

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wersja 1.00

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Vipharm S.A.
Ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki

Zamawiającego reprezentował:
[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Wstęp i cel	14
1.1. Cel	14
1.2. Schemat PICO	14
2. Problem zdrowotny	15
2.1. Definicja	15
2.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka	15
2.3. Objawy kliniczne	18
2.4. Rozpoznanie	18
2.5. Przebieg choroby i przerzuty do kości	22
2.5.1. Definicja i patogeneza przerzutów do kości	22
2.5.2. Rozpoznanie przerzutów do kości	24
2.5.3. Epidemiologia przerzutów do kości	25
2.5.4. Powikłania kostne	26
2.5.5. Postępowanie terapeutyczne	28
2.5.6. Konsekwencje społeczne i zdrowotne wystąpienia SRE	32
2.6. Rokowanie	33
3. Analiza problemu decyzyjnego	34
3.1. Zalecenia postępowania w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego	34
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce	34
3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie	35
3.1.3. Podsumowanie	37
3.2. Finansowanie terapii w prewencji powikłań kostnych w raku gruczołu krokowego	37
3.2.1. Aktualne terapie dostępne i refundowane w Polsce	37
3.2.2. Rekomendacje agencji HTA	38
3.3. Wskazanie potrzeb refundacyjnych dla nowych terapii	40
3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	41
3.5. Problem decyzyjny – schemat PICO	42
3.5.1. Populacja docelowa	42

3.5.2.	Interwencja	42
3.5.3.	Komparatory	42
3.5.4.	Punkty końcowe.....	43
4.	Charakterystyka interwencji i komparatorów	44
4.1.	Kwas zoledronowy	44
4.2.	Denosumab	46
4.3.	Kwas kłodronowy	47
4.4.	Kwas pamidronowy	49
4.5.	Best supportive care (BSC).....	51
5.	Metodyka analizy klinicznej.....	52
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	52
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych	52
5.2.1.	Kryteria włączenia do analizy klinicznej	52
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy	54
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	54
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	54
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	55
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	56
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	57
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	57
5.5.	Analiza statystyczna wyników	58
5.5.1.	Analiza homogeniczności badań klinicznych	58
5.5.2.	Porównanie pośrednie	58
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	59
6.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	60
6.1.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	62
6.1.1.	Porównanie z placebo.....	62
6.1.2.	Porównanie z aktywną terapią.....	72
7.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL z BSC.....	74
7.1.	Powikłania kostne.....	74
7.2.	Jakość życia	75
7.2.1.	Odczuwanie bólu	75
7.2.2.	Ogólne funkcjonowanie.....	76
7.3.	Przebieg choroby nowotworowej	76
7.3.1.	Wpływ na przeżycie całkowite.....	76

14.Ograniczenia	116
15.Bibliografia	117
16.Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	122
17.Spis tabel	123
18.Spis rysunków	125

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
bd	Brak danych
BIS	Bisfosfoniany (<i>Bisphosphonates</i>)
BPI	Skala do oceny nasilenia bólu, przyjmuje wartości od 0 (brak bólu) do 10 (maksymalny wyobraźalny ból) (<i>Brief Pain Inventory</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności; przedział, w obrębie, którego z przyjętym prawdopodobieństwem mieści się parametr populacji (np. średnia) (<i>Confidence Interval</i>)
DNB	Denosumab
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne (<i>The European Association of Urology European</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
EURO-QoL	Skala do oceny jakości życia (<i>EURO Quality of Life EQ-5D</i>)

FACT-G	Skala do oceny jakości życia u pacjentów onkologicznych (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska, BN – bardzo niska)
GB	Grupa badana
GK	Grupa kontrolna
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>The Haute Autorité de santé French National Authority for Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBA	Kwas ibandronowy
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>)
J	Ocena wiarygodności metodologicznej badania w skali Jaadad
KLO	Kwas klodronowy
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention-To-Treat Analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka Agencja HTA (<i>The National Health Service Scotland</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PAM	Kwas pamidronowy
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Schemat analizy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RANKL	ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (<i>Randomized Clinical Trials</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RGK	Rak gruczołu krokowego
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)

SRE	Powikłania kostne, których źródłem są patologiczne procesy zachodzące w kościach (<i>Skeletal-Related Event</i>)
TAEs	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment emergent adverse events</i>)
TNM	Skala opisująca stopień zaawansowania choroby nowotworowej (<i>Tumour Node Metastasis</i>)
URPLWMI B	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZOL	Kwas zoledronowy

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego (preparat Zomikos[®]) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. W ramach analizy efektywność kliniczną kwasu zoledronowego porównano z innymi aktywnymi opcjami tj. z kwasem kłodronowym, kwasem pamidronowym, denosumabem, a także z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została na podstawie pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymogów. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym m. in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Na wszystkich etapach selekcji dokonywało co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Kryteria kwalifikacji spełniały badania randomizowane (RCT) przeprowadzone na pacjentach z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego (RGK) dającym przerzuty do kości.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących kwas zoledronowy (ZOL) względem kwasu pamidronowego (PAM) i kłodronowego (KLO) ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wnioskowania pośredniego. Dla porównania ZOL z denosumabem (DNB) dostępne było porównanie bezpośrednie.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1126 publikacji (po usunięciu powtórzeń). Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało 5 badań RCT, wśród których 2 badania porównywały bezpośrednio ZOL z wybranymi komparatorami, w tym jedno z BSC oraz jedno z aktywną terapią – DNB. Ponadto do analizy włączono 3 badania, w tym 1 dla PAM i 2 dla KLO, porównujące te interwencje ze wspólną dla ZOL grupą referencyjną tj. BSC.

Populacje docelowe badań włączonych do analizy stanowili pacjenci z zaawansowanym hormonoopornym RGK i z przerzutami do kości. Wszystkie badania opisano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Włączone do analizy prace dla ZOL (zarówno w porównaniu z BSC, jak i z DNB) charakteryzowały się bardzo wysoką jakością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (5/5 pkt). Pozostałe prace cechowały się różnymi ograniczeniami metodologicznymi wynikającymi z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia oraz braku informacji odnośnie do ukrycia kodu alokacji (1-3/5 pkt). Najdłuższy okres obserwacji dostępny był w pracy dla porównania ZOL vs BSC (24 mies.). W próbie klinicznej porównującej ZOL vs DNB mediana okresu obserwacji wynosiła od 10,2 do 11,9 mies. w zależności od ramienia, w pozostałych pracach okres obserwacji wynosił od 6 do 12 mies.

Wpływ terapii na redukcję powikłań kostnych – cel terapeutyczny w przypadku RGK z przerzutami do kości – oceniany był w badaniach dla ZOL oraz PAM, w obu pracach porównujących KLO z BSC nie raportowano tego punktu końcowego.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego

Kwas zoledronowy versus BSC

Stosowanie ZOL w porównaniu z BSC znamienne statystycznie wydłużyło czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (HR = 0,68 [0,51; 0,91]). W grupie ZOL obserwowano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania dowolnego SRE (RR = 0,75 [0,59; 0,96]; NNT_{15 mies.} = 10 [5; 56]), powikłań objawowych (RR = 0,73 [0,56; 0,95]; NNT_{24 mies.} = 10 [5; 53]) oraz złamań patologicznych (RR = 0,59 [0,39; 0,91]; NNT_{15 mies.} = 12 [7; 56]). Redukcji uległa także roczna częstość występowania dowolnego SRE, złamań patologicznych oraz złamań kręgowych. Pomimo iż badanie nie było ukierunkowane na ocenę redukcji bólu, w grupie ZOL obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia bólu, mierzonego za pomocą skali BPI (MD = -0,47 [-0,88; -0,06]), oraz wyrażonego odsetkiem pacjentów odczuwających ból klasyfikowany jako działanie niepożądane (RR = 0,83 [0,70; 0,98]; NNT_{15 mies.} = 10 [5; 86]). Nie raportowano znamienego statystycznie wpływu terapii na modyfikację przebiegu choroby nowotworowej (odsetek remisji, progresji i zgonów), jednakże terapia powikłań kostnych w zaawansowanych nowotworach nie jest ukierunkowana na osiągnięcie tych punktów końcowych. Profil bezpieczeństwa ZOL wydaje się akceptowalny, jego stosowanie nie prowadziło do znamienego statystycznie wzrostu występowania większości działań niepożądanych. Wyjątkami były anemia oraz gorączka raportowane istotnie statystycznie częściej w grupie ZOL niż w ramieniu kontrolnym.

Kwas zoledronowy versus denosumab

W grupie DNB w porównaniu z grupą ZOL stwierdzono wydłużenie czasu do pierwszego SRE (HR = 1,22 [1,05; 1,41]) oraz wzrost odsetka bez dowolnego powikłania kostnego (RR = 1,13 [1,01; 1,27]; NNH_{bd} = 21 [11; 303]). W publikacji zwrócono uwagę na różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w odniesieniu do czasu od wystąpienia przerzutów do momentu randomizacji, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane efekty.

W populacji ogólnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZOL a DNB w odniesieniu do redukcji natężenia bólu. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami nie wykazano również w odniesieniu do przebiegu choroby nowotworowej (wpływ na remisję, przeżycie i progresję).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ZOL cechuje się lepszym niż DNB profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do redukcji ryzyka dowolnego poważnego działania niepożądanego, hipokalcemii, w tym również zdarzeń poważnych, oraz martwicy kości szczęki/żuchwy w 2. roku terapii. ZOL porównany z DNB zwiększał jedynie ryzyko reakcji sugerujących fazę ostrą w trakcie 3 pierwszych dni leczenia.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego przez ramię referencyjne BSC

Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego ZOL względem KLO i PAM na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań. Wyniki tej analizy wskazały, że badania włączone są heterogenne, w związku z czym porównanie przeprowadzono bez dostosowania na drodze tabelarycznego zestawienia danych (*naïve indirect comparison*).

Kwas zoledronowy versus kwas kłodronowy

W badaniu dla porównania KLO vs BSC nie raportowano SRE, natomiast ZOL wykazywał znamienne statystycznie przewagę nad grupą kontrolną w odniesieniu do tego punktu końcowego (HR = 0,68 [0,51; 0,91]). Po 24 mies. terapii ZOL redukował znamienne nasilenie bólu, podczas gdy w przypadku KLO jedynie po 3 mies. wykazano przewagę terapii nad BSC (RR = 2,35 [1,09; 5,10]), a po 6 i 12 mies. efekt ten nie

został podtrzymany (odpowiednio RR = 1,09 [0,47; 2,56]) oraz RR = 1,00 [0,38; 2,66]). Żadna z interwencji nie wpływała na przebieg choroby nowotworowej.

Pełne porównanie profilu bezpieczeństwa ZOL i KLO nie było możliwe, ponieważ badania dotyczące KLO nie są odpowiednie do pełnej oceny bezpieczeństwa (ograniczone dane, małe liczebnie próby).

Kwas zoledronowy versus kwas pamidronowy

W odniesieniu do SRE jedynie ZOL wykazywał przewagę nad BSC (RR = 0,75 [0,59; 0,96]), skuteczność PAM nie różniła się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej (RR = 0,98 [0,68; 1,40]). Redukcję nasilenia dolegliwości bólowych stwierdzono tylko dla ZOL (MD = -0,47 [-0,88; -0,06]). Nie wykazano istotnego wpływu stosowania ZOL i PAM na przebieg choroby nowotworowej. Obie interwencje powodowały wzrost ryzyka wystąpienia gorączki, dodatkowo ZOL przyczyniał się do wzrostu anemii.

Efektywność rzeczywista

W warunkach rutynowej praktyki klinicznej ZOL w porównaniu z brakiem stosowania dożylnych bisfosfonianów prowadził do redukcji częstości złamań ogółem (-31%; $p = 0,0003$), jak również złamań kręgowych (-35%; $p = 0,03$), w obrębie biodra (-45%; $p = 0,01$) i pozakręgowych (-40%; $p = 0,005$). W analizie uwzględniającej zależność pomiędzy ryzykiem SRE a czasem trwania nieprzerwanej terapii (*persistence*) zaobserwowano, że wraz z wydłużaniem długości leczenia maleje również ryzyko wystąpienia dowolnego SRE w grupie leczonej ZOL w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,0171$).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazały, że w trakcie terapii bisfosfonianami może dochodzić do wystąpienia nietypowych złamań kości udowej, martwicy kości szczęki, migotania przedsionków serca oraz ciężkiego bólu kości, mięśni lub stawów. Podczas terapii kwasem zoledronowym w wyższej dawce może dojść do zaburzeń funkcji nerek. Z kolei terapia denosumabem obarczona jest ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipokalcemii, w tym przypadków prowadzących do zgonów oraz martwicy kości szczęki. W trakcie terapii denosumabem częściej niż w przypadku kwasu zoledronowego może dochodzić do incydentów hipofosfatemii.

Wnioski końcowe

Kwas zoledronowy, podobnie jak denosumab, jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym RGK. Badanie RCT bezpośrednio oceniające obie interwencje wykazało, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku obu leków jest akceptowalny. ZOL może cechować się co prawda nieco mniejszą skutecznością niż DNB, posiada jednak bardziej korzystny od DNB profil bezpieczeństwa. Kwas kłodronowy i pamidronowy, jedyne aktualnie refundowane opcje, należą do interwencji o niepotwierdzonej skuteczności w prewencji SRE u pacjentów z hormonoopornym, zaawansowanym RGK.

1. WSTĘP I CEL

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego (preparat Zomikos®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. W ramach analizy efektywność kliniczną kwasu zoledronowego porównano z innymi aktywnymi opcjami - tj. z kwasem klodronowym, kwasem pamidronowym, denosumabem, a także z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymogów dla raportów HTA [2].

1.2. Schemat PICO

Przegląd systematyczny poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (Rozdz. 2) przeprowadzoną zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Tabela 1.
Schemat PICO określający zakres analizy klinicznej

	Obszar	Szczegóły
P	Populacja	Pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego (RGK) z przerzutami do kości
I	Interwencja	Kwas zoledronowy (ZOL) w podaniu dożylnym w dawce zgodnej z ChPL
C	Komparator	<ol style="list-style-type: none"> Aktywne komparatory: <u>Refundowane w Polsce</u> <ol style="list-style-type: none"> Kwas klodronowy (KLO) w podaniu doustnym w dawce zgodnej z ChPL Kwas pamidronowy (PAM) w podaniu dożylnym w dawce zgodnej z ChPL <u>Wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej, jako terapie skuteczne:</u> <ol style="list-style-type: none"> Denosumab (DNB) w podaniu podskórnym w dawce zgodnej z ChPL Placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC)
O	Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> Wpływ terapii na powikłania kostne (SRE) <ol style="list-style-type: none"> SRE (% pacjentów) Czas do wystąpienia SRE Jakość życia wg dowolnej skali <ol style="list-style-type: none"> Wpływ na ból Sprawność Inne domeny Wpływ terapii na przebieg choroby nowotworowej <ol style="list-style-type: none"> Śmiertelność (przeżycie całkowite, odsetek zgonów) Progresja (czas do progresji, odsetek progresji) Odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo <ol style="list-style-type: none"> Działania niepożądane ogółem (AEs, SAEs, TAEs, prowadzące do przerwania terapii) Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Rak gruczołu krokowego (RGK), zwany również rakiem stercza lub rakiem prostaty, to nowotwór złośliwy, wywodzący się pierwotnie z obwodowej części gruczołu krokowego. Pod względem histologicznym RGK stanowi najczęściej gruczolakorak, inne typy histologiczne występują niezwykle rzadko. [3]

2.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka

RGK stanowi jeden z najczęstszych typów nowotworów złośliwych diagnozowanych wśród mężczyzn, oraz jest drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. [4] W Europie na 1000 mężczyzn poddawanych badaniom przesiewowym RGK wykrywany jest w 214 przypadkach. [5] Zgodnie z danymi publikowanymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2010 roku odnotowano 9273 nowe przypadki RGK, co stanowiło 13,24% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe. Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności wynosiły w 2010 roku odpowiednio 32,3/100 tys. oraz 12,4/100 tys. mężczyzn (Wykres 1).

Wykres 1.
Najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w 2010 roku



W ostatnich latach obserwuje się tendencje wzrostowe w zakresie liczby diagnozowanych przypadków RGK. Wzrost wykrywalności tego nowotworu związany jest ze zwiększającą się świadomością prozdrowotną pacjentów, częściej poddających się rutynowym badaniom przesiewowym, a także z postępem nauki w zakresie udoskonalania technik diagnostycznych. Nie bez związku pozostaje również zjawisko stale starzejącej się populacji i wydłużania średniego przeżycia. Szacuje się, że w Polsce roczne tempo wzrostu zapadalności w ostatniej dekadzie XX wieku wynosiło 2,5%. [6]

W ostatnich latach w Polsce obserwowany jest wzrost liczby zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. W 2010 roku był on przyczyną 3940 zgonów [7] (Tabela 2). W 2015 roku spodziewany jest wzrost liczby zgonów do około 5000 (przy wzroście liczby zachorowań do ponad 13 500). [8]

Tabela 2
Liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999–2010 [7]

Przyczyna/Rok	Liczba zgonów z powodu RGK w kolejnych latach na przestrzeni 1999–2010 roku											
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Rak gruczołu krokowego	2 911	3 147	3 365	3 488	3 390	3 578	3 592	3 681	3 932	3 892	4 042	3 940

Dane epidemiologiczne wskazują na wyraźną zależność pomiędzy zachorowalnością na RGK a wiekiem pacjentów oraz zamieszkiwaną strefą geograficzną i pochodzeniem etnicznym. Nowotwór ten stanowi około 15% wszystkich rozpoznanych nowotworów u mężczyzn w krajach rozwiniętych i około 4% w krajach rozwijających się. [5] Największe współczynniki zachorowalności stwierdza się w krajach Australii i Oceanii. W Europie i Ameryce współczynniki zapadalności są wyższe dla regionów północnych niż w części południowej. Do tej pory najniższa zapadalność raportowana była w krajach azjatyckich rejonu wschodnio-południowego, w ostatnich latach zaobserwowano jednak, że w niektórych państwach Azji, wraz z potęgowaniem konsumpcyjnego stylu życia, wzrastają również współczynniki zapadalności (dotyczy to głównie Japonii oraz Hongkongu). W Polsce również obserwuje się zależności pomiędzy zamieszkiwanym regionem a zachorowalnością na RGK. Najwyższy współczynnik zapadalności raportowano w 2010 r. w KRN dla województw: pomorskiego oraz lubuskiego, najniższe natomiast – dla warmińsko-mazurskiego oraz łódzkiego (Tabela 3).

