zapobieganiu wystąpieniu zaburzeń kostnych u pacjentów. Zwraca się również uwagę na ocenę czynników ryzyka związanych z wykorzystywaniem bisfosfonianów, takich jak martwica szczęki czy niewydolność nerek. Kwas zoledronowy został wymieniony w 9 dokumentach wytycznych na 11 odnalezionych. W wytycznych NICE 2023 (UK) oraz ASCO 2022 (USA) zaznaczono, że rekomendowany kwas zoledronowy nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu adjuwantowym pacjentek z rakiem piersi i jest wydawany w ramach procedury off-label.

Odnalezione wytyczne są spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie z 2020 r. (opracowanie nr OT.4320.42.2020).

### **Dowody naukowe**

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne badanie randomizowane SUCCES (publikacja Friedl 2021) oraz 2 przeglądy systematyczne w tym 1 z metaanalizą (Bassatne 2021) i 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (de Sire 2022).

#### Przegląd systematyczny z metaanalizą Bassatne 2021

Celem przeglądu systematycznego Bassatne 2021 była ocena wpływ leków antyresorpcyjnych na utratę masy kostnej wywołaną stosowaniem inhibitorów aromatazy u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi bez przerzutów. Do przeglądu systematycznego włączono 14 badań randomizowanych w tym 7 RCT dot. zastosowania kwasu zoledronowego (ZOL) – Z-Fast, Zo-Fast, E-Zo-Fast, NO3CC, Takahashi 2012, Lee 2011, Sun 2006.

Metaanaliza 7 badań wykazała IS większą średnią zmianę (MD) gęstości mineralnej kości (BMD) w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym w porównaniu z leczeniem opóźnionym, różnica między grupami po 12 mies. MD=5,4% (95% CI: 4,85; 5,90),  $p<0,004$ ; (I<sup>2</sup> = 68%), po 24 mies. MD=7,3% (95% CI: 6,08; 8,45),  $p=0,004$  (I<sup>2</sup> = 83%), po 36 mies. MD=8% (95% CI: 6,88; 9,13),  $p=0,03$  (I<sup>2</sup> = 72%), po 60 mies. 9,4% (95% CI: 8,63; 10,07),  $p=0,61$  (I<sup>2</sup>=0%). W przypadku oceny średniej zmiany (MD) gęstości mineralnej kości (BMD) nasady kości udowej w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym w porównaniu z leczeniem opóźnionym, metaanaliza 6 badań wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy między grupami po: 12 mies. ( $p=0,15$ ), po 24 mies. ( $p=0,93$ ), po 36 mies. ( $p=0,26$ ) i po 60 mies. ( $p=0,26$ ).

Metaanaliza 3 RCT (N=466) wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie średniej zmiany (MD) w poziomie NTx ( $p=0,14$ ) u pacjentek stosujących kwas zoledronowy w porównaniu z placebo. W 4 badaniach RCT oceniono również wpływ kwasu zoledronowego na marker kostny tj. poziom fosfatazy alkalicznej - frakcji kostnej (marker kościotworzenia, stosowany w diagnostyce i monitorowaniu chorób metabolicznych kości) po 12 mies. Metaanaliza tych badań (N=770 pacjentów) wykazała IS różnicę w zakresie średniej zmiany (MD) poziomu fosfatazy alkalicznej równą -35% (95% CI: -46,03; -23,64),  $p<0,00001$ , (I<sup>2</sup>=80%) na korzyść grupy stosującej kwas zoledronowy, w porównaniu z placebo.

Metaanaliza badań (N=1819) wykazała nieistotne statystycznie różnice w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań kręgow po 36 miesiącach leczenia (wczesne rozpoczęcie leczenie ZOL vs leczeniem opóźnionym ZOL) (RR = 0,7 [0,3–1,4], NNT = 135,  $p=0,61$ ). Podobnie zaobserwowano nieistotne statystycznie różnice w zakresie zmniejszenia ryzyka umiarkowanych lub ciężkich złamań kręgow po 36 miesiącach (RR = 0,7 [0,2–2,7]; NNT = 235,  $p=0,25$ ).

Autorzy metaanalizy podkreślili, że zastosowanie kwasu zoledronowego wykazało znaczny wpływ na wzrost gęstości mineralnej kości (BMD) odc. lędźwiowego kręgosłupa i nasady kości udowej w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy wskazali, że ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy związane są głównie z ograniczeniami samych badań włączonych do analizy m.in.: braki w danych, heterogeniczność populacji pacjentek włączonych do badań czy też wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wynikające głównie z niewystarczającego zaślepienia uczestników i osób oceniających wyniki.