Zachorowalność zwiększa się również wraz z wiekiem pacjentów. RGK niezwykle rzadko diagnozowany jest u mężczyzn przed 40 r.ż., natomiast po 65 r.ż. częstość wykrywania nowych przypadków stanowi blisko 80% wszystkich zachorowań w tej grupie wiekowej. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w grupie wiekowej 45–49 lat w 2009 r. raportowano jedynie sporadyczne RGK (n = 59), natomiast w grupie 70–74 lat liczba nowych zachorowań wyniosła w tym czasie aż 1 909 przypadków.

Współczynniki zapadalności w Polsce aktualne na 2010 r. w zależności od województwa oraz grup wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Współczynniki zapadalności na RGK w Polsce wg KRN na 2010 r. w zależności od województwa i wieku

Kolejność wg współczynnika zapadalności (w województwach)	Województwo	Wartość współczynnika zapadalności ogółem	Podział na grupy wiekowe		
			<40 lat	40–59 lat	>60 lat
1	POMORSKIE	45,9	0	22,1	375
2	LUBUSKIE	41,4	0	16,3	344,8
3	KUJAWSKO-POMORSKIE	35,8	0	18,2	291
4	WIELKOPOLSKIE	35,8	0	17,2	293
5	PODKARPACKIE	34,5	0,1	19,9	275,3
6	MAZOWIECKIE	33,2	0	15,9	271,3
7	ŚLĄSKIE	33,2	0	17,7	268,2
8	LUBELSKIE	33,1	0	12,8	276,5
9	PODLASKIE	33	0	17,8	265,7
10	MAŁOPOLSKIE	31,8	0	19,5	252
11	ZACHODNIOPOMORSKIE	28	0	15,6	224,8
12	DOLNOŚLĄSKIE	27,9	0	13,9	227
13	ŚWIĘTOKRZYSKIE	27,9	0	13,2	228,8
14	OPOLSKIE	24,7	0	12,2	201,2
15	WARMIŃSKO-MAZURSKIE	23,5	0	12,9	189,2
16	ŁÓDZKIE	23,1	0	12,1	187,3
	POLSKA ŁĄCZNIE	32,3	<0,1	16,4	262,4

Wśród czynników ryzyka RGK innych niż uwarunkowania geograficzne i wiekowe, wymieniane jest również obciążenie genetyczne. Ryzyko rozwoju RGK jest dwukrotnie większe u mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia zachorowali na ten nowotwór, i aż 5–11-krotnie większe, gdy choruje co najmniej dwóch krewnych. Prawdziwa postać dziedziczna (nowotwór występuje u > 3 krewnych lub u ≥ 2, u których RGK powstał przed 55. rokiem życia) pojawia się u ok. 9% wszystkich nowotworów stercza. W przypadku dziedzicznego RGK objawy kliniczne występują o 6–7 lat wcześniej niż postać niedziedziczna. [4, 5]

Do czynników egzogenych mogących mieć wpływ na ryzyko rozwoju RGK zalicza się również:

- duże spożycie tłuszczów zwierzęcych,
- otyłość,
- zakażenia bakteryjne (dwoinka rzeżączki, krętek błady, *Chlamydia trachomatis*),
- zakażenia wirusowe (wirus opryszczki zwykłej, brodawczak ludzki typu 16 i 18, cytomegalia),
- wczesne rozpoczęcie życia seksualnego (przed 15. rokiem życia),
- zwiększone stężenie hormonów płciowych,
- przewlekłe zapalenie stercza z towarzyszącym zanikiem gruczołów. [4]

2.3. Objawy kliniczne

Rak gruczołu krokowego u dużej części chorych, zwłaszcza we wczesnych stadiach rozwoju, przebiega bezobjawowo. Do wczesnych objawów klinicznych, pojawiających się najczęściej w stadium lokalnie zaawansowanym, należą:

- częstomocz,
- nykturia,
- parcia naglące,
- pieczenie w czasie mikcji,
- uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza,
- wąski strumień moczu,
- sporadycznie krwimocz. [3]

Nierzadko jednak pierwszym objawem choroby, pojawiającym się dopiero w stadium rozsiałym, są bóle związane z przerzutami do kości, często wysoce niespecyficzne i z tego względu określane przez pacjentów jako bóle reumatyczne lędźwi, miednicy czy biodra. [3, 6] Do innych objawów wynikających z powikłań choroby zalicza się te lokalne (należą do nich: złamania patologiczne, niestabilność kręgosłupa, powikłania neurologiczne) oraz ogólne (czyli: hiperkalcemię oraz supresję szpiku kostnego). [9]

2.4. Rozpoznanie

Diagnostyka

Etapem decydującym o skuteczności leczenia i wyborze właściwej ścieżki terapeutycznej jest wczesne zgłoszenie się chorego do lekarza oraz prawidłowo przeprowadzona diagnostyka różnicowa pomiędzy łagodnym przerostem stercza a nowotworem złośliwym.

Do podstawowych narzędzi diagnostycznych pozwalających rozpoznać RGK należą:

- badanie *per rectum* (DRE),
- stężenie antygenu swoistego sterczowego (PSA) w surowicy,
- ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS),
- biopsja stercza.

Badanie *per rectum* jest badaniem o ograniczonej wartości diagnostycznej. Za pomocą tej metody zmiany nowotworowe można wykryć, jeżeli ich objętość wynosi przynajmniej 0,2 ml. Dodatni wynik występuje u 15–40% chorych na RGK, nie jest jednak wystarczający do postawienia jednoznacznej diagnozy potwierdzającej RGK, i bezwzględnie wymaga dalszej diagnostyki za pomocą biopsji. [5, 6] Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*), to badanie obrazowe, pozwalające na uwidocznienie granic i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego, ma ono również charakter wyłącznie uzupełniającego narzędzia diagnostycznego. Za pomocą TRUS wykrywa się

około 20% RGK. TRUS pozwala także na lokalizację widocznych w obrazie guzów obecnych w obrębie tkanki, co ułatwia następnie pobranie materiału do diagnostyki pogłębionej. [6]

Narzędziem diagnostycznym o pomocniczym znaczeniu dla rozpoznania RGK jest także określenie stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen*) w surowicy, które jest swoistym markerem tkanki gruczołowej stercza. Zwiększenie stężenia PSA w surowicy wykrywa się u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza, lub u mężczyzn, u których istnieją inne nienowotworowe zmiany w gruczole krokowym. [5, 6] Prawidłowe stężenie PSA wynosi <4 ng/ml, jednakże w ostatnich latach obserwuje się tendencję do obniżania górnej granicy normy do 3 ng/ml, a nawet 2,5 ng/ml. [6] Ryzyko rozwoju RGK wzrasta wraz ze wzrostem stężenia PSA w surowicy.

Podjęcie RGK na podstawie badania *per rectum*, zwiększenie stężenia PSA w surowicy i/lub stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu TRUS stanowi podstawę do wykonania badania histopatologicznego z pobranej tkanki. Ostateczne rozpoznanie RGK określa się na podstawie wyników biopsji stercza. Liczba pobieranych wycinków zależy od stopnia powiększenia gruczołu krokowego. W przypadku gdy TRUS nie wykazuje zmian ogniskowych sugerujących obecność RGK, pobiera się przynajmniej po 3 wycinki z obu stref obwodowych gruczołu. [5, 6] Przy objętości gruczołu około 30–40 ml powinno się pobrać przynajmniej 8 losowo wybranych wycinków. [5]

Badania diagnostyczne, poza postawieniem rozpoznania RGK, przydatne są również przy ocenie stopnia zaawansowania choroby. Inne wykorzystywane w tym celu narzędzia diagnostyczne, służące przede wszystkim ocenie obecności przerzutów, to:

- scyntygrafia kości,
- tomografia komputerowa,
- rezonans magnetyczny (MRI),
- rentgen (RTG). [6]

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

W przypadku rozpoznania RGK na podstawie biopsji należy określić stopień zaawansowania choroby. W tym celu stosuje się kryteria klasyfikacji TNM (ang. *Tumour Node Metastasis*), opracowane i zaimplementowane po raz pierwszy w 2002 r. przez UICC (ang. *Union for International Cancer Control*). Obecnie obowiązuje wersja zaktualizowana w 2011 r. (Tabela 4). [10]

Podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu ma określenie stopnia zaawansowania miejscowego (ang. *T-staging*) RGK, jak również odróżnienie raka nieprzekraczającej torebki stercza od raka naciekającego poza torebkę tego narządu. [5] U chorych, u których planuje się leczenie radykalne, zwykle ocenia się również obecność przerzutów do okolicznych i/lub regionalnych węzłów chłonnych (ang. *N-staging*). Zwiększone ryzyko istnienia przerzutów w węzłach chłonnych występuje u chorych, ze stwierdzonym wysokim stężeniem PSA oraz stopniem zaawansowania T2b-T3. [5] W ramach klasyfikacji TNM ocenia się również obecność przerzutów do narządów odległych, które stanowią kluczowy czynnik prognostyczny. [5, 6]

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM wg UICC z 2011 r. [6]

Cecha	Charakterystyka
T: Guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
-T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w przynajmniej 5% wyciętej tkanki stercza
-T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w ponad 5% wyciętej tkanki stercza
-T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do stercza
-T2a	Guz zajmuje maksymalnie jeden płat stercza
-T2b	Guz zajmuje obydwa płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
-T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne)
-T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne
N: Okoliczne (regionalne) węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(y) w regionalnych węzłach chłonnych
M: Przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
-M1a	Przerzuty w innych niż regionalne węzłach chłonnych
-M1b	Przerzuty w kości(ach)
-M1c	Przerzuty w innych lokalizacjach

Poza oceną stopnia zaawansowania choroby do stadium lokalnego lub rozsianego analizie poddaje się również stopień złośliwości histologicznej (G, *grading*) guza. Klasyfikacji patomorfologicznej RGK dokonuje się na podstawie zmodyfikowanej skali Gleasona, w której wprowadzony został 5-punktowy podział w zależności od stopnia zróżnicowania rozrostu nowotworowego. Oceny dokonuje się na podstawie fragmentu pobranego materiału tkankowego. Uwidocznione w nim komórki o niskim zróżnicowaniu oceniane są na 5 pkt, natomiast wysoki stopień zróżnicowania otrzymuje 1 pkt (Rysunek 1). Im niższy stopień zróżnicowania komórek, tym więcej widocznych cech typowych dla komórek nowotworowych i większy potencjał guza do naciekania tkanek sąsiednich.

Rysunek 1.
System klasyfikacji patomorfologicznej komórek RGK wg Gleasona [za 11]



Ocenie w systemie Gleasona poddaje się dwa dominujące pod względem objętości typy komórek. Suma Gleasona zawiera się w przedziale 2 – 10. Łączna liczba punktów, określająca stopień złośliwości histologicznej, stanowi sumę punktacji przyznanej każdemu z tych dwóch typów komórek. Przykładowo, jeżeli w obrazie dominują komórki, których stopień zróżnicowania badający patomorfolog ocenił na 3, a drugim co do częstości typem komórek są komórki punktowane na 4, to suma Gleasona wynosić będzie w takim przypadku 7. W zależności od sumy mówimy o różnym stopniu złośliwości histologicznej. Im wyższa punktacja, tym bardziej agresywny typ nowotworu i większe prawdopodobieństwo powstawania przerzutów (Tabela 5).

Tabela 5.
Stopień złośliwości histologicznej wg zmodyfikowanej skali Gleasona [6]

Suma Gleasona	Złośliwość histologiczna
2–5 pkt.	Niska
6–7 pkt.	Umiarkowana
8–10 pkt.	Wysoka

Ostateczny stopień zaawansowania RGK określa się na podstawie łącznej oceny klinicznego zaawansowania (skala TNM) oraz stopnia złośliwości histologicznej wg systemu Gleasona (

Tabela 6).

Tabela 6.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania RGK wg TNN

Stopień	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G 2-4
	T1-T2			Każdy G
III	T3	N0	M0	Każdy G
	T4			Każdy G
IV	Każdy T	N1	M0	Każdy G
	Każdy T			Każdy N

2.5. Przebieg choroby i przerzuty do kości

RGK powstaje zwykle w obwodowej strefie stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej. Najczęściej ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonnerwowych i naciekanie tkanek sąsiednich (lokalne zaawansowanie). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstawania wodonercza i niewydolności nerek. [3, 6]

Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty odległe, rozprzestrzeniające się drogą krwionośną oraz limfatyczną:

- do węzłów chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych),
- przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie).

2.5.1. Definicja i patogeneza przerzutów do kości

Terminem „przerzut nowotworowy” (ang. *metastasis*) określa się wtórne ognisko nowotworu złośliwego, bez łączności z guzem pierwotnym. Przerzuty nowotworu mogą rozprzestrzeniać się drogami układu krwionośnego lub limfatycznego, przez wszczepienie lub wzrost miejscowy.

Kości są, obok narządów mięsaszowych, takich jak płuco czy wątroba, najczęstszą lokalizacją występowania przerzutów nowotworowych. Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. [12]

Patomechanizm powstawania przerzutów i ich szerzenia się w kościach nie jest w pełni wyjaśniony. Komórki nowotworowe są przenoszone do kości najczęściej drogą krwionośną. Częstość

występowania przerzutów do kości koreluje pozytywnie z ilością szpiku kostnego ze względu na dobre ukrwienie kości zawierających szpik, dlatego komórki nowotworowe najczęściej zajmują czerwony szpik szkieletu osiowego i proksymalnych końców kości długich, zeber, kręgosłupa. [13] Przerzuty do kości spotyka się przede wszystkim w kościach kręgosłupa (61,8%), kości udowej (10,4%), żebrach (9,5%), czaszce (8,8%), kościach miednicy (4,7%), mostku (2,1%) oraz w kości ramieniowej (1,3%). [9]

Rozsiew nowotworowy jest ukierunkowanym wieloetapowym procesem, zależnym od specyficznych właściwości komórki nowotworowej i jej histologicznej postaci, a także od czynników mikrośrodowiska kostnego. [14]

Proces przebudowy tkanki kostnej toczy się przez całe życie człowieka w miejscach aktywnej przebudowy (ang. *bone remodeling units*). W warunkach fizjologicznych w przebudowie tkanki kostnej uczestniczą osteoklasty, odpowiedzialne za procesy niszczenia i usuwania komórek, oraz osteoblasty pełniące funkcje w procesie odbudowy tkanki kostnej. Przebudowa tkanki kostnej regulowana jest poprzez stymulatory oraz inhibitory resorpcji kostnej oraz kościotworzenia, które oddziałują z zewnątrz na osteoblasty i osteoklasty. Dodatkowo istniejący system sprzężeń zwrotnych pozwala na wzajemną kontrolę czynności komórek zaangażowanych w przemiany kostne. [15] Osteoblasty aktywują czynniki stymulujące osteoklasty, a te z kolei po uruchomieniu osteolizy oddziałują hamująco na osteoblasty. W prawidłowych warunkach fizjologicznych procesy kościotworzenia i kościogubienia znajdują się w stanie wzajemnej równowagi. Równowaga ta może jednak zostać zachwiana pod wpływem różnych czynników egzo- lub endogennych. Obecność komórek nowotworowych w mikrośrodowisku kostnym zaburza naturalną równowagę między osteolizą i osteogenezą i inicjuje procesy destrukcji lub nadmiernej nadbudowy kości. Mechanizm destabilizacji panującej w tkance kostnej homeostazy polega głównie na stymulowaniu nadprodukcji czynników wzrostu (GF, *growth factors*), spośród których najlepiej poznane są: białko parathormonopodobne (PTHrP), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF), endotelina-1 (ET-1), ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (RANKL), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1). [12, 16]

W niektórych typach przerzutów punktem uchwytu dla GF są receptory stanowiące białka powierzchniowe osteoklastów. Ponadto PTHrP oraz interleukiny (IL-1, IL-6, IL-11) mogą oddziaływać na osteoklasty również na drodze pośredniej, a mianowicie poprzez oddziaływanie na osteoblasty (przyspieszanie dojrzewania prekursorów osteoblastów i zwiększanie aktywności osteolitycznej form dojrzałych) oraz komórki podścieliska szpiku. W ten sposób obecność przerzutów przyczynia się do wzmagania procesów sklerotyzacji i wzmacnia równoczesną tendencję do hiperkalcemii. Obecność przerzutów do kości może być także związana z nadmierną nadbudową tkanki kostnej, wówczas mówimy o przerzutach osteoblastycznych. Patogeneza przerzutów osteoblastycznych jest mniej poznana, istotną rolę w ich procesie przypisuje się endotelinie-1, czynnikowi, który odpowiada za stymulację proliferacji osteoblastów oraz promocję mineralizacji kości. Następstwem przerzutów osteoblastycznych jest najczęściej hiperkalcyfikacja, rzadko temu typowi przerzutów towarzyszy

hiperkalcemia. [12, 14, 17] Markerem wzmożonego obrotu kostnego jest poziom N-telopeptydu w moczu oraz alkaliczna fosfataza specyficzna dla kości, która odzwierciedla wzmożoną jej nadbudowę. U mężczyzn z RGK z przerzutami do kości obserwuje się podwyższony poziom wymienionych markerów. [18] U znacznej części pacjentów przerzuty mają charakter zarówno osteoblastyczny, jak również osteoklastyczny (typ mieszany). [12, 14, 17]

W toku prowadzonych na przestrzeni wielu lat prac badawczych udowodniono, że przerzuty komórkowe wywodzące się z różnych narządów różnią się istotnie charakterem indukowanych zmian i wpływem na aktywność osteoblastów oraz osteoklastów. Przykładowo przerzuty do kości wywodzące się z gruczołu piersiowego mają w dominującym stopniu charakter osteolityczny. Z kolei RGK jest typowym przykładem nowotworu, którego rozsiew do kości związany jest z przerzutami osteoblastycznymi. Poniżej w tabeli zamieszczono rodzaje nowotworów wraz z wariantami przerzutów, jakie im towarzyszą. [17]

Tabela 7.
Najczęstsze typy przerzutów do kości w zależności od ogniska pierwotnego [17]

Ognisko pierwotne	Typy przerzutów
Gruczoł piersiowy	Osteolityczne (65%), mieszane i osteoblastyczne (35%)
Płuco, nerki, przełyk, trzustka, wątroba, czerniak złośliwy	Osteolityczne (100%)
Gruczoł krokowy	Osteoblastyczne (75%), mieszane i osteolityczne (25%)
Żołądek	Osteoblastyczne/mieszane (bd%)
Jelitto grube	Osteolityczne/mieszane/osteoblastyczne (bd %)

Zarówno przerzuty, jak i związane z nimi powikłania wpływają niekorzystnie na rokowanie oraz znacząco obniżają jakość życia. Powodują odczuwanie nasilonych, utrudniających funkcjonowanie bólów oraz znacznie ograniczają sprawność chorych. Niewłaściwe leczenie lub nieleczenie tych przerzutów jest przyczyną cierpień chorych i naraża ich na dodatkowe powikłania, prowadzące do kalectwa lub zagrażające życiu. [12]

2.5.2. Rozpoznanie przerzutów do kości

Pojawienie się nawet charakterystycznych objawów sugerujących obecność przerzutów do kości nie jest wystarczające do postawienia ostatecznej diagnozy. W celu rozpoznania przerzutów nowotworowych w kościach wykonuje się szereg badań diagnostycznych:

- rentgen kości,
- scyntygrafia kości za pomocą ⁹⁹Technetu,
- tomografia komputerowa,
- magnetyczny rezonans jądrowy,
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET).

W ocenie dynamiki procesu przerzutowego wykorzystuje się także pomiar poziomu markerów obrotu kostnego, do których zalicza się: N-telopeptydy (NTX), pirydynolinę (Pyr) i deksopirydynolinę (DPyr) w moczu, parathormon (PTH), C-terminalny telopeptyd łańcucha α 1 kolagenu (CTX), frakcję kostną fosfatazy alkalicznej (bALP). [19]

2.5.3. Epidemiologia przerzutów do kości

Pomimo że w przebiegu guzów litych prawie wszystkich narządów mogą się pojawić przerzuty do kości, niektóre nowotwory mają szczególną predylekcję do układu kostnego. Zmiany kostne występują najczęściej u chorych na szpiczaka plazmocytowego (80–100% przypadków), raka gruczołu krokowego (70–75% przypadków), raka piersi (60–75% przypadków), raka tarczycy (50% przypadków), raka płuca (30–40% przypadków), czerniaka (15–40% przypadków) i raka nerki (20–25% przypadków). [12]

Dane literaturowe wskazują, że przerzuty do kości występują u niemal wszystkich pacjentów w naturalnym przebiegu choroby, u ok. 65–90% mężczyzn z zaawansowanym RGK stwierdza się zmiany kostne. [14, 20] Prawie 10% pacjentów żyje 5 – 10 lat po pierwszej diagnozie przerzutu kostnego. W przypadku raka gruczołu krokowego mediana przeżycia wynosi 2 – 3 lata. [14] W przypadku przerzutów nowotworowych do kości czas przeżycia chorych zależy od utkania histologicznego nowotworu, rodzaju leczenia, stopnia zaawansowania, stanu sprawności oraz wieku chorego. [21]

Epidemiologia przerzutów nowotworu do kości opisana została szerzej w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów, uwzględniającym wszystkich pacjentów z RGK leczonych w Danii w latach 1999–2007. Łącznie populację docelową stanowiło 23 087 pacjentów, a średni okres obserwacji wynosił 2,2 roku. W momencie rozpoznania nowotworu przerzuty do kości były obecne u 3% (n = 569) pacjentów, z których 43,6% (n = 248) doświadczyło powikłań kostnych w okresie obserwacji. Spośród pozostałych 22 404 pacjentów u 11,5% (n = 2 578) zdiagnozowano przerzuty w okresie obserwacji, w tym u 5,9% (n = 1 329) wystąpiły powikłania kostne, będące następstwem przerzutów. [22]

Dane z programu SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) wskazują, że w 2008 r. ogólna liczba mężczyzn z RGK w stadium przerzutowym w USA wyniosła 2019, z czego przerzuty odległe wystąpiły u 98,5% mężczyzn. W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki zapadalności dla lat 2006–2008 w podziale na grupy wiekowe oraz rasę. [23]

Tabela 8.
Roczna zapadalność na RGK w stadium przerzutowym [na 100 000 mężczyzn] – dane z rejestru SEER

Grupa wiekowa	Rasa biała	Rasa czarna
	Lata 2006-2008	Lata 2006-2008
40-49	1	2
50-54	3	10
55-59	6	25
60-64	11	49
65-69	18	62
70-74	27	77
75-79	41	54
80-84	61	138
≥85	100	163

Na podstawie rejestru o zachorowalności na nowotwory można szacować, że przy ok. 110 000 nowych przypadków nowotworów złośliwych rocznie i przy uwzględnieniu częstości przerzutów do kości w różnych nowotworach, przybliżona liczba nowych pacjentów z przerzutami w układzie kostnym w Polsce wynosi ok. 30 000 rocznie. [24]

2.5.4. Powikłania kostne

Powikłania, mające swe źródło w patologicznych procesach zachodzących w kościach, opisano zbiorczym terminem SRE (ang. *skeletal-related event*). Zmiany kostne mogą wiązać się bezpośrednio z obecnością w kościach komórek nowotworowych, jak również mogą występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach, lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. analogi gonadoliberyny u chorych na RGK czy antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi). Patomechanizm zdarzeń kostnych może być złożony, a w takim wypadku wyróżnić w nim należy:

- zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (ang. *cancer-induced bone disease*),
- stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (ang. *cancer treatment-induced bone loss*). [12]

W literaturze brak jest jednoznacznego stanowiska i wytycznych w zakresie definicji i składowych SRE. W większości przypadków w skład SRE wchodzi następujące zdarzenia:

- złamania patologiczne kręgow lub kości,
 - ucisk na rdzeń kręgowy,
 - konieczność leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.
- [12, 25]

Dodatkowo część protokołów badań w skład tego punktu końcowego zalicza także występowanie hiperkalcemii [26], w innych badaniach natomiast hiperkalcemie nie są brane pod uwagę a do definicji SRE zaliczana jest z kolei zmiana leczenia przeciwnowotworowego. [27, 28]

U pacjentów obserwuje się również występowanie bólu kostnego. [12, 25]

Łączna częstość zdarzeń kostnych w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego oraz przerzutami do kości wynosi 49%. Oszacowano, że średnia częstość występowania poszczególnych składowych SRE w przebiegu raka gruczołu krokowego wynosi dla:

- zdarzeń wymagających napromieniania kości – 33%,
- złamań patologicznych – 25%,
- hiperkalcemii – 25%,
- kompresji rdzenia kręgowego – 8%,
- zdarzeń wymagających zastosowania interwencji chirurgicznej – 4%. [12]

Zgodnie z danymi literaturowymi SRE znacząco pogarszają jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływają na przeżycie. [22]

Złamania patologiczne: w przebiegu raka gruczołu krokowego złamania patologiczne występują u 3% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości. Złamania następują samoistnie lub są skutkiem niewielkiego urazu. Mogą również nasilać ból i powodować ograniczenie sprawności chorego. Najczęściej złamaniom ulegają zebra, kręgi oraz bliższe nasady kości długich.

Ucisk rdzenia kręgowego jest bardzo ciężkim powikłaniem przerzutów nowotworów do kości. Ponad 50% przypadków ucisku rdzenia kręgowego występuje u pacjentów z rakiem piersi, płuc i gruczołu krokowego. Do powikłania tego może dojść w wyniku złamania patologicznego kręgu lub na skutek rozrostu przerzutu w kości kręgu, co prowadzi do uszkodzenia neurologicznego, następowego niedowładu i najczęściej nieodwracalnego paraliżu. Powikłanie to jest obecne u 5–10% pacjentów umierających z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Najczęstszym, występującym u ponad 95% chorych, objawem ucisku rdzenia kręgowego jest ból pleców. Często występuje też osłabienie siły kończyn. W momencie stwierdzenia powikłania tylko około 18% pacjentów jest w stanie samodzielnie chodzić. Pozostałe objawy to parestezje, zaburzenia czucia oraz drętwienie palców rąk i nóg. Mediana przeżycia pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego wynosi 2 – 3 miesiące. Po roku od diagnozy przeżywa 17%, natomiast po 18 mies. 10% chorych. [29]

Hiperkalcemia, czyli podwyższenie poziomu wapnia we krwi, jest jednym z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w przebiegu chorób nowotworowych. Powstaje w wyniku rozrostu przerzutu nowotworowego i związanego z tym nadmiernego uwalniania wapnia z kości. W ogólnej populacji chorych na nowotwory problem hiperkalcemii dotyka 5–10% chorych, także tych bez przerzutów do kości. [30] Hiperkalcemia może być bezobjawowa lub objawowa. Najczęściej obserwuje się zaburzenia pragnienia, oligurie, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, arytmie, nudności. [30, 31]

Ból: przerzuty do kości są najczęstszą przyczyną bólu nowotworowego i często wymagają podjęcia paliatywnej radioterapii. Nierzadko pierwszym objawem choroby są bóle związane z przerzutami do kości, często podawane przez pacjentów, jako bóle reumatyczne lędźwi, miednicy czy biodra. [3, 32] U pacjentów leczonych z powodu nowotworu z utrzymującym się długotrwałe bólem kości należy podejrzewać przerzuty do kości. [3, 32]

2.5.5. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w przypadku RGK staje się coraz bardziej złożone z powodu różnych możliwości terapeutycznych o podobnej skuteczności onkologicznej. Jest ono uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, jak również od wieku chorego. [6]

2.5.5.1. Postępowanie przeciwnowotworowe w RGK

W leczeniu RGK zastosowanie mają następujące metody:

- **aktywny nadzór** (ang. *active surveillance*) – strategia polegająca na dokładnej obserwacji oraz wprowadzeniu aktywnego leczenia przy stwierdzeniu określonych wartości progowych definiujących progresję choroby (np. podwojenie PSA w krótkim czasie oraz pogorszenie obrazu histopatologicznego w powtórnej biopsji),
- **leczenie radykalne** – ma zastosowanie w przypadku chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego jest nie krótszy niż 10 lat,
- **prostatektomia radykalna** – usunięcie całego gruczołu krokowego, pomiędzy cewką i pęcherzem moczowym, oraz resekcja pęcherzyków nasiennych wraz z odpowiednią ilością otaczających tkanek,
- **radioterapia radykalna** – metoda alternatywna w leczeniu radykalnym chorych na zlokalizowanego RGK w stosunku do prostatektomii, standardem jest podanie dawki 70 Gy,
- **leczenie skojarzone ablacji i radioterapii** – może poprawić miejscową kontrolę zmian nowotworowych i ewentualnych przerzutów,
- **leczenie hormonalne** – zasadnicza metoda postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej u chorych, u których nie można zastosować leczenia radykalnego lub leczenie to nie przyniosło korzyści terapeutycznych. Polega na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się raka od androgenów (rak androgenoniezależny), a w dalszej kolejności następuje uniezależnienie się od jakiegokolwiek leczenia hormonalnego (rak hormonooporny). Do metod leczenia hormonalnego należą:
 - kastracja chirurgiczna (orchidektomia) – obustronne wycięcie jąder,
 - antyandrogeny,

- o farmakologiczna supresja wydzielania jądrowych androgenów – leki z grupy agonistów gonadoliberyny (aLHRH); stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z antyandrogenem (maksymalna blokada androgenów),
- o estrogeny,
- o estramustyna – połączenie estrogeny i cytostatyka o działaniu alkilującym,
- **baczna obserwacja** (ang. *watchful waiting*) – leczenie odroczone lub ukierunkowane na objawy; ma charakter leczenia paliatywnego.

U pacjentów, u których stwierdza się opornego na kastrację RGK (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC) dalsze leczenie ma charakter paliatywny i powinno być ukierunkowane na poprawę jakości życia i zmniejszenie bólu.

2.5.5.2. Postępowanie u pacjentów z przerzutami do kości

Leczenie pacjentów z przerzutami nowotworowymi w układzie kostnym jest postępowaniem wielokierunkowym. U pacjentów tych stosuje się leczenie systemowe, obejmujące chemioterapię, hormonoterapię, immunoterapię, jak również leki z grupy bisfosfonianów, oraz leczenie miejscowe, do którego zalicza się napromienianie i leczenie operacyjne. [16, 21] Jednym z głównych celów terapii w momencie wystąpienia rozsiewu do kości jest, poza oczywistym postępowaniem przeciwnowotworowym z zastosowaniem chemio/hormonoterapii, zapobieganie poważnym, zagrażającym życiu pacjenta powikłaniom kostnym (patrz. Rozdz. 2.5.4), powstającym na skutek aktywności komórek nowotworowych obecnych w tkance kostnej, które rozregulowują homeostazę mikrośrodowiska kostnego poprzez indukcję zmian osteolitycznych i osteoblastycznych.

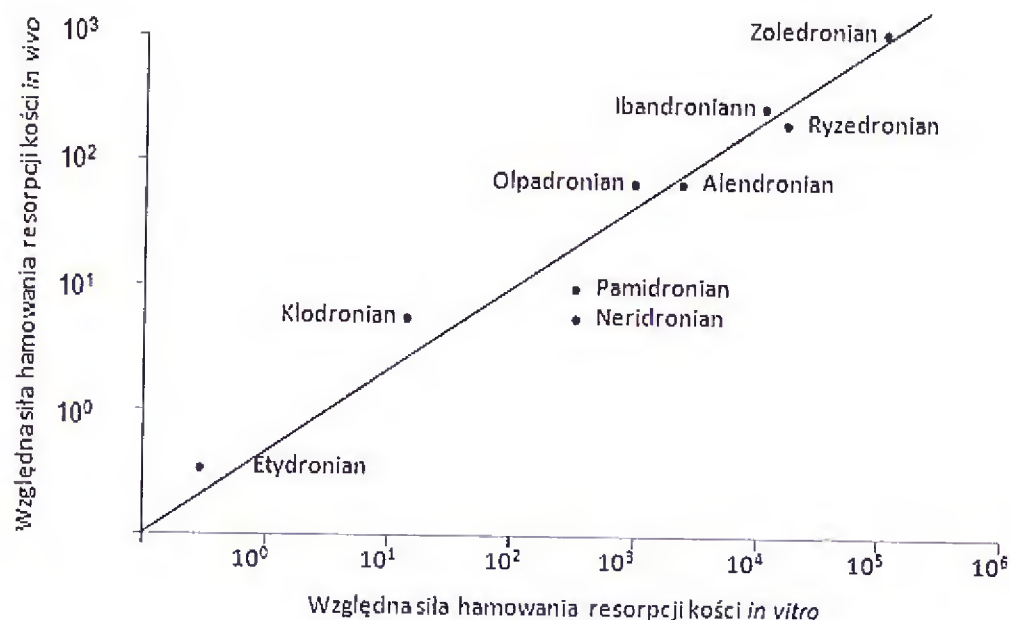
Pierwszymi lekami, jakie znalazły zastosowanie w terapii SRE były bisfosfoniany. Obecnie należą one do leków o ugruntowanej pozycji na rynku w zakresie postępowania terapeutycznego u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu z rozsiewem do kości. Profil ich działania został dobrze poznany na przestrzeni wielu lat zastosowania w praktyce klinicznej. Podaje się je w leczeniu hiperkalcemii nowotworowej oraz w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku szpiczaka, raka piersi, gruczołu krokowego, płuc, nerki oraz innych guzów litych. [33] Jedne z pierwszych wytycznych odnoszących się do stosowania tej właśnie grupy leków w terapii powikłań przerzutów do układu kostnego opublikowane zostały w latach 2000 i 2002 przez amerykańskie towarzystwo ds. onkologii (*American Society of Clinical Oncology*; ASCO), które zalecały podawanie bisfosfonianów w terapii SRE. [34, 35]

Bisfosfoniany znajdują zastosowanie nie tylko w leczeniu chorych z nowotworami, obecnie rekomendowane są jako podstawowa terapia również w postępowaniu przeciwosteoporozy. Niemniej mechanizm działania bisfosfonianów jest szczególnie przydatny w leczeniu chorych z rozsiewem nowotworu do kości. Cechuje je bowiem wysokie powinowactwo do tkanki kostnej, gdzie wbudowują się do kości w miejscach wzmożonej przebudowy kostnej. Sposób oddziaływania na tkankę kostną jest różny w zależności od rodzaju bisfosfonianu. Wyróżniamy 2 rodzaje związków:

1. **Zawierające azot** w cząsteczce: pamidronian, aledronian, zoledronian, ibadronian, risedronian. Zahamowanie prenylacji białek wiążących GTP, takich jak Ras, Rho i Rac, poprzez zahamowanie syntezy dwufosforanu farnezylu,
2. **Niezawierające azotu** w cząsteczce: klodronian, etydronian, tiludronian. *In vivo* podlegają metabolizacji przez osteoklasty do cytotoksycznych analogów ATP hamujących procesy oddychania tlenowego.

Działanie bisfosfonianów polegające na zahamowaniu prenylacji białek wiążących GTP powoduje zmiany w organizacji cytoszkieletu komórek, których kolejną implikacją jest uruchomienie mechanizmów inicjujących procesy apoptozy komórek osteolitycznych. Bisfosfoniany zmniejszają również liczbę osteoklastów poprzez hamowanie ich powstawania z komórek prekursorowych. [36] Poszczególne bisfosfoniany różnią się siłą, z jaką wpływają na czynności osteoklastów. Najsilniejszym inhibitorem osteoklastów jest kwas zoledronowy, a do najsłabszych należą kwas etydronowy, klodronowy oraz pamidronowy. [18] Badania *in vitro* wykazały, że kwas zoledronowy posiada o 1–10 tys. razy większą siłę działania przeciwresorpcyjnego niż kwas pamidronowy oraz 10 – 100 tys. razy większą niż kwas etydronowy. Siłę działania poszczególnych bisfosfonianów w zakresie hamowania procesu przeciwresorpcyjnego *in vitro* oraz *in vivo* przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 2.
Siła działania bisfosfonianów [37]



Mechanizm działania bisfosfonianów na układ kostny w przypadku przerzutów osteolitycznych jest dobrze poznany i udokumentowany. W ostatniej dekadzie szczególną uwagę poświęcano potencjalnemu oddziaływaniu tych leków również na komórki kościotwórcze. Badanie Reinholz 2000 [38] przeprowadzone *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych hFOB (ang. *human fetal osteoblastic*

cells) wskazało, że kwas zoledronowy oraz pamidronowy posiadają zdolność do hamowania proliferacji komórek osteoblastycznych. Oceniany w tym samym badaniu kwas etydronowy nie wykazywał podobnej aktywności, dopiero znaczne zwiększenie jego dawek przyczyniło się do inhibicji proliferacji osteoblastów. Tym samym Reinholz i wsp. wskazali, że kwasy zoledronowy oraz pamidronowy oddziałują w sposób bezpośredni na komórki kościotwórcze. [38] W 2003 r. Corey i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena wpływu kwasu zoledronowego na komórki raka gruczołu krokowego *in vitro*, jak również na rozwój przerzutów osteolitycznych i osteoblastycznych *in vivo* w modelu zwierzęcym. W eksperymencie wykorzystano dwie linie komórkowe: PC-3, w przypadku której powstają przerzuty osteolityczne, oraz LuCaP 23.1, która charakteryzuje się powstawaniem przerzutów osteoblastycznych. W badaniu tym wykazano, że kwas zoledronowy *in vitro* zmniejsza proliferację komórek nowotworowych oraz stymuluje ich apoptozę. Jednocześnie zauważono, że *in vivo* kwas zoledronowy hamuje rozwój przerzutów zarówno o charakterze osteolitycznym, jak i osteoblastycznym. [39] W świetle wyników badań przeprowadzanych na poziomie molekularnym i w modelach zwierzęcych, zdecydowano o podjęciu badań klinicznych oceniających skuteczność bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego oraz pamidronianu, w leczeniu pacjentów z RGK i przerzutami do kości. W badaniu Saad 2002, obejmującym 643 pacjentów udowodniono, że kwas zoledronowy skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań kostnych, wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE, oraz zmniejsza nasilenie bólu. [27] Randomizowane badanie kliniczne oceniające zastosowanie kwasu pamidronowego w redukcji wystąpienia powikłań kostnych i zmniejszenia bólu u pacjentów z RGK z przerzutami do kości przeprowadzone przez Small i wsp., wykazało, że skuteczność PAM nie różniła się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej otrzymującej placebo. [26] Wyniki raportowane na poziomie molekularnym znalazły zatem odzwierciedlenie w efektach klinicznych jedynie w przypadku kwasu zoledronowego. Mechanizm działania polegający na zatrzymaniu nadmiernej aktywności osteoblastycznej ma szczególne znaczenie w przypadku przerzutów z przewagą wariantu kościotwórczego (tak jak ma to miejsce w RGK) manifestującego się nadmierną nadbudową tkanki kostnej. Nie wpływa to jednocześnie na utratę aktywności bisfosfonianów w zakresie prewencji powikłań wynikających z obecności przerzutów o charakterze osteolitycznym. [15]

Bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy, podaje się w celu zmniejszenia powikłań kostnych, wydłużenia czasu do wystąpienia SRE oraz w zapobieganiu ich wystąpieniu. Prewencja powikłań kostnych w stadium krańcowo zaawansowanym RGK ma charakter terapii paliatywnej, łagodzącej przebieg choroby, i służy poprawie komfortu życia pacjenta, redukcji dolegliwości bólowych i zminimalizowania narażenia pacjenta na kolejne złamania, w tym poważne złamania kręgowo powodujące ucisk na rdzeń, oraz wymagające zabiegów chirurgicznych i/lub radioterapii. Bezpośrednim celem terapeutycznym przy stosowaniu bisfosfonianów nie jest osiągnięcie remisji zmian nowotworowych oraz wydłużenie przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby, a złagodzenie objawów i ryzyka powikłań wynikających z obecności przerzutów nowotworowych w układzie kostnym w zaawansowanym, rozsianym stadium choroby. [6]

2.5.6. Konsekwencje społeczne i zdrowotne wystąpienia SRE

W Polsce każdego roku diagnozuje się prawie 9 tys. nowych zachorowań na RGK. [7] Istotnym problemem występującym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem są przerzuty do układu kostnego. [40] Pojawiają się one u około 65–90% mężczyzn z zaawansowanym RGK. Konsekwencją obecności przerzutów nowotworowych w układzie kostnym są występujące niepożądane zdarzenia kostne określane terminem SRE, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta, a także znaczne obciążenie dla budżetu państwa. Podstawowym celem leczenia przerzutów nowotworowych do kości (patrz Rozdz. 2.5.4) jest zapobieganie występowaniu SRE, do których zalicza się złamania patologiczne kręgow i kości, ucisk na rdzeń kręgowy, konieczność leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu zmian kostnych. [14, 20]

Konsekwencją wystąpienia złamań patologicznych, tj. złamań kręgowych i pozakręgowych, jest konieczność leczenia chirurgicznego. Złamania kręgow często doprowadzają do kompresji rdzenia oraz różnie nasilonych i zlokalizowanych ubytków neurologicznych. W przypadku złamań patologicznych oraz niestabilności kręgosłupa stosuje się tzw. zaopatrzenie ortopedyczne, które obejmuje szeroki zakres zabiegów – od przygotowania gorsetu – do założenia implantów stabilizujących kości. Leczenie chirurgiczne stosuje się głównie w przypadku przerzutów do kości długich oraz ucisku na rdzeń kręgowy. Wystąpienie zdarzeń wymagających zastosowania interwencji chirurgicznej wiąże się z koniecznością hospitalizacji oraz wysokimi kosztami zabiegu, a w konsekwencji również rehabilitacji. [41] Kolejną implikacją złamań patologicznych jest utrudnienie w poruszaniu się lub unieruchomienie pacjenta, co z kolei może prowadzić do nawracających zakażeń układu moczowo-płciowego i górnych dróg oddechowych, dystrofii mięśni, powstania trudno gojących się odleżyn czy też wystąpienia stanów depresyjnych, co znacznie zwiększa koszty leczenia takiego pacjenta. Dodatkowo unieruchomienie pacjenta wiąże się z koniecznością sprawowania opieki nad chorym. [41]

Poważnym następstwem przerzutów do kości jest ból. W celu jego zmniejszenia stosuje się radioterapię paliatywną, która skutecznie zmniejsza ból u ok. 80–90% chorych z RGK z przerzutami do kości. [6] Radioterapia ma też na celu zahamowanie progresji choroby w układzie kostnym, co jest szczególnie istotne u pacjentów z przerzutami w obrębie kręgosłupa oraz u osób leczonych operacyjnie. [42] Zdarzenia wymagające napromieniania kości są najczęstszym typem niepożądanych zdarzeń kostnych w przebiegu RGK. [12] W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości stosuje się radioterapię ze źródeł zewnętrznych oraz leczenie izotopami promieniotwórczymi, takimi jak Stront-89 czy Samar-153. Ze względu na długotrwałe działanie najniższy koszt pojedynczej dawki oraz najlepsze efekty terapeutyczne wyrażone średnim przeżyciem, preferowanym radioizotopem w paliatywnym leczeniu przerzutów do kości w przebiegu RGK jest Stront-89. [17] Istotnym elementem opieki paliatywnej w przypadku wystąpienia SRE powodujących znaczny ból jest również leczenie środkami przeciwbólowymi o różnej intensywności działania. Standardem postępowania w leczeniu bólów nowotworowych jest stosowanie analgetyków według schematu opracowanego przez WHO. Zakłada on gradientowy algorytm stosowania leków w zależności od siły ich działania,

tj. podawanie silniejszych leków lub kojarzenie różnych leków przeciwbólowych z lekami nasilającymi ich efekt, dopiero gdy słabsze preparaty przestają być skuteczne. W pierwszej kolejności stosuje się analgetyki nieopiodowe (paracetamol, ibuprofen, diclofenac, naproksen, metamizol) w skojarzeniu lub nie z lekami uzupełniającymi (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykoidy). W przypadku braku skuteczności takiego leczenia pacjentom podaje się słabe opioidy (kodeina, tramadol) w połączeniu z lekami nieopiodowymi. Jeśli ból nie ustępuje lub się nasila, kolejnym krokiem jest stosowanie silnych opiodów (morfina, metadon, buprenorfina) oraz leków nasilających ich efekt. [43]

Niepożądanym zdarzeniem kostnym związanym z przerzutami do kości jest również hiperkalcemia, która na ogół jest bezobjawowa, natomiast przy licznych przerzutach wymaga leczenia w warunkach szpitalnych. W przypadku hiperkalcemii postępowanie obejmuje nawadnianie chorego oraz podawanie leków moczopędnych lub obniżających poziom wapnia. W przypadku ciężkiej hiperkalcemii niezbędne jest zastosowanie hemodializy bądź dializy otrzewnowej. [41]

2.6. Rokowanie

Przeżycie chorych z rakiem gruczołu krokowego zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18–36 mies. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają zwykle 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1–3 lata. [3]

Wśród mężczyzn z RGK roczne przeżycie obserwowane było u 87% chorych bez przerzutów kostnych, u 47,4% pacjentów z przerzutami kostnymi, u których nie wystąpiło SRE, oraz u 39,9% mężczyzn z przerzutami kostnymi i SRE. Jeszcze większe dysproporcje między tymi trzema grupami obserwowano w przypadku przeżycia 5-letniego. W pierwszej grupie 5-letnie przeżycie wystąpiło u 55,8% chorych, natomiast w grupie drugiej i trzeciej odpowiednio u 2,7% oraz 0,7% pacjentów. [22]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Zalecenia postępowania w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących i zalecanych schematów postępowania terapeutycznego w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK przeprowadzono przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych wydających publikacje o tematyce onkologicznej i urologicznej. Zidentyfikowano łącznie sześć dokumentów opisujących zalecenia postępowania w omawianym problemie zdrowotnym, w tym jedno zbierające rekomendacje polskich towarzystw onkologicznych, oraz cztery dokumenty o charakterze międzynarodowym. Odnalezione dokumenty opracowane zostały przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) oraz Polską Unię Onkologii (PUO) w 2011 r. [32]
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w 2012 r. [44]
- *European Association of Urology* (EAU) w 2012 r. [45]
- *European Society of Medical Oncology* (ESMO) w 2012 r. [46]
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w 2008 oraz w 2012 r. [47] [48]

W wytycznych przedstawiono zalecenia postępowania z zakresu diagnostyczno-terapeutycznego właściwe dla każdego etapu choroby. W stadium zaawansowanym, z zajęciem narządów przez przerzuty poza cytotoksycznym leczeniem paliatywnym i/lub radioterapią przerzutów, pacjenci otrzymują również terapię wspomagającą w prewencji i znoszeniu powikłań zaawansowanego RGK. W analizie wytycznych skupiono się na zaleceniach dotyczących **paliatywnego postępowania w prewencji powikłań kostnych w RGK z przerzutami do kości**.

3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Zgodnie z polskimi wytycznymi terapię paliatywną w zapobieganiu powikłaniom kostnym wdraża się u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami do kości, oraz z progresją biochemiczną (wzrost PSA). W grupie leków, których skuteczność w prewencji niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) została potwierdzona klinicznie, wytyczne wymieniają **kwas zoledronowy** oraz **denosumab** (w dawkach zgodnych ze wskazaniem). Oba leki powodują opóźnienie wystąpienia SRE, przy czym powołując się na dane kliniczne PTO/PUO można stwierdzić, że mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE jest dłuższa, jeżeli stosowaną terapię stanowi denosumab (21 mies. vs 17 mies.). Z drugiej strony wskazano, że w trakcie terapii denosumabem częściej dochodziło do wystąpienia hipokalcemii (13% vs 6%). W swoim stanowisku autorzy wytycznych obie opcje traktują równorzędnie, tzn. nie wskazują żadnej z nich jako opcji preferowanej. [32]

Wytyczne wskazują także, że w terapii zaawansowanego RGK możliwe jest również stosowanie **klodronianu**, przy czym powinno się ono ograniczać do leczenia hiperkalcemii, ponieważ nie wykazano wpływu kwasu klodronowego na redukcję SRE. [32]

Jednocześnie wskazano wyraźnie, że **podstawowym celem terapii paliatywnej w prewencji powikłań kostnych nie jest opóźnienie progresji choroby czy wydłużenie przeżycia całkowitego, a jedynie redukcja ryzyka SRE oraz dolegliwości bólowych z nimi związanych.** [32]

3.1.2. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Wytyczne NCCN z 2012 r.

Według wytycznych NCCN terapię w prewencji powikłań kostnych wdraża się u pacjentów z opornym na kastrację RKG, w przypadku wystąpienia przerzutów do kości. W grupie leków rekomendowanych w postępowaniu terapeutycznym wytyczne wymieniają **kwas zoledronowy** oraz **denosumab**. Jednocześnie wskazano, że wybór odpowiedniej terapii warunkowany jest czynnikami ekonomicznymi, logistycznymi i/lub wcześniejszą terapią kwasem zoledronowym. [44]

Zgodnie z wytycznymi NCCN celem terapeutycznym przy stosowaniu kwasu zoledronowego oraz denosumabu jest m. in. redukcja ryzyka złamań, ucisku rdzenia kręgowego oraz uniknięcie konieczności wdrożenia radioterapii i leczenia chirurgicznego zmienionych nowotworowo kości. Podobnie jak w polskim opracowaniu, również w wytycznych NCCN zwrócono uwagę na większy wpływ denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym jeśli chodzi o redukcję SRE, przy jednocześnie dwukrotnie większym ryzyku wystąpienia hipokalcemii. W trackie terapii denosumabem wytyczne wskazują na konieczność jednoczesnej suplementacji witaminą D oraz wapniem. Obu leków nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 mL/min. W obu przypadkach obserwowano incydenty nekrozy szczęki. Optymalna długość terapii kwasem zoledronowym oraz denosumabem, a także profil bezpieczeństwa denosumabu u pacjentów leczonych wcześniej kwasem zoledronowym nie są znane. [44]

Wytyczne EAU z 2012 r.

W dokumencie opracowanym przez EAU u pacjentów z zaawansowanym, opornym na kastrację RGK z przerzutami do kości, należy wdrożyć terapię, której celem jest redukcja bólu i poprawa jakości życia chorych, a także redukcja ryzyka złamań patologicznych, w tym powodujących ucisk rdzenia kręgowego oraz deformacje kostne. Wśród opcji terapeutycznych wskazanych przez EAU w zapobieganiu powikłaniom kostnym wymieniane są **bisfosfoniany** (przy czym ze względu na dostępne badania wskazuje się na kwas zoledronowy), a także **denosumab**. [45]

Wytyczne w wyborze terapii nie wskazują na opcję preferowaną pomiędzy kwasem zoledronowym a denosumabem. W obu przypadkach należy dokładnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka

z uwzględnieniem charakterystycznego dla obu preparatów ryzyka martwicy szczęki. Jednocześnie w przypadku nasilenia bólu wytyczne dopuszczają wdrożenie dodatkowych terapii wspomagających, takich jak: radioterapia, podania analgetyków czy radionukleotydów. W momencie wystąpienia złamań prowadzących do ucisku rdzenia kręgowego konieczne jest przeprowadzenie operacji, a gdy leczenie chirurgiczne jest niemożliwe, należy rozpocząć terapię sterydami w kombinacji z radioterapią. [45]

Wytyczne ESMO z 2010 r.

Zgodnie z wytycznymi ESMO podstawowym celem terapeutycznym w prewencji powikłań kostnych w przypadku nowotworów dających przerzuty do układu kostnego jest redukcja częstości i ryzyka niepożądanych zdarzeń kostnych, a także opóźnienie ich wystąpienia. Leczenie ukierunkowane jest zatem na poprawę i/lub zachowanie sprawności ruchowej pacjentów, a także poprawę jakości ich życia poprzez wpływ na redukcję bólu kostnego.

Wytyczne opracowane zostały w 2010 r. W tym czasie na rynku w terapii powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanymi, dającymi przerzuty do kości nowotworami, dostępne były wyłącznie **bisfosfoniany**, stąd w dokumencie nie odniesiono się do stosowania denosumabu w prewencji SRE. W grupie bisfosfonianów stosowanych w chorobach nowotworowych przy powikłaniach kostnych ESMO wymienia kwasy: zoledronowy, pamidronowy, klodronowy, ibandronowy oraz etydronowy. Wytyczne wskazują również, że skuteczność kwasu ibandronowego nie była oceniana w ramach badań z randomizacją. W przypadku pozostałych leków dostępne dane wskazują, że jedyną opcją o skuteczności potwierdzającej korzystny wpływ na redukcję SRE oraz znoszenie bólu kostnego jest kwas zoledronowy. Zarazem panel ekspertów powołanych przez ESMO stwierdza, że z uwagi na doniesienia dowodzące większych korzyści ze stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów nieodczuwających bólu, nie zaleca się odkładania w czasie wdrażania terapii do momentu wystąpienia pierwszych symptomów bólowych. [46]

Wytyczne NICE z 2008 r. oraz 2012 r.

Zalecenia postępowania w prewencji powikłań kostnych zebrane zostały w dwóch dokumentach opracowanych w NICE w latach 2008 oraz 2012. Pierwszy z nich przedstawia ogólne standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w RGK, drugi natomiast to ocena efektywności klinicznej i kosztowej denosumabu w omawianym wskazaniu (*Single Technology Appraisal*).

Zgodnie z wytycznymi z 2008 r., **bisfosfoniany** nie są rekomendowane w prewencji oraz redukcji powikłań przerzutów do kości w RGK, natomiast ich zastosowanie można rozważyć przy redukcji nasilenia bólu, gdy inne opcje terapii paliatywnej zawiodły. Wytyczne podają ogólne zalecenia dla grupy leków, nie wyszczególniają rekomendacji dla pojedynczych preparatów. Według NICE droga podania (doustna, dożylna) powinna zostać dostosowana do oczekiwań chorego, tolerancji terapii oraz kosztów z nią związanych. [47] W dokumencie z 2012 r. również **denosumab** uzyskał negatywną rekomendację agencji, która nie zaleca jego stosowania w prewencji SRE u pacjentów z RGK i przerzutami do kości. [48]

3.1.3. Podsumowanie

1. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, publikowanymi w Polsce (PTO/PUO 2011) oraz na świecie, (NCCN 2012, EAU 2012) do opcji rekomendowanych w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości zaliczane są: kwas zoledronowy oraz denosumab.
2. Wytyczne wskazują, że terapię należy wdrożyć u pacjentów z hormonoopornym nowotworem.
3. Wytyczne nie wyodrębniają opcji preferowanej spośród obu leków (denosumab, kwas zoledronowy) wskazując, że wybór właściwej terapii uzależniony jest od preferencji pacjenta i czynników ekonomicznych.
4. W starszych dokumentach (ESMO 2010) zalecenia postępowania uwzględniają również inne bisfosfoniany (m.in. kwas kłodronowy, pamidronowy, ibandronowy, etydronowy), przy czym wskazuje się tam na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność tych terapii w SRE.
5. Wytyczne NICE 2008/2012 jako jedyne nie rekomendują stosowania bisfosfonianów (bez wyszczególnienia preparatów) oraz denosumabu w prewencji SRE u pacjentów z RGK. Dopuszczają natomiast stosowanie bisfosfonianów w paliatywnym leczeniu bólu po nieskuteczności konwencjonalnych opcji terapeutycznych (radioterapia paliatywna, analgetyki).

3.2. Finansowanie terapii w prewencji powikłań kostnych w raku gruczołu krokowego

3.2.1. Aktualne terapie dostępne i refundowane w Polsce

Aktualnie w Polsce pacjenci z RGK z przerzutami do kości posiadają nieodpłatny dostęp jedynie do kwasu kłodronowego w podaniu doustnym (preparaty Bonafos oraz Sindronat), a także kwasu pamidronowego w podaniu dożylnym (preparaty Pamidronat medac, Pamifos, Pamitor). Forma dożylna kwasu kłodronowego nie jest objęta finansowaniem ze środków publicznych. Dokładne wskazanie refundacyjne, powyżej opisanych preparatów znajdujących się w wykazie, dotyczy terapii przerzutów osteolitycznych w chorobach nowotworowych.

Kwas zoledronowy, denosumab oraz inne bisfosfoniany dostępne w Polsce (kwas ibandronowy¹) nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.

Koszty miesięcznej terapii są najniższe przy stosowaniu aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych (doustny kwas kłodronowy oraz kwas pamidronowy). Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) miesięczny koszt terapii tymi lekami nie przekracza 500 zł (Tabela 9). Najdroższą opcję terapeutyczną stanowi obecnie denosumab (Xgeva[®]). Cena leku pokrywana w 100% przez

¹ Kwas etydronowy nie jest dostępny w Polsce

pacjenta plasuje się na poziomie ok. 2 tys. zł. Dla porównania koszty terapii kwasem zoledronowym (Zomikos) są ponad dwukrotnie niższe, i wynoszą 800 zł (Tabela 9).

Tabela 9.
Preparaty refundowane ze środków publicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym

Lek	Nazwa handlowa (Producent)	Refundacja	Opakowanie ^a	Dawkowanie	Koszt mies. terapii [zł] ^b	
					Pacjent	NFZ
ZOL	Zomikos (Vipham)	NIE	4 mg x 1 fiol.	4 mg <i>i.v.</i> co 3–4 tyg.	1 165,99 ^d zł	0,00 zł
KLO	Bonefos (Bayer Schering)	TAK	0,4 g x 100 kaps.	1,6 g p.o. / dobę	6,42 zł	362,34 zł
		NIE	300 mg x 5 amp.	300 mg <i>i.v.</i> / dobę	x ^c	x ^c
	Sindronat (Actavis Group)	TAK	0,4 g x 120 kaps.	1,6 g p.o. / dobę	6,42 zł	362,34 zł
PAM	Pamidronat medac (Medac GmbH)	TAK	3 mg/ml x 1 fiolka 30 ml		3,97 zł	556,40 zł
	Pamifos (Vipham)	TAK	3 mg/ml x 1 fiolka 30 ml	90 mg <i>i.v.</i> co 3–4 tyg.	3,97 zł	556,40 zł
	Pamitor (Pliva-Lachema)	TAK	90 mg x 1 fiolka 10 ml		3,97 zł	556,40 zł
DNB	Xgeva (Amgen)	NIE	120mg/1,7ml x 1	120 mg s.c.1x na 4 tyg.	1 683,78 zł	0,00 zł
IBA	Osagrand (Zentiva)	NIE	1 mg/ml 1 amp. 3 ml	6 mg <i>i.v.</i> co 3–4 tyg.	803,87 zł	0,00 zł

Koszty leków refundowanych obliczono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 26 października, koszty leków nierefundowanych ustalano na podstawie cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej oraz hurtowni Prosper.

a) Koszty dla największego dostępnego opakowania,

b) Koszty przybliżone,

c) Stosowany wyłącznie w leczeniu zamkniętym, brak danych dot. ceny,

d) Przy marży hurtowej 5%.

3.2.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych leków wpływających na metabolizm kostny w przerzutach nowotworowych do kości. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (NHS Scotland), Australii (PBAC) oraz Kanadzie (CADTH) i Francji (HAS).

Kwas zoledronowy, w postaci preparatu oryginalnego Zometa, uzyskał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM w podgrupie pacjentów z RGK opornym na kastrację i z przerzutami do kości. Równocześnie Rada Konsultacyjna AOTM określiła, iż warunkiem finansowania leku jest znaczne zmniejszenie ceny leku. [1] Preparat Zometa otrzymał również pozytywną rekomendację australijskiej oraz francuskiej agencji, nie jest natomiast rekomendowany przez brytyjskie agencje HTA (NICE, NHS Scotland). Pozostałe agencje nie wyraziły swojego stanowiska w sprawie finansowania tego leku ze środków publicznych.

Denosumab (preparat Xgeva[®]) uzyskał negatywną rekomendację w AOTM, a także w NICE i NHS Scotland, jest natomiast rekomendowany przez agencję australijską i kanadyjską. Dla pozostałych leków, tj. kwasu klodronowego oraz kwasu pamidronowego nie odnaleziono rekomendacji

dotyczących finansowania tych opcji ze środków publicznych (Tabela 10). Szczegółowe rekomendacje zebrano w Tabeli 11. oraz Tabela 12.

Tabela 10.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących leków wpływających na metabolizm kostny

Lek	Rekomendacje dotyczące finansowania leków wpływających na metabolizm kostny					
	AOTM	NICE	NHS Scotland	PBAC	CADTH	HAS
Kwas zoledronowy	R [49]	NR [47]	NR [50]	R [51]	x*	R [52]
Kwas pamidronowy	x	NR [47]	x	x	x	BR
Kwas kłodronowy	x	NR [47]	x	x	x	BR
Denosumab	NR [53]	NR [48]	NR [54]	R [55]	R [56]	BR

R – rekomendowany, NR – nierekomendowany, x – brak rekomendacji;

* – Agencja nie wydała rekomendacji, przy czym lek objęty finansowaniem ze środków publicznych.

Tabela 11.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania kwasu zoledronowego w RGK

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
Kwas zoledronowy		
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje leczenie pacjentów z RGK z przerzutami do kości przy wykorzystaniu kwasu zoledronowego i umieszczenie go w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Finansowanie ze środków publicznych należy ograniczyć do subpopulacji pacjentów z hormonooopornym RGK. Niezbędne są dalsze negocjacje i finansowanie leku powinno mieć miejsce w przypadku dalszego obniżenia ceny leku. [49, 57]
NICE	Negatywna	Nie rekomenduje stosowania bisfosfonianów w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK. Brak rekomendacji ukierunkowanej specyficznie na kwas zoledronowy.
NHS Scotland	Negatywna	Nie rekomenduje stosowania kwasu zoledronowego w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadkach RGK z przerzutami do kości z powodu niewiele większej skuteczności w porównaniu z placebo, oraz niewystarczającej analizy kosztów przedstawionej przez producenta, by uznać stosowanie kwasu zoledronowego za bardziej opłacalne od standardowej terapii tego schorzenia. [50]
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje podawanie kwasu zoledronowego w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przebiegu RGK oraz raka piersi, szpiczaka mnogiego i w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego w postaci roztworu (4 mg / 100 mL) gotowego do dożylnego użycia. [58]
CADTH	x	x
HAS	Pozytywna	Rekomenduje podawanie kwasu zoledronowego w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku RGK oraz w leczeniu hiperkalcemii, na podstawie umiarkowanej skuteczności działania i skutków negatywnych, podobnie jest w przypadku innych leków należących do bisfosfonianów. [52]

Tabela 12.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania denosumabu w RGK

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
Denosumab		
AOTM	Negatywna	Nie rekomenduje leku Xgeva (denosumab) w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku RGK z przerzutami do kości, ponieważ nie przedstawiono jednoznacznego potwierdzenia efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z leczeniem objawowym w przedmiotowym wskazaniu. [59]

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
NICE	Negatywna	Nie rekomenduje leku Xgeva (denosumab) w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku przerzutów do kości z powodu RGK z uwagi na brak efektywności kosztowej. [48]
NHS Scotland	Negatywna	Nie rekomenduje leku Xgeva (denosumab) w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku RGK z przerzutami do kości do czasu ukazania się raportu NICE w sprawie jego skuteczności. Podmiot odpowiedzialny nie złożył ponadto wniosku refundacyjnego w ocenianym wskazaniu. [54]
PBAC	Pozytywny	Rekomenduje stosowanie leku Xgeva (denosumab) w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku przerzutów do kości z powodu RGK lub raka piersi w postaci dożylnej. Denosumab cechuje się lepszą efektywnością kosztową w porównaniu z kwasem zoledronowym przy porównywalnej skuteczności klinicznej. [55]
CADTH (CDEC)	Pozytywna	Rekomenduje stosowanie Xgeva (denosumab) w celu zmniejszenia powikłań kostnych u pacjentów z opornym na kastrację RGK, z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami kostnymi i w dobrym stanie ogólnym (skala sprawności ECOG 0, 1 lub 2). [56]
HAS	x	x

3.3. Wskazanie potrzeb refundacyjnych dla nowych terapii

Metastaza zmian nowotworowych do układu kostnego jest zjawiskiem obserwowanym niezwykle często w progresji niektórych typów raka zaawansowanego. Najczęściej przerzuty w układzie kostnym dotyczą nowotworów piersi oraz gruczołu krokowego (stwierdzone w 65–75% pacjentów z tymi typami nowotworów). [46] Przerzuty do kości związane są z indukcją zaburzeń metabolizmu kostnego polegających głównie na upośledzeniu funkcji komórek kościotwórczych bądź kościogubnych, i tym samym zatraceniu równowagi osteogennej. W jej konsekwencji dochodzi do nagłego i znacznego wzrostu ryzyka powikłań kostnych. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów onkologicznych powołanych w 2010 r. przez ESMO do zaopiniowania zasadności stosowania bisfosfonianów w prewencji komplikacji kostnych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, potrzeba zapewnienia takim chorym terapii spowalniających resorpcję kości jest znaczna. Zapobieganie powikłaniom ze strony układu kostnego, z uwzględnieniem złamań, kompresji kręgow i ucisku na rdzeń kręgowy, ma charakter paliatywny i pozwala zachować sprawność ruchową, złagodzić odczuwanie bólu, a tym samym przyczynia się do istotnej dla chorego poprawy jakości życia. [46]

W Polsce każdego roku diagnozuje się blisko 9 tys. nowych zachorowań na RGK, jednocześnie roczna liczba zgonów przekracza 4 tys. [7] W terminalnym stadium, blisko 90% chorych doświadcza przerzutów do układu kostnego. [60] Terapia nowotworów złośliwych z zajęciem kości od wielu lat opiera się na stosowaniu bisfosfonianów. Niemniej w przypadku RGK jedynym bisfosfonianem wskazywanym przez wytyczne jako terapia skuteczna w prewencji SRE jest kwas zoledronowy. [32, 45, 46] Z kolei w Polsce pacjenci w ramach nieodpłatnego dostępu do terapii, mogą otrzymać wyłącznie kwas klodronowy lub kwas pamidronowy, leki których skuteczność w łagodzeniu powikłań kostnych, w tym również dotkliwego bólu pourazowego, jest wątpliwa. [32, 46] W opinii polskich ekspertów klinicznych powołanych przez AOTM finansowanie ze środków publicznych innych niż kwas zoledronowy bisfosfonianów nie ma uzasadnienia merytorycznego i naraża płatnika publicznego

na bezpodstawne wydatki. Jednocześnie wskazano, że właściwa prewencja powikłań kostnych umożliwi niejednokrotnie zachowanie samodzielności ruchowej i pozwala dodatkowo uniknąć sporych wydatków wynikających z konieczności zapewnienia chorym stałej opieki, leczenia odleżyn i podawania leków przeciwbólowych. Eksperti oraz Prezes NFZ argumentują za bezwzględną koniecznością finansowania kwasu zoledronowego w Polsce u pacjentów z RGK z zajęciem kości, z zawężeniem do pacjentów hormonoopornych. [60]

Wszystkie wskazane powyżej argumenty prowadzą do jednoznacznej konkluzji o potrzebie zapewnienia pacjentom w zaawansowanym stadium RGK z zajęciem kości, dostępu do terapii, która stanowi standard terapeutyczny w onkologii klinicznej na całym świecie. Potrzeba wprowadzenia na rynek refundacyjny skutecznej terapii paliatywnej jest znaczna i pozwoli zaspokoić do tej pory niezaspokojone potrzeby terapeutyczne (*unmet medical needs*).

3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów dla kwasu zoledronowego w przedmiotowym wskazaniu dokonano w oparciu o wytyczne AOTM oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla raportów HTA. [1, 2] Zgodnie z tymi dokumentami wybór komparatora powinien w pierwszej kolejności uwzględniać technologie, które w praktyce mogą zostać zastąpione przez wprowadzenie na listę refundacyjną nowej alternatywy terapeutycznej. Selekcja opcji, z którymi należy porównać wnioskowaną technologię, musi spełniać warunek „dostosowania” do realiów praktyki klinicznej w Polsce.

Standardy postępowania terapeutycznego opracowane w Polsce i na świecie w grupie leków wskazanych w prewencji powikłań kostnych wymieniają zgodnie dwa preparaty: kwas zoledronowy oraz denosumab, część z nich wskazywała również na inne niż kwas zoledronowy bisfosfoniany, jednakże w ich opisie podkreślano, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają potwierdzić ich skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK i przerzutami do kości. Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są wyłącznie **doustny kłodronian oraz dożylny pamidronian**, a zatem są to opcje, które w chwili obecnej odpowiadają warunkom polskim i przy założeniu pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla kwasu zoledronowego, mogą w praktyce klinicznej zostać zastąpione przez ocenianą technologię. Oba leki stanowią zatem komparatory dla kwasu zoledronowego.

Denosumab nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, uzyskał również negatywną rekomendację prezesa AOTM. Jednak obok kwasu zoledronowego jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności. Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM wybór komparatora powinien również uwzględniać terapię o potwierdzonej w danym wskazaniu skuteczności, a z uwagi na brak takich terapii w grupie aktualnie refundowanych terapii zasadnym wydaje się uwzględnienie denosumabu jako komparatora dla kwasu zoledronowego.

Poza wykazem leków refundowanych znajdują się również kwas kłodronowy w podaniu dożylnym oraz kwas ibandronowy, które nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, ponadto wytyczne zgodnie wskazują, że są to opcje nieskuteczne w przedmiotowym wskazaniu, w związku z tym nie stanowią komparatora dla kwasu zoledronowego.

Z uwagi na wysokie koszty leczenia denosumabem należy przyjąć, że w grupie pacjentów niekwalifikujących się do lub nietolerujących terapii refundowanymi bisfosfonianami, znajdują się chorzy, którzy nie będą otrzymywali żadnej aktywnej terapii w prewencji SRE. Z tego względu w ramach analiz HTA jako komparator dla kwasu zoledronowego wskazane zostało również **najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, best supportive care)**.

Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu wyboru komparatorów zamieszczono poniżej.

Tabela 13.
Podsumowanie wyboru komparatora dla kwasu zoledronowego w ramach analiz HTA

Lek	Refundacja	Rekomendacja AOTM	Skuteczność w prewencji SRE ^a	Komparator	
KLO	Doustny	TAK	BRAK	NIE	TAK
	Dożylny	NIE	BRAK	NIE	NIE
PAM	TAK	BRAK	NIE	TAK	
DNB	NIE	NEGATYWNA	TAK	TAK	
IBA	NIE	BRAK	NIE	NIE	

a) Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej.

3.5. Problem decyzyjny – schemat PICO

3.5.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla kwasu zoledronowego (Zomikos®) stanowią pacjenci z hormonoopornym zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

3.5.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest kwas zoledronowy (ZOL) podawany dożylnie w dawce zgodnej z ChPL (Rozdz. 4.1).

3.5.3. Komparatory

Komparatorami dla kwasu zoledronowego w ramach analiz HTA będą:

- denosumab w podaniu podskórnym (DNB) w dawce zgodnej z ChPL,
- kwas pamidronowy w podaniu dożylnym (PAM) w dawce zgodnej z ChPL,

- kwas kłodronowy w podaniu doustnym (KLO) w dawce zgodnej z ChPL,
- placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC).

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.4.

3.5.4. Punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w momencie wystąpienia przerzutów do kości u pacjentów z hormonoopornym RGK konieczne jest zapewnienie najlepszej możliwej terapii paliatywnej. Podstawowym celem terapeutycznym jest zapobieganie powikłaniom kostnym będących następstwem aktywności komórek nowotworowych, które – zwiększając stężenie czynników wzrostu w tkance kostnej – zaburzają równowagę pomiędzy procesami kościotworzenia i resorpcji kości. Do powikłań kostnych zaliczane są tzw. niepożądane zdarzenia kostne (SRE), w skład których wchodzi hipokalcemia oraz złamania: patologiczne, wymagające interwencji chirurgicznej lub radioterapii oraz powodujące ucisk na rdzeń kręgowy. **Z tego względu SRE stanowią podstawowy punkt końcowy w ramach analizy klinicznej.** Istotnym aspektem terapii paliatywnej w przerzutach jest również poprawa jakości życia pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem redukcji bólu kostnego.

Terapia paliatywna w przerzutach do kości nie jest natomiast ukierunkowana na redukcję zmian nowotworowych, wydłużenie przeżycia całkowitego czy zahamowanie progresji choroby. Niemniej są to parametry standardowo oceniane w przebiegu choroby nowotworowej i z tego względu zostaną również uwzględnione w analizie efektywności klinicznej.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będzie ryzyko wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym również zdarzeń ciężkich oraz związanych z leczeniem. Ponadto uwzględnione zostaną szczegółowe działania niepożądane raportowane w trakcie badania.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej ocenie poddane zostaną następujące parametry:

1. Powikłania kostne (SRE);
2. Jakość życia wg dowolnej skali, odnosząca się do domen związanych z:
 - a. bólem,
 - b. ogólnym funkcjonowaniem pacjenta (domeny globalne i szczegółowe kategorie);
3. Przebieg choroby nowotworowej
 - a. Przeżycie całkowite (mediana OS, odsetek zgonów),
 - b. Progresja (czas do progresji, odsetek pacjentów z progresją),
 - c. Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, choroba stabilna);
4. Bezpieczeństwo
 - a. AEs: ogółem, ciężkie, związane z leczeniem,
 - b. Parametry hematologiczne/biochemiczne,
 - c. Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

4.1. Kwas zoledronowy

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kwas zoledronowy (ATC: M05BA08).

Mechanizm działania: kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. 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:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe; [61]
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne. [61]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne kwasu zoledronowego (preparat Zomikos) obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, czy hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości, oraz leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową. [61]

Dawkowanie i sposób podania: kwas zoledronowy należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 min. W zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości zalecana dawka wynosi 4 mg co 3 – 4 tyg. Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę. Zalecana jednorazowa dawka w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami $\geq 12,0$ mg/dl lub $\geq 3,0$ mmol/l) to 4 mg kwasu zoledronowego. Jeśli u pacjentów z przerzutami do kości (rozsiewem nowotworu do kości) występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zaleca się zmniejszenie dawki leku. Nie zaleca się podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. [61]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną, inne bisfosfoniany lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią. [61]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 14). [61]

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego może wystąpić reakcja ostrej fazy, którą określa się również terminem „objawów grypopodobnych” lub „objawów po podaniu dawki”. Reakcje ostrej fazy manifestują się bólem kości, gorączką, uczuciem zmęczenia, bólem stawów mięśni oraz dreszczami. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni. [61]

Tabela 14.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Hipofosfalemia
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niedokrwistość, ból głowy, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenia czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie), zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często ($1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Trombocytopenia, leukopenia, reakcja nadwrażliwości, niepokój, zaburzenia snu, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, przeczulica, drżenie, senność, niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu, nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową, duszność, 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 gładkich, 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
Rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Pancytopenia, obrzęk naczynioruchowy, splątanie, bradykardia, hiperkaliemia, hipernatremia
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej kwas zoledronowy (Zometa) uzyskał 20 marca 2001 r. [62] Preparat Zomikos został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w lipcu 2012 r. [63]

Status refundacyjny: kwas zoledronowy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości. [64]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: na terytorium Polski dostępny jest zarówno preparat oryginalny kwasu zoledronowego (Zometa), jak i produkty generyczne. Wszystkie produkty zestawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce [65, 66]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Zoledronic Acid Actavis	Dożylnie	Nier refundowany	Actavis Group PTC EHF
Zoledronic Acid Teva	Dożylnie	Nier refundowany	Teva Pharma B.V.
Zometa*	Dożylnie	Nier refundowany	Novartis Europharm Limited
Zomikos	Dożylnie	Nier refundowany	Vipharm SA

* – Dostępny jest również preparat Aclasta (Novartis), wskazany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i choroby Pageta.

4.2. Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (kod: ATC: M05BX04). [67]

Mechanizm działania: denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2 skierowane przeciw RANKL (białko konieczne do tworzenia, przeżycia i funkcjonowania osteoklastów odpowiedzialnych za resorpcję kości). RANKL wywołuje nasiloną aktywność osteoklastów prowadzącą do niszczenia kości w szpiczaku mnogim oraz chorobach nowotworowych z przerzutami do kości. IgG2 charakteryzuje się dużym powinowactwem i swoistością do RANKL, dzięki czemu zapobiega interakcji RANKL/RANK. Brak tego typu interakcji hamuje powstawanie i funkcjonowanie osteoklastów, doprowadzając do zmniejszenia resorpcji kości i ich niszczenia wywołanego chorobą nowotworową. [67]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne dla leku Xgeva (denosumab) obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność przeprowadzania zabiegów chirurgicznych) w przypadku dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych. [67]

Dawkowanie i sposób podania: zalecana dawka leku wynosi 120 mg podawana raz na 4 tyg. w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego w udo, brzuch lub ramię. W przypadku pacjentów, u których nie występuje hiperkalcemia konieczna jest suplementacja przynajmniej 500 mg wapnia i 400 j.m witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku w przypadku: pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Nie zaleca się stosowania leku w przypadku dzieci (< 18 lat). W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu. [67]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań stosowania leku należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą oraz ciężka, nieleczona hipokalcemia. [67]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 16). [67]

Tabela 16.
Najczęściej występujące działania niepożądane denosumabu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥ 1/10)	Duszność, biegunka
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Hipokalcemia, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki
Niezbyt często (≥ 1/1000 do 1/100)	Zapalenia tkanki łącznej, nadwrażliwość

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu denosumab (Xgeva) uzyskał 13 lipca 2011 r. [67]

Status refundacyjny: denosumab (preparat Xgeva) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości. [64]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: Amgen Europe B.V. [65]

Tabela 17.
Preparaty denosumabu dostępne w Polsce [65, 67]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Xgeva	podskórne	Nier refundowany	Amgen Europe B.V.

4.3. Kwas kłodronowy

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniary, kwas kłodronowy (ATC: M05BA02).

Mechanizm działania: główny mechanizm działania kwasu kłodronowego polega na hamowaniu resorpcji kości poprzez wpływ na osteoklasty. Kwas kłodronowy hamuje resorpcję kości o różnej etiologii. W dawkach farmakologicznych kwas kłodronowy zapobiega zmniejszeniu wytrzymałości kości. Stwierdzono, iż kwas kłodronowy hamuje resorpcję kostną niezależnie od dawki, bez niekorzystnego wpływu na mineralizację oraz inne parametry jakościowe przemiany kostnej. Hamuje również resorpcję kości w doświadczalnych przypadkach osteodystrofii nerkowej. Działanie hamujące resorpcję kości u człowieka zostało potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi oraz biochemicznymi. Jednakże dokładny jego mechanizm nie został dotychczas całkowicie poznany. Kłodronian zmniejsza aktywność osteoklastów, obniża stężenie wapnia we krwi oraz wydalanie wapnia i hydroksyproliny w moczu. [68, 69]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne kwasu kłodronowego obejmuje hiperkalcemię w przebiegu nowotworów oraz osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową. [68, 69]

Dawkowanie i sposób podania: kwas kłodronowy podawany jest doustnie lub dożylnie. W przypadku roztworu do infuzji, kwas kłodronowy podaje się we wlewie dożylnym w dawce 300 mg

na dobę. [70] Doustnie jednorazową dawkę dobową lub pierwszą dawkę należy przyjmować rano na czczo, popijając wodą. Nie należy jeść, pić ani przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego. W leczeniu osteolizy w przebiegu nowotworów dawkowanie ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności można ją zwiększyć, ale nie należy stosować dawki większej niż 3200 mg/dobę. Początkowa zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii w chorobie nowotworowej ustalana jest indywidualnie w zakresie 2400-3200 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć; po osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia dawkę należy zmniejszyć do 1600 mg/dobę. U pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest zmniejszenie dawkowania; nie zaleca się stosowania długotrwale dawki większej niż 1600 mg/dobę. [68, 69]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na kłodronian disodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne podawanie innych bisfosfonianów, ciężka niewydolność nerek (klirens poniżej 10 ml/min), ciąża i karmienie piersią. [68, 69]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 18). [68, 69]

Tabela 18.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu kłodronowego

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Hipokalcemia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwykle w zakresie wartości prawidłowych)
Rzadko (≥ 1/1000 do 1/100)	Objawowa hipokalcemia, zwiększone stężenie hormonu przytarczyc w krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi, zwiększone stężenie fosfatasy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby, reakcja nadwrażliwości (reakcja skórna)

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w procedurze lokalnej kwas kłodronowy (Bonefos) uzyskał 30 września 1992 r. [66, 68]

Status refundacyjny: w Polsce ze środków publicznych w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości finansowane są wyłącznie preparaty doustne: Bonefos oraz Sindronat. [64]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Preparaty kwasu kłodronowego dostępne w Polsce [65, 66]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Bonefos	Doustnie	Refundowany	Bayer Schering Pharma AG
Bonefos	Dożylnie	Nierefundowany	Bayer Schering Pharma AG
Clodron	Doustnie	Nierefundowany	Bayer Schering Pharma AG
Sindronat	Doustnie	Refundowany	Actavis Group PTC EHF, Islandia

4.4. Kwas pamidronowy

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany, kwas pamidronowy (ATC: M05BA03).

Mechanizm działania: kwas pamidronowy jest silnym inhibitorem osteoplastycznej resorpcji tkanki kostnej. Wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie się tych kryształów *in vitro*. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* prawdopodobnie odbywa się przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się produktu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej. Kwas pamidronowy hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości i w związku z tym ich indukowane przekształcenie się w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Wydaje się, że głównym mechanizmem jest przeciwresorpcyjne działanie bisfosfonianów związanych z kośćmi. [71–78]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne kwasu pamidronowego obejmuje leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów: hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, zmian osteolitycznych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, szpiczaka mnogiego oraz choroby Pageta kości. [71–78]

Dawkowanie i sposób podania: kwas pamidronowy występuje w postaci koncentratu lub w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji; powinien być podawany powoli w infuzji dożylniej. Dawkę 90 mg należy zwykle podawać w postaci 2-godzinnej infuzji. W leczeniu hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych zalecana dawka całkowita (od 15-30 mg do 90 mg) w postaci pojedynczej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2–4 kolejnych dni, zależy od stężenia wapnia w osoczu pacjenta przed rozpoczęciem kuracji. W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości zalecane dawkowanie kwasu pamidronowego wynosi 90 mg co 4 tyg. w postaci pojedynczej infuzji. [71–78]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na kwas pamidronowy lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, karmienie piersią. [71–78]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 20). [71–78]

Tabela 20.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (> 1/10)	Objawy grypopodobne, łagodna gorączka, hipokalcemia oraz hipofosfatemia
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Limfopenia, hipomagnezemia, ból głowy, przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni, reakcje w miejscu infuzji
Niezbędnie często (> 1/1000 do < 1/100)	Niedokrwistość, leukopenia, nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem naczyńioruchowym; pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg; zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni
Rzadko (≥ 1/1000 do 1/100)	Martwica kości pierwotnie obejmująca szczękę, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia kłębuszkowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Bardzo rzadko (< 1/10000)	Małopłytkowość, wstrząs anafilaktyczny, uaktywnienie zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca, hipernatremia, napady drgawek, halucynacje wzrokowe, objawowa hipokalcemia, widzenie na żółto, zapalenie tkanek oczodołu, hipotensja, zaostrzenie objawów choroby serca (niewydolność lewokomorowa/zastoinowa niewydolność krążenia) z dusznością, obrzęk płuc związany z nadmiernym nawodnieniem, zapalenie błony śluzowej żołądka, pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek u pacjentów z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek, nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski kwas pamidronowy (Pamifos) 17 maja 2002 r. [75]

Status refundacyjny: w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości finansowane są w ramach wykazu leków refundowanych: Pamidronat medac, Pamifos, Pamitor. [64]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [65, 66]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Aredia ^b	Dożylnie	Nierefundowany	Novartis Pharma GmbH
Clastodron	Dożylnie	Nierefundowany	Actavis Hlaly S.p. A.
Pamidia	Dożylnie	Nierefundowany	Pliva-Lachema a.s.
Pamidronat medac	Dożylnie	Refundowany	Medac GmbH
Pamidronat-ratiopharm	Dożylnie	Nierefundowany	Ratiopharm GmbH
Pamifos-15/30/60/90 ^b	Dożylnie	Refundowany a	Vipham S.A.
Pamisol 3 lub 6 mg/ml	Dożylnie	Nierefundowany	Hospira UK Limited
Pamistad	Dożylnie	Nierefundowany	STADA Arzneimittel AG
Pamitor	Dożylnie	Refundowany	Torrex Chiesi Pharma GmbH

a) Z wyjątkiem preparatu Pamifos-15,

b) Preparaty w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu.

4.5. Best supportive care (BSC)

Cele terapeutyczne: *Best supportive care* określane najczęściej, jako najlepsza terapia podtrzymująca, ma charakter leczenia objawowego wdrażanego w celu złagodzenia przebiegu choroby niezależnie od stosowanej chemioterapii, po wyczerpaniu się wszystkich aktywnych opcji terapeutycznych lub gdy są one niedostępne. W leczeniu chorób nowotworowych ma ono charakter multidyscyplinarnego podejścia do zaspokojenia potrzeb terapeutycznych pacjentów wynikających z ich ogólnej kondycji fizyczno-psychicznej. [79, 80]

Składowe BSC: BSC i jego składowe nie są w literaturze ściśle zdefiniowane. Terapie wchodzące w skład BSC wynikają zarówno z charakteru samej jednostki chorobowej i jej powikłań, jak również schorzeń współistniejących. W badaniach oceniających skuteczności aktywnej terapii przeciwnowotworowej względem BSC pojawiają się różne, od lapidarnych poprzez bardziej szczegółowe, definicje BSC. Zgodnie z najprostszymi pojęciami BSC stanowi najlepszą dostępną terapię paliatywną wg uznania badacza. Bardziej szczegółowe definicje doprecyzowują natomiast, że BSC nie uwzględnia jedynie leków chemioterapeutycznych, wszystko poza terapią cytotoksyczną może wchodzić w skład BSC – zarówno interwencje lekowe jak i pozalekowe. Wśród terapii lekowych wymieniane są najczęściej: antybiotyki, antiemetyki, analgetyki, żywienie pozajelitowe, czynniki wzrostu granulocytów czy przetaczanie krwi. Niektóre opracowania w skład BSC zaliczają także radioterapię. [79, 80]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (o ile to możliwe i uzasadnione),
- przeprowadzenie porównania pośredniego (o ile to możliwe i uzasadnione),
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań klinicznych

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki, okresu obserwacji oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych.

5.2.1. Kryteria włączenia do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości.

Interwencja

Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce zgodnej z ChPL.

Komparatory

1. Aktywne komparatory:

- Refundowane w Polsce:
 - Kwas klotronowy (**KLO**) w podaniu doustnym w dawce zgodnej z ChPL
 - Kwas pamidronowy (**PAM**) w podaniu dożylnym w dawce zgodnej z ChPL
- Wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej w grupie terapii skutecznych:
 - Denosumab (**DNB**) w podaniu podskórnym w dawce zgodnej z ChPL

2. Placebo dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (**BSC**)

W pierwszej kolejności do analizy kwalifikowano badania *head-to-head*. Na etapie wstępnego szacowania jakości oraz ilości dostępnych danych przeprowadzonego w fazie definiowania problemu decyzyjnego, ustalono, że bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji ze wskazanymi aktywnymi komparatorami możliwe będzie wyłącznie względem DNB oraz BSC. W pozostałych przypadkach, tj. dla porównania z KLO oraz PAM, konieczne będzie wnioskowanie pośrednie. Z tego względu do analizy kwalifikowano badania oceniające PAM i KLO w porównaniu z PLC dodanym do BSC.

Punkty końcowe

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Rozdz. 3.5.4 w ramach analizy efektywności klinicznej ocenie poddane zostaną następujące punkty końcowe:

1. Powikłania kostne (SRE);
2. Jakość życia wg dowolnej skali, odnosząca się do domen związanych z:
 - a. bólem,
 - b. ogólnym funkcjonowaniem pacjenta (domeny globalne i szczegółowe kategorie);
3. Przebieg choroby nowotworowej
 - a. Przeżycie całkowite (mediana OS, odsetek zgonów),
 - b. Progresja (czas do progresji, odsetek pacjentów z progresją),
 - c. Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, choroba stabilna);
4. Bezpieczeństwo
 - a. AEs: ogółem, ciężkie, związane z leczeniem,
 - b. Parametry hematologiczne/biochemiczne,
 - c. Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z lub bez zaślepienia, przeprowadzone w układzie grup równoległych lub naprzemiennych, pod warunkiem raportowania danych sprzed pierwszego przejścia krzyżowego.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badanie przeprowadzone na ludziach.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Z analizy klinicznej wykluczano badania spełniające następujące warunki:

- przeprowadzone na populacji z brakiem przerzutów kostnych i/lub hormonowrażliwym RGK,
- przeprowadzone na populacji mieszanej pod względem rodzaju nowotworu,
- badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,
- analizy retrospektywne danych z badań RCT,
- niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej opisanych w Rozdz. 5.2.1.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań (Tabela 22). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe – odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym też do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także do efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej. Nie stosowano filtrów automatycznych ani ograniczeń czasowych. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (AR, EO), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (EO). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez

innego analityka (AR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie, który jest załącznikiem do niniejszego dokumentu.

Tabela 22.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	Prostate, prostatic, prostat*, neoplasm, neoplasms, tumor, tumors, cancer, cancers, carcinoma, carcinom*, malignant, malignan*
Interwencja i komparatory	diphosphonate, diphosphonates, biphosphonates, biphosph*, zoledronic, zoledronic acid, zoledronate, zoledr*, zolendr*, zometa, CGP 42446, CGP-42'446, CGP-42446, CGP 42'446, CGP-42'446, CGP-42446, CGP 42'446, clodronate, clodronic acid, clodr*, clondr*, bonefos, Cl2MDP, Dichloromethylenebisphosphonate, Dichloromethanediphosphonic Acid, zomikosDichloromethanediphosphonate, Dichloromethane Diphosphonate, Dichloromethylene Biphosphonate, Dichloromethylene Diphosphonate, pamidronate, pamidronate acid, pamidronic, pamidr*, pamindr*, amidronate, aredia, AHPPrBP, 3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate, 1-hydroxy-3-aminopropane-1,1-diphosphonic acid, amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonate, aminohydroxypropylidene diphosphonate, aminopropanehydroxydiphosphonate, (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate, denosumab, Xgeva, "AMG 162"
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>
Metodyka	Randomized Controlled Trial, "randomized controlled trial", random*, RCT, singl*, doubl*, trebł*, tripl*, blind*, mask*, single blind, double blind, triple blind, placebo, placebo-controlled, blinding, cross*over, crossover, trial, study, "controlled clinical trial", controlled, trial*, random, randomly, allocation, allocate*, meta*analzy*, metaanalzy*, meta-analysis, REVIEW*, SYSTEMATIC*, "Review Literature", cochrane[tiab], embase[tiab], psychlit[tiab], "science citation index"[tiab], "reference list"[tiab], bibliograph*[tiab], hand-search*[tiab], "relevant journals"[tiab], "manual search"[tiab], review, "selection criteria"[tiab], "data extraction"[tiab], Comment, Letter, Editorial, animal, human

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, wytyczne):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Guidelines Clearinghouse (NGC),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- Australian National Health and Medical Research Council,
- Canadian Medical Association (CMA),
- National Library of Guidelines Specialist Library (NLH),
- New Zealand Guidelines Group,
- National Library of Medicine (NLM),
- INAHTA oraz strony internetowe wybranych instytucji zrzeszonych w INAHTA,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, URPL),
- strony internetowe producentów leków (Vipharm, Novartis, Actavis, Bayer Schering Pharma, Amgen),
- strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną i urologiczną oraz doniesienia z konferencji naukowych:
 - *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO)*,
 - *European Association of Urology (EAU)*,
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTO)*.

Ostatniego przeszukania baz dokonano w grudniu 2012 roku. Aktualizacyjne przeszukanie baz wykonano kontrolnie w dniu 14 marca 2013 roku. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (EO, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta – niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA).

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach 0 – 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- obecności i prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [81]

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna, zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, czas od rozpoznania RGK, czas od stwierdzenia przerzutów do kości, wcześniejsze występowania powikłań kostnych),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, schemat leczenia, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (rodzaj badania: równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji, testowana hipoteza zerowa),
- analizy wyników: ITT, PP,
- rodzaju ocenianych parametrów,
- typu badania zgodnie z wytycznymi AOTM,
- źródeł finansowania.

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (EO, MM) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie, będącym załącznikiem niniejszego dokumentu. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub skorzystano z pomocy trzeciego analityka (AR).

5.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych, takich jak ryzyko względne (RR) lub hazard względny (HR); oraz bezwzględnych, takich jak bezwzględna różnica ryzyka (RD), NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). W przypadku gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT lub NNH, zaś w sytuacji gdy różnica nie osiągnęła znamiennej statystycznej, podawano wartość RD. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy pomiędzy grupami (MD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI95%]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

5.5.1. Analiza homogeniczności badań klinicznych

W związku z planowanym porównaniem pośrednim przeprowadzono ocenę homogeniczności badań porównujących ZOL oraz komparatory ze wspólną grupą referencyjną (placebo dodane do BSC). W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

5.5.2. Porównanie pośrednie

Z uwagi na wykrytą heterogeniczność porównanie pośrednie ZOL z KLO oraz z PAM przeprowadzono poprzez tabelaryczne zestawienie wyników porównań bezpośrednich tych interwencji ze wspólną grupą referencyjną BSC (*naive indirect comparison*). Przy porównaniu pośrednim w pierwszej kolejności zestawiano dane skumulowane dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. Kumulacja ilościowa możliwa była wyłącznie w przypadku porównania KLO vs BSC w odniesieniu do punktów końcowych oceniających wpływ terapii na odczuwanie bólu (ból w ocenie pacjenta i badacza) po 3 i 6 mies. Przy porównaniu pośrednim wybrano wynik dla dłuższego dostępnego okresu obserwacji. W przypadku pozostałych porównań przeprowadzenie ilościowej kumulacji nie było możliwe. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy niezależnie od okresu obserwacji przedstawiono w przypadku porównania ZOL vs BSC w Rozdz. 7, natomiast w przypadku KLO vs BSC oraz PAM vs BSC w aneksie stanowiącym załącznik do niniejszego dokumentu.

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego, przy zastosowaniu skali GRADE zgodnie z zaleceniami GradePro. [82] Według GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona na: wysoką (W), średnią (Ś), niską (N) lub bardzo niską (bN).

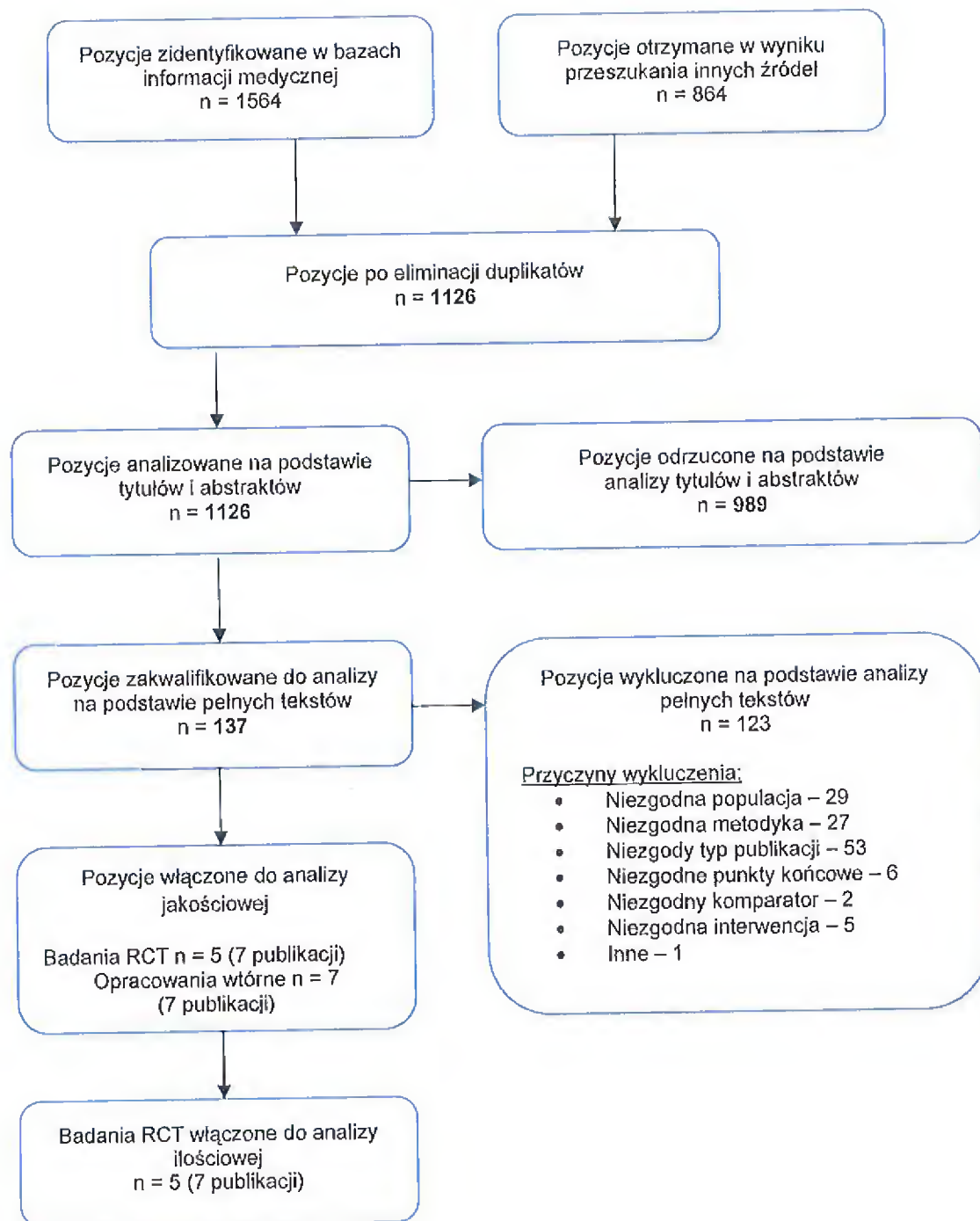
6. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZACH INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie 1 974 pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (1 126 pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 137 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 12 badań opisanych w 14 publikacjach, w tym 5 prac (7 publikacji) dotyczyło badań RCT, natomiast 7 stanowiło opracowania wtórne. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (14 marca 2013 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy. Zestawienie badań zweryfikowanych w toku doszukiwania w oparciu o pełne teksty przedstawiono w aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Wszystkie badania RCT zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 5.3.4. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA [83], będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM. [84]

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



6.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

6.1.1. Porównanie z placebo

6.1.1.1. ZOL vs BSC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie (Saad 2002, 2 publikacje) porównujące ZOL z BSC, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej. [27, 85]

Pracę zaprojektowano jako randomizowaną, potrójnie zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Pacjentów przydzielano losowo do jednej z trzech grup: ZOL w dawce 4 mg, ZOL w dawce 8 mg lub do ramienia kontrolnego, w którym podawano placebo. W badaniu zastosowano zaślepienie zarówno pacjentów, lekarzy, jak i osób analizujących wyniki (potrójne zaślepienie). Randomizację przeprowadzono metodą komputerową, zapewniającą właściwe ukrycie kodu alokacji. Również sposób zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. W pracy przedstawiono poprawny opis liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Łącznie jakość metodologiczną badania oceniono jako bardzo wysoką (5/5 punktów w skali Jadad).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których wystąpiły powikłania kostne (SRE). W publikacji raportowano zarówno informacje na temat powikłań kostnych ogółem, jak dane na temat poszczególnych zdarzeń wchodzących w skład SRE, wśród których wyróżniono: zabieg chirurgiczny kości, radioterapię kości, złamania patologiczne (kręgowe lub pozakręgowe), ucisk rdzenia kręgowego, zmianę terapii przeciwnowotworowej stosowanej w leczeniu bólu kości. W badaniu oceniano również czas do progresji choroby (TTP), remisję zmian nowotworowych, jakość życia, poziom markerów biochemicznych oraz działania niepożądane. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z ITT, zaś wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano zgodnie z mITT, uwzględniając wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) ZOL nad PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SRE.

Populację docelową w badaniu stanowili pacjenci z hormonoopornym RGK i udokumentowanymi przerzutami do kości. Średni wiek wynosił 71,7 roku. Przed rozpoczęciem badania ponad 30% pacjentów doświadczyło SRE. Średni czas, jaki upłynął od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji wynosił 23,8 mies. w ramieniu ZOL 4 mg, 25,8 mies. w grupie ZOL 4/8 mg oraz 28,4 mies. w ramieniu kontrolnym. W sumie w badaniu wzięło udział 643 pacjentów, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej populacji.

Kwas zoledronowy podawano dożylnie w dawce 4 lub 8 mg (zależnie od grupy) co 3 tyg. W trakcie trwania badania dokonano dwukrotnej modyfikacji protokołu. Pierwsza dotyczyła zmiany stężenia

i czasu infuzji przygotowanego roztworu ZOL (zmniejszenie stężenia i wydłużenia czasu infuzji z 5 do 15 min). Kolejna modyfikacja protokołu dotyczyła zmniejszenia dawki 8 mg do 4 mg. Obydwie zmiany spowodowane były nefrotoksycznością ZOL. Spośród pacjentów zrandomizowanych do grupy ZOL 8/4 mg, 76% pacjentów otrzymało tylko dawkę 8 mg. Ponieważ rejestrację we wskazaniu przedmiotowym posiada wyłącznie dawka 4 mg w analizie wyników uwzględniono jedynie dane dla tej grupy pacjentów. Każdy z pacjentów, zarówno w grupie ZOL, jak i PLC, otrzymywał suplementację wapnia i witaminy D. W obu grupach dozwolone było stosowanie analgetyków, radioterapii lub innego leczenia paliatywnego, z tego względu grupa PLC odpowiadała w praktyce BSC. Interwencje stosowano przez 15 mies. (20 cykli), z możliwością kontynuowania przypisanej w drodze randomizacji terapii przez kolejne 9 mies. tj. do łącznego okresu obserwacji wynoszącego 24 mies. (faza *extension*). W fazie *extension* udział wzięło 132 pacjentów, z czego 74 kontynuowało terapię ZOL w dawce 4 mg, a 58 terapię BSC.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 23), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 23.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu zoledronowego vs placebo

Badanie	OI [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	Przerzuty do kości [mies.]	Pacjenci ze SRE [%]	Kointerwencje	J
Saad 2002	15 / 24 ^b	ZOL 4mg	214	71,8 (7,9)	23,8 (26,1)	30,8	Dozwolona dowolna terapia przeciwnowotworowa oraz przeciwbólowa. Suplementacja Wit D i wapnia.	5/5
		ZOL 4/8 mg ^a	221	71,2 (8,0)	25,8 (31,4)	32,1		
		BSC	208	72,2 (7,9)	28,4 (30,7)	37,5		

Dane przedstawiono w postaci średniej (SD), chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej;

a) Dawka niezarejestrowana, wyniki dla tego ramienia nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej.

b) w 9-miesięcznej fazie *extension* uczestniczyło 132 pacjentów, 74 w ramieniu ZOL 4 mg oraz 58 w ramieniu BSC.

6.1.1.2. KLO vs BSC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwa badania (2 publikacje) porównujące KLO z BSC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Elomaa 1992 [86]
- Kylmälä 1997 [87]

Obydwie prace zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych, w żadnej nie podano szczegółowych informacji umożliwiających ocenę poprawności zastosowanej metody randomizacji, jak również ukrycia kodu alokacji. Jedno badanie opisano jako podwójnie zaślepienie (Kylmälä 1997), w drugim nie podano żadnej informacji odnoszącej się do zaślepienia otrzymywanej interwencji. W żadnym z badań nie raportowano pełnej informacji na temat utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczną badań oceniono jako bardzo niską i niską (1/5 pkt dla Elomaa 1992 oraz 2/5 pkt dla Kylmälä 1997).

W badaniu Elomaa 1992 nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Raportowano wyniki dotyczące bólu kostnego, stosowania analgetyków, stanu sprawności, poziomu markerów

biochemicznych, odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz działań niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania Kylmala 1997 był ból kostny, ponadto raportowano wyniki dotyczące stanu sprawności, odpowiedzi na leczenie, stosowania analgetyków, scyntygraficznej oceny kości, poziomu markerów biochemicznych oraz działań niepożądanych. W żadnej z włączonych do analizy prac nie oceniano wpływu terapii na ryzyko występowania powikłań kostnych (SRE). Wyniki pracy Kylmala 1997 analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), polegającą na uwzględnieniu tylko tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W pracy Elomaa 1992 nie określono metody analizy wyników, ze sposobu prezentacji wydaje się, że w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy pozostawali w badaniu w ocenianym okresie obserwacji, zaś wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Testowana w obydwu badaniach hipoteza wyjściowa zakładała przewagę (*superiority*) KLO nad PLC w odniesieniu do zmniejszenia bólu.

Populację docelową obydwu prac stanowili pacjenci z hormonoopornym RKG z bolesnymi przerzutami do kości. Średni wiek pacjentów wynosił 72,5 roku w badaniu Elomaa 1992 oraz 74 lata w pracy Kylmala 1997. Dane dotyczące mediany czasu od wystąpienia przerzutów do kości raportowano jedynie w badaniu Kylmala 1997 i wynosiła ona 9 mies. w grupie KLO oraz 16 mies. w grupie BSC (nie podano informacji odnośnie do istotności statystycznej). W żadnym z badań nie zamieszczono danych dotyczących SRE występujących przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu Elomaa 1992 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej populacji, w pracy Kylmala 1997 nie podano informacji na temat porównywalności grup. Łącznie w obydwu badaniach wzięło udział 132 pacjentów.

W obydwu badaniach docelowa dawka kwasu kłodronowego wynosiła 1 600 mg/dobę doustnie, przy czym w pracy Elomaa 1992 leczenie rozpoczynano od KLO podawanego doustnie w dawce 3 200 mg/dobę przez mies., zaś w próbie klinicznej Kylmala 1997 przez pierwsze 5 dni KLO stosowano w dawce 300 mg w podaniu dożylnym. Wszyscy pacjenci równolegle otrzymywali chemioterapię w postaci estramustyny podawanej w dawce 280 mg/2 x dobę. Z tego względu ramiona kontrolne, w których pacjenci otrzymywali PLC należy uznać w praktyce za odpowiadające BSC. Zarówno w pracy Elomaa 1992, jak i Kylmala 1997 okres interwencji i obserwacji były sobie równe i wynosiły odpowiednio 6 mies. oraz 12 mies. Dane w obu pracach raportowano po 1., 3. oraz 6. miesiącu. Ponieważ w trakcie 1. miesiąca terapii dawkowanie i sposób podania leku w obu pracach różniły się znacznie pomiędzy sobą w analizie nie dokonywano ilościowej kumulacji wyników z tego okresu obserwacji.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 24), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 24.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu klodronowego vs placebo

Badanie	OI [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	Przerzuty do kości [mies.]	Pacjenci ze SRE [%]	Kointerwencje	J
Elomaa 1992	6	KLO 3200/1600 mg	36	73 (63-83)	bd	bd	Estramustyna 280 mg/2xd	1/5
		BSC	39	72 (60-82)	bd	bd		
Kylmala 1997	12	KLO 300 mg iv/1600 mg	28	72 (52-81)	9 (1-45)	bd	Estramustyna 280 mg/2xd	2/5
		BSC	29	76 (59-86)	16 (1-92)	bd		

Dane przedstawiono w postaci średniej (zakres), chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej.

6.1.1.3. PAM vs BSC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedną publikację dotyczącą porównania PAM z BSC, która spełniała kryteria włączenia do analizy klinicznej. W pracy Small 2003 opisano analizę łączną dwóch randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych wg podobnego protokołu. Z uwagi na brak osobnych publikacji dla każdej z prac, zostało ono potraktowane jako jedno badanie. [26]

Badanie Small 2003 zaprojektowano jako wielośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną z randomizacją przeprowadzoną w schemacie równoległym. Pacjentów alokowano w sposób losowy do ramienia z kwasem pamidronowym lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W publikacji nie podano szczegółów na temat zastosowanych metod randomizacji oraz zaślepienia, opisano natomiast poprawnie liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. W konsekwencji jakość metodyczna badania oceniona została jako średnia (3/5 punktów w skali Jadad).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana odczuwania bólu. Poza tym raportowano wyniki dotyczące: stosowania analgetyków, powikłań kostnych, oceny mobilności, poziomu markerów biochemicznych, progresji choroby oraz działań niepożądanych. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). W analizie skuteczności modyfikacja polegała na wykluczeniu przypadków naruszenia protokołu, zaś w analizie bezpieczeństwa na uwzględnieniu tylko tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) PAM nad PLC w odniesieniu do zmniejszenia bólu oraz zużycia analgetyków.

Populację badaną stanowili dorośli mężczyźni z hormonoopornym RGK i potwierdzonymi radiologicznie oraz bolesnymi przerzutami do kości. Mediana wieku wynosiła 72 lata w grupie PAM i 71 lat w grupie PLC. Mediana czasu od stwierdzenia przerzutów do kości wynosiła 13,2 mies. w grupie PAM oraz 19,2 mies. w grupie PLC. Nieco ponad połowa pacjentów w obydwu grupach doświadczyła SRE przed przystąpieniem do badania. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej populacji w odniesieniu do ocenianych na początku badania parametrów. Łącznie w badaniu uczestniczyło 378 chorych.

Kwas pamidronowy podawano dożylnie w dawce 90 mg co 3 tyg. Protokół badania zezwalał na równoległe stosowanie chemioterapii, terapii hormonalnej lub radioterapii, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, z tego względu należy uznać, że grupa kontrolna z PLC otrzymywała w rzeczywistości BSC. W badaniu nie podano dokładnych danych liczbowych wskazujących, ilu pacjentów stosowało wymienione w protokole kointerwencje. Okres obserwacji był równy okresowi leczenia i wynosił 27 tyg. (ok. 7 mies.).

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 25), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 25.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu pamidronowego vs placebo

Badanie	OI [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	Przerzuty do kości [mies.]	Pacjenci ze SRE [%]	Kointerwencje	J
Small 2003	7	PAM 90 mg	182	72 (46-89)	13,2	52	Chemioterapia, terapia hormonalna, radioterapia w zależności od potrzeb	3/5
		BSC	196	71 (42-88)	19,2	51		

Dane przedstawiono w postaci mediana (zakres), chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej.

6.1.1.4. Ocena homogeniczności badań

W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio kwas zoledronowy względem PAM oraz KLO w podaniu doustnym, konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej do analizy zakwalifikowano łącznie 5 badań, w tym jedno dla porównania ZOL vs BSC, dwa dla porównania KLO vs BSC oraz jedno dla porównania PAM vs BSC. Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego ZOL względem komparatorów na podstawie dostępnych doniesień naukowych poprzedzono analizą homogeniczności odnalezionych badań. W pierwszej kolejności sprawdzano, czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki oraz populacji docelowej, a następnie oceniono zgodność w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Metodyka

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W większości prac zastosowano metodę podwójnego lub potrójnego zaślepienia otrzymywanych interwencji. Wyjątek stanowiło badanie Elomaa 1992 porównujące KLO vs BSC, w którym zastosowano pojedyncze zaślepienie. Jakość metodologiczna badań w skali Jadad, oceniającej obecność oraz poprawność metod randomizacji i zaślepienia oraz poprawność raportowania utraty z badania, była zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi próbami i wahała się od niskiej (jedno badanie), przez średnią (2 badania), do bardzo wysokiej (jedno badanie).

Badania dla ZOL oraz PAM przeprowadzono na dużych liczebnie próbach (>300 pacjentów), natomiast dwa badania dla KLO to prace małe, obejmujące <100 pacjentów każde. Okres interwencji

był zróżnicowany pomiędzy badaniami. Najdłuższy zastosowano w badaniu dla ZOL (24 mies.). W pozostałych pracach był o wiele krótszy, wynosząc 6, 7 oraz 12 mies. (Tabela 26).

Wszystkie badania ukierunkowano na wykazanie przewagi (*superiority*) grupy badanej nad grupą kontrolną. Wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ZOL) lub zmodyfikowaną intencją leczenia, zakładając włączenie wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (KLO) lub w przypadku których nie stwierdzono poważnego naruszenia protokołu (PAM).

Populacja

We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci z zaawansowanym RGK z przerzutami do kości. W badaniach dla KLO oraz PAM dodatkowym warunkiem włączenia był ból związany z przerzutami do kości. Protokół badania dla ZOL nie zakładał takiego kryterium włączenia, aczkolwiek ponad 75% pacjentów przed randomizacją odczuwało ból, jednak wykluczano pacjentów wymagających stosowania opioidów. W pracach dla KLO i PAM nie stosowano takiego kryterium wykluczenia. Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Średni wiek pacjentów z poszczególnych badań był zbliżony i wynosił nieco ponad 70 lat. Różnice pomiędzy włączonymi badaniami obserwowano natomiast w odniesieniu do czasu od rozpoznania RGK oraz od stwierdzenia przerzutów kostnych do momentu randomizacji. Średni czas od diagnozy RGK raportowano tylko w dwóch badaniach i wynosił 37,5 mies. w pracy Elomaa 1992 oraz 65,5 mies. w badaniu Saad 2002. Średni czas od rozpoznania przerzutów do kości wynosił od 12,6 mies. do 26 mies. Dane na temat występowania SRE przed rozpoczęciem badania dostępne były wyłącznie w pracach Saad 2002 oraz Small 2003 i wynosiły odpowiednio 33,4% oraz 52%, również wskazując na istnienie różnic pomiędzy populacjami poszczególnych prac.

Komparatory

We wszystkich włączonych do analizy klinicznej badaniach pacjenci w ramieniu kontrolnym otrzymywali placebo. Zarówno w grupach badanych, jak i kontrolnych dozwolone było stosowanie terapii dodatkowych, dlatego należy uznać, że pacjenci z ramienia placebo stosowali najlepszą dostępną terapię podtrzymującą. Niemniej grupy BSC różniły się pomiędzy badaniami w zakresie rodzaju dozwolonej terapii podtrzymującej, w skład której wchodziła chemioterapia i/lub radioterapia oraz suplementacja witaminą D i wapniem. Hormonoterapia dozwolona była wyłącznie w badaniu dla porównania ZOL vs BSC, w pozostałych badaniach stosowanie terapii hormonalnej było zabronione. Różnice obserwowano również w zakresie stosowania radioterapii, która dozwolona była jedynie w badaniach dla PAM oraz ZOL.

Tabela 26.
Ocena homogeniczności badań porównujących ZOL oraz KLO i PAM ze wspólnym ramieniem referencyjnym

Badanie	ZOL vs BSC	KLO vs BSC		PAM vs BSC	
	Saad 2002	Elomaa 1992	Kylmala 1997	Small 2003	
Metodyka					
Typ badania	RCT	RCT	RCT	RCT	
Schemat	Równoległy	Równoległy	Równoległy	Równoległy	
Zaślepienie	Potrójne	Pojedyncze	Podwójne	Podwójne	
Punkty w skali Jadad	5/5	1/5	2/5	3/5	
Rodzaj analizy	S: ITT B: mITT	S: bd B: ITT	S: mITT B: mITT	S: mITT B: mITT	
Hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	
I-rzędowy PK	SRE	bd	Ból kostny	Ból kostny	
Populacja					
Liczebność populacji	643	75	57	378	
Wiek [lata]	71,7	72,5	74	72 vs 71 ^a	
Czas od diagnozy RGK [mies.]	65,5	37,5	bd	bd	
Czas od diagnozy przerzutów do kości [mies.]	26	bd	12,6	16,3	
Pacjenci ze SRE [%]	33,4	bd	bd	52	
Pacjenci z bólem [%]	75,1	100	100	100	
Poziom PSA	281	bd	188	467,6	
Interwencja					
Grupa badana	ZOL w dawce 4 mg iv	KLO w 3200 mg od przez miesiąc, potem 1600 mg od	KLO 300 mg iv przez 5 dni, potem 1600 mg od	PAM 90 mg iv	
Grupa kontrolna	BSC	BSC	BSC	BSC	
Kointerwencje	HT	Dozwolone	Zabronione	Zabronione	Dozwolone
	RT	Dozwolona	Zabronione	Zabronione	Dozwolone
	CT	Estramustyna (bd)	Estramustyna(100%)	Estramustyna(100%)	Dozwolone (bd)
Suplementacja wapnia i Wit D	TAK	bd	bd	bd	
Okres interwencji [mies.]	15 (<i>extension</i> : 24)	6	12	7	

HT – hormonoterapia, CT – chemioterapia; RT – radioterapia; Dane przedstawiono w postaci średniej, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej;
a) Mediana.

Punkty końcowe

W badaniu dla ZOL pierwszym rzędowym punktem końcowym było występowanie SRE. W badaniach dla KLO i PAM w pierwszym rzędzie oceniano ból i zużycie analgetyków. Powikłania kostne, poza badaniem dla ZOL, oceniano również w pracy dotyczącej PAM, przy czym w obydwu pracach zastosowano odmienne definicje SRE. W obu przypadkach w skład SRE wchodziły złamania patologiczne, radioterapia kości, zabieg chirurgiczny oraz wystąpienie ucisku rdzenia kręgowego.

Dodatkowo w badaniu dotyczącym ZOL rozpoznawano SRE również w przypadku zmiany leczenia przeciwnowotworowego, podczas gdy w badaniu dla PAM – wystąpienie hiperkalcemii (Tabela 27).

Tabela 27.
Definicje SRE w badaniach dla ZOL oraz PAM

Punkt końcowy	ZOL vs BSC	PAM vs BSC
SRE	Złamania patologiczne: złamania kręgowo, złamania pozakręgowo	Złamania patologiczne: złamania kręgowo, złamania pozakręgowo
	Radioterapia kości (w celu zmniejszenia bólu, leczenia i zapobiegania patologicznym złamaniom lub uciskowi rdzenia kręgowego)	Radioterapia kości (w celu zmniejszenia bólu, leczenia i zapobiegania patologicznym złamaniom lub uciskowi rdzenia kręgowego)
	Zabieg chirurgiczny kości obejmujący leczenie (stabilizację) lub zapobieganie złamaniom oraz kompresji kręgów i/lub konieczność zastosowania sprzętu stabilizującego kręgosłup	Zabieg chirurgiczny kości obejmujący leczenie (stabilizację) lub zapobieganie złamaniom i/lub konieczność zastosowania sprzętu stabilizującego kręgosłup.
	Ucisk rdzenia kręgowego	Ucisk rdzenia kręgowego
	Zmiana leczenia p/nowotworowego	x
	x	Hiperkalcemia

Sposób raportowania pozostałych punktów końcowych był również rozbieżny w poszczególnych pracach, zarówno w domenach oceniających jakość życia (różne skale), jak również przebieg choroby (różne kryteria i punkty końcowe). Nawet przy spójnych parametrach wyrażonych w jednakowy sposób (np. odsetki zdarzeń) dane nie pokrywały się w zakresie dostępnych okresów obserwacji, w dalszym ciągu wykluczając możliwość porównania pośredniego uzyskanych wyników metodą Büchera (Tabela 28).

Podsumowanie

Liczne różnice zidentyfikowane pomiędzy włączonymi do analizy badaniami, odnoszące się zarówno do obszarów związanych metodyką, populacją docelową, interwencją, jak również rodzaju ocenianych efektów zdrowotnych, wykluczają możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera. W związku z tym wnioskowanie pośrednie przeprowadzono na drodze tabelarycznego zestawienia wyników dla porównania każdej interwencji z BSC (*naive indirect comparison*).

Przy porównaniu pośrednim w pierwszej kolejności zestawiano dane skumulowane dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. Kumulacja ilościowa możliwa była wyłącznie w przypadku porównania KLO vs BSC w odniesieniu do punktów końcowych oceniających wpływ terapii na odczuwanie bólu (ból w ocenie pacjenta i badacza). W przypadku pozostałych porównań przeprowadzenie ilościowej kumulacji nie było możliwe i przy porównaniu pośrednim zestawiano wyniki pojedynczych badań. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów niezależnie od okresu obserwacji dla porównania ZOL vs BSC przedstawiono w Rozdz. 7, natomiast dla porównania

komparatorów (KLO, PAM) z BSC zaprezentowano w aneksie stanowiącym załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 28. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach dla porównania interwencji ocenianej oraz komparatyw z BSC

	ZOL vs BSC	KLO vs BSC	PAM vs BSC
Punkt końcowy			
Okres interwencji	Wyniki dostępne po 15 i 24 mies.	Wyniki dostępne po 1, 3, 6 i 12 mies.	Wyniki dostępne po 2 i 7 mies.
Ogółem	Odsetek zdarzeń Częstość występowania, czas do 1. zdarzenia		Odsetek zdarzeń
Złamania patologiczne	Odsetek zdarzeń częstość występowania		x
Złamania kręgosłupa	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		Odsetek zdarzeń
Złamania pozakręgosłupowe	Częstość występowania		Odsetek zdarzeń
Radioterapia kości	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		Odsetek zdarzeń
Zabieg chirurgiczny kości	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		Odsetek zdarzeń
Ucisk rdzenia kręgosłupa	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		Odsetek zdarzeń
Zmiana leczenia p/nowotworowego	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		x
Hiperkalcemia	Brak danych		Odsetek zdarzeń
Objawowe ogółem	Odsetek zdarzeń, częstość występowania		x
Ból	Nasilenie bólu w skali BPI	Odsetek leczonych z brakiem bólu w ocenie lekarza	Nasilenie bólu w skali BPI
CoL	Stosowanie analgetyków	Odsetek leczonych z brakiem bólu w ocenie pacjentów	Stosowanie analgetyków wg OME
Ogólne funkcjonowanie (skale)	ECOG; FACT-G; EURO-QoL	Stosowanie analgetyków (3 stopniowa skala)	x
Przeżycie	OS; % zgonów	% zgonów	% zgonów
Progresja	Czas do progresji (TTP)	Odsetek zdarzeń z progresją (PD)	x
Odpowiedź na leczenie	Wg kryteriów IUAC	Wg kryteriów NPCP	x
AEs ogółem	SAEs prowadzące do przerwania leczenia	x	x
Szczegółowe AEs	Bez podziału na stopnie ciężkości	Bez podziału na stopnie ciężkości	Z i bez podziału na stopnie ciężkości

Powikłania kostne

6.1.2. Porównanie z aktywną terapią

6.1.2.1. ZOL vs DNB

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie (Fizazi 2011, 2 publikacje) porównujące ZOL z aktywną terapią (DNB), które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej. [28]

Pracę zaprojektowano w charakterze randomizowanej, wieloośrodkowej próby klinicznej w układzie grup równoległych. Zastosowano komputerową metodę randomizacji z wykorzystaniem systemu głosowego (IVRS), zapewniając prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Zaślepienie obejmowało zarówno pacjentów, lekarzy, jak i osoby analizujące wyniki (badanie potrójnie zaślepienie). Rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał maskowaniu (*double-dummy*). W publikacji przedstawiono poprawny opis liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Łącznie jakoś metodologiczną badania oceniono jako bardzo wysoką (5/5 punktów w skali Jadad).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (TSRE). Poza tym w pracy tej raportowano: czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego powikłania kostnego, poszczególne powikłania kostne, przeżycie całkowite (OS), progresję choroby (PD lub TTP), poziom markerów biochemicznych, ocenę radiologiczną kości, stan sprawności wg ECOG oraz działania niepożądane. SRE zdefiniowano jako wystąpienie złamania patologicznego (z wyjątkiem złamań w wyniku ciężkiego urazu), ucisku rdzenia kręgowego lub złamań wymagających radioterapii kości (również z użyciem radioizotopów) i/lub zabiegu chirurgicznego. W przeciwieństwie do badań porównujących bisfosfoniany z placebo (Saad 2002, Small 2003) w badaniu Fizazi 2011 definicja SRE nie uwzględniała zmiany leczenia przeciwnowotworowego oraz ryzyka hipokalcemii. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). W analizie skuteczności modyfikacja polegała na wykluczeniu 3 pacjentów z powodu przeoczeń w kwalifikacji do badania na etapie kwalifikacji, natomiast w analizie bezpieczeństwa na uwzględnieniu tylko tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W badaniu Fizazi 2011 w pierwszej kolejności testowano hipotezę nie niższej skuteczności (*noninferiority*), a po jej wykazaniu sprawdzano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) DNB nad ZOL.

Populację docelową badania stanowili pacjenci z potwierdzonym histologicznie RGK oraz przynajmniej jednym, potwierdzonym radiologicznie przerzutem do kości, po nieskutecznej hormonoterapii. Mediana wieku pacjentów w obydwu grupach wynosiła 71 lat, 24% pacjentów w każdej z grup doświadczyło SRE przed włączeniem do badania. Mediana czasu, który upłynął od diagnozy przerzutów kostnych do randomizacji wynosiła 5,2 mies. w grupie ZOL oraz 3,9 mies. w grupie DNB. W tym zakresie porównywane grupy różniły się pomiędzy sobą, na co wskazali również autorzy badania. Jednocześnie w badaniu nie raportowano wartości *p* dla różnic w wartościach wyjściowych, stąd określenie, czy wskazane różnice były znamienne statystycznie nie było możliwe.

W odniesieniu do pozostałych parametrów wyjściowych autorzy badania wskazali na porównywalność obu grup pacjentów. Łącznie w badaniu wzięło udział 1 901 pacjentów.

ZOL podawano dożylnie w dawce 4 mg co 4 tyg., natomiast DNB podskórną w dawce 120 mg, również co 4 tyg. Z uwagi na różnice w sposobie podawania leków zastosowano maskowanie polegające na tym, że pacjenci w grupie ZOL otrzymywali iniekcję placebo podskórną, zaś w ramieniu kontrolnym placebo wstrzykiwano dożylnie. U części pacjentów w grupie ZOL dawkę leku zmniejszono (22% leczonych) lub czasowo wstrzymano (15% leczonych) z uwagi na podwyższony klirens kreatyniny. Wszystkim chorym zalecono suplementację wapnia i witaminy D, stosowało ją 83% w grupie ZOL oraz 90% w ramieniu DNB. Chemioterapię (docetaksel) przyjmowało odpowiednio 34% i 31% pacjentów. Mediana czasu leczenia wynosiła 10,2 mies. w grupie ZOL oraz 11,9 mies. w grupie DNB.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 29), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

Tabela 29.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu zoledronowego vs denosumab

Badanie	OI [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	Przerzuty do kości [mies.]	Pacjenci ze SRE [%]	Kointerwencje	J
Fizazi 2011	10,2	ZOL 4 mg	951	71 (66-77)	5,2 (1,3-16,1)	24	Docetaksel (34%)	5/5
	11,9	DNB 120 mg	950	71 (64-77)	3,9 (1,2; 15,7)	24	Docetaksel (31%)	

Dane przedstawiono w postaci mediany (odstęp międzykwartylny), chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA ZOL Z BSC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA ZOL Z AKTYWNYMI KOMPparatorAMI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

Efektywność kliniczną kwasu zoledronowego stosowanego w warunkach rutynowej praktyki klinicznej u pacjentów z RGK dającym przerzuty do kości opisano na podstawie opublikowanego w ostatnim czasie badania Henk 2012.

W badaniu tym retrospektywnej analizie poddane zostały dane zbierane w latach 2000–2007 w ramach dwóch dużych, ogólnonarodowych baz programów zdrowotnych na terenie USA. Korzystając również z innych źródeł danych (archiwa apteczne oraz ubezpieczeniowe), ostatecznie uzyskano wyniki dla 6 347 pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego. Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano przypadki raka prostaty, nerki oraz pęcherza moczowego. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów ≥ 18 r.ż. z potwierdzonymi przerzutami do kości. Grupę badaną stanowili pacjenci stosujący ZOL w prewencji powikłań kostnych, natomiast grupę kontrolną -chorzy nieotrzymujący terapii dożylnymi bisfosfonianami. Z badania wykluczono pacjentów, którzy w dowolnym punkcie czasowym analizy, obejmującej 7-letni okres obserwacji, stosowali również inne niż ZOL dożylnie bisfosfoniany. Łącznie, spośród włączonej do badania kohorty, RGK stwierdzono u 4 979 mężczyzn