#### Przegląd systematyczny bez metaanalizy de Sire 2022

W 7 badaniach włączonych do przeglądu pacjentki z wczesnym rakiem piersi leczone były terapią adjuwantową letrozolem i przyjmowały dożylnie kwas zoledronowy (ZOL, 4 mg co 6 miesięcy). W badaniu Safra 2011 porównano grupę przyjmującą ZOL, z grupą go niestosującą. Wykazano IS różnice we wzroście wartości wskaźnika BMD w odcinku lędźwiowym w grupie stosującej ZOL w porównaniu do grupy go niestosującej po 24 mies. ( $p<0,0001$ ) i 48 mies. ( $p<0,0001$ ). W pozostałych 6 badaniach porównano wpływ wczesnego

rozpoczęcia terapii ZOL z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie (w grupie późnego stosowania terapii u pacjentek rozpoczęto podawanie ZOL, gdy wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD) spadła poniżej -2,0 lub gdy stwierdzono złamanie osteoporotyczne). W 6 badaniach nie stwierdzono IS różnic między grupami z wczesnym rozpoczęciem terapii oraz późnym w częstotliwości występowania złamań. Wykazano w nich natomiast IS większe różnice we wzroście wartości wskaźnika BMD w odcinku lędźwiowym, stawie biodrowym w grupie, w której terapię ZOL wprowadzono na wcześniejszym etapie w porównaniu z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie, ocena po 12, 24, 36, 60 mies. Ocena biomarkerów obrotu kostnego zastała przedstawiona w 3 badaniach, w których w grupie, w której rozpoczęto terapię ZOL wcześniej wykazano IS pozytywny wpływ na modyfikację stężenia markerów obrotu kostnego. W jednym badaniu (Brufsky 2009) nie wykazano IS różnic między grupami w przypadku markera sCTx po 36 mies.

W części badań (w zależności od AEs od 1 do 5 badań) nie odnotowano IS różnic między grupami w częstotliwości występowania bólu mięśniowo-szkieletowego (5 badań), zmęczenia (5 badań), lęku i depresji (2 badania), osłabienia (1 badanie) i obrzęku limfatycznego (1 badanie). W jednym badaniu (Brufsky 2009) wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu kości w grupie stosującej ZOL na wcześniejszym etapie, w porównaniu z grupą, w której leczenie to opóźniono w czasie. W pozostałych badaniach nie oceniono wystąpienia tych zdarzeń lub różnic między grupami.

Autorzy wskazali, że na podstawie wyników przeglądu można uznać, że kwas zoledronowy jest jednym z najskuteczniejszych leków przeciwresorpcyjnych stosowanych w celu poprawy BMD u pacjentów z wczesnym rakiem piersi stosujących terapię adjuwantową inhibitorem aromatazy. Wskazano na potrzebę weryfikacji danych z badań długoterminowych, podkreślono również brak danych o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

#### Badanie SUCCESS (Friedl 2021)

W badaniu analizowano populację pacjentek z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi, z zajętymi węzłami chłonnościami lub przerzutami, z wysokim ryzykiem, po, jak i przed menopauzą oraz po zabiegu chirurgicznym. Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 35,4 mies. nie wykazano IS różnic między grupami leczonymi kwasem zoledronowym w ramach terapii adjuwantowej przez 2 lata i 5 lat w czasie przeżycia wolnego od choroby (DFS), jaki i odległego DFS. Nie wykazano również różnic między grupami w przeżyciu całkowitym podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 36 mies.

U 25 pacjentek w grupie leczonej kwasem zoledronowym przez 5 lat oraz 28 pacjentek w grupie leczonej przez 2 lata odnotowano wystąpienia przerzutów do kości z innymi współistniejącymi przerzutami lub bez. Nie stwierdzono IS różnicy pomiędzy 2 ramionami leczenia pod względem czasu przeżycia wolnego od pojawienia się przerzutów w kościach ( $p=0,43$ ). Najczęściej występującymi (u co najmniej 5% w którejkolwiek z grup) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii kwasem zoledronowym były ból kości (odpowiednio u 8,3% w grupie 5-letniej terapii oraz u 3,7% w grupie 2-letniej terapii), ból stawów (odpowiednio 5,1% vs 3%).

Autorzy badania wskazali, że przedłużenie leczenia ZOL powyżej 2 lat nie poprawia rokowania pacjentek z wczesnym rakiem piersi, z wysokim ryzykiem nawrotu, przed lub po menopauzie stosujących terapię adjuwantową. Rekomendacje dot. stosowania terapii przez 3 do 5 lat powinny zostać zmienione. Ograniczeniem badania jest fakt, iż odrębne wyniki dla pacjentek po menopauzie pochodzą z analizy podgrup, ponadto wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogółem włączonej do badania (m.in. pacjentki przed i po menopauzie).

#### Wnioski końcowe

Do przeglądu systematycznego w poprzednim raporcie AOTMiT (opracowanie nr OT.4320.42.2020) włączono 2 badania pierwotne ZAP (Santa-Maria 2018), SWOG 0307 (Gralow 2017, Kizub 2020) oraz 2 przeglądy systematyczne Cochrane O'Carrigan 2017, Mei 2020. Wyniki dowodów naukowych odnalezionych w ramach aktualizacji wyszukiwania są spójne z wnioskami z poprzedniego raportu.



## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bassatne 2021** Bassatne A, Bou Khalil A, Chakhtoura M, Arabi A, Van Poznak C, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiresorptive therapy on aromatase inhibitor induced bone loss in postmenopausal women with early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2022 Mar;128:154962. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154962. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34958816.
- De Sire 2022** de Sire A, Lippi L, Venetis K, Morganti S, Sajjadi E, Curci C, Ammendolia A, Criscitiello C, Fusco N, Invernizzi M. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol*. 2022 Jan 21;11:829875. doi: 10.3389/fonc.2021.829875. PMID: 35127539; PMCID: PMC8814453.
- Friedl 2021** Friedl TWP, Fehm T, Müller V, et al. Prognosis of Patients With Early Breast Cancer Receiving 5 Years vs 2 Years of Adjuvant Bisphosphonate Treatment: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1149–1157. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1854

### Rekomendacje kliniczne

- ACS 2023** Treating Breast Cancer, cancer.org | 1.800.227.2345  
Advanced and Metastatic Cancer cancer.org | 1.800.227.2345
- ASCO-OH (CCO) 2022** Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02647>
- ESMO 2021** ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer Published in 2021 - *Ann Oncol*. 2021(32), A. Gennari, F. André, C. H. Barrios, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer, Version 4.2023 — March 23, 2023
- NCI 2023** Breast Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version — <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>  
Cancer Pain (PDQ®)—Health Professional Version — <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq>
- NICE 2023** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline [NG101] Published: 18 July 2018 Last updated: 14 June 2023
- SEOM 2023** SEOM–GEICAM–SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022), *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2665–2678, <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03203-8>  
SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022) *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2647–2664 <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03215-4>

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających kwas zoledronowy finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2023 r. w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, we wskazaniach wymienionych w Załączniku C.68.b

| Nazwa, postać i dawka leku   | Opak.             | Kod EAN        | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO        | WDS [zł] |
|--|-------------------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| <b>1117.0, bisfosfoniary - kwas zoledronowy</b>                                    |                   |                |          |          |          |           |          |
| Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml   | 1 fiol.po 100 ml  | 05909991228392 | 91,80    | 97,31    | 91,58    | bezpłatny | 0        |
| Zoledronic Acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml  | 1 fiol.           | 05055565711958 | 83,16    | 88,15    | 88,15    | bezpłatny | 0        |
| Zoledronic Acid Accord, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml                            | 1 worek po 100 ml | 05909991377717 | 83,16    | 88,15    | 88,15    | bezpłatny | 0        |
| Zoledronic Acid Noridem, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml | 1 fiol.po 5 ml    | 05208063003388 | 86,40    | 91,58    | 91,58    | bezpłatny | 0        |
| Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml                 | 1 fiol.po 5 ml    | 05909990948994 | 89,64    | 95,02    | 91,58    | bezpłatny | 0        |

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2023 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1              | Search: zoledronic acid[MeSH Terms]  | 4096            |
| #2              | Search: zoledronic acid  | 5846            |
| #3              | Search: (zoledronic acid[MeSH Terms]) OR (zoledronic acid)   | 5846            |
| #4              | Search: Zoledronate[Title/Abstract]  | 1684            |
| #5              | Search: Zometa[Title/Abstract]   | 139             |
| #6              | 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])   | 6529            |
| #7              | Search: cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract]   | 3357929         |
| #8              | Search: menopause[Title/Abstract]  | 34067           |
| #9              | 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]   | 79200           |
| #10             | Search: Post Menopause "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR ("post"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields]  | 33148           |
| #11             | 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] | 99158           |
| #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])   | 443517          |
| #13             | 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])   | 18556           |



| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
|                 | Fields] OR "postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausal"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausal"[All Fields] AND "menopause"[All Fields]) OR "post menopause"[All Fields] OR "menopause"[Title/Abstract])  |                 |
| #14             | 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 "postmenopausal"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausal"[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])                            | 174             |
| #15             | 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 "postmenopausal"[All Fields] OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR "postmenopause"[All Fields] OR "postmenopausal"[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])) Filters: from 2020 - 2023 | 27              |

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2023 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                      | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| #1              | exp zoledronic acid/          | 20273           |
| #2              | exp menopause/                | 51526           |
| #3              | exp breast cancer/            | 562165          |
| #4              | postmenopausal.ab,kf,ti.      | 88369           |
| #5              | 2 or 4                        | 127982          |
| #6              | 3 and 5                       | 24983           |
| #7              | 1 and 6                       | 638             |
| #8              | limit 7 to yr="2020 -Current" | 80              |

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2023 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1              | (zoledronic acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1684            |
| #2              | Zoledronate   | 374             |
| #3              | Zometa  | 116             |
| #4              | #1 or #2 or #3  | 1860            |
| #5              | cancer OR carcinoma OR tumor OR neoplasm                        | 262698          |
| #6              | breast OR mammary   | 61103           |
| #7              | #5 and #6   | 46795           |
| #8              | menopause OR postmenopausal OR post menopause                   | 27215           |
| #9              | #4 AND #7 AND #8  | 166             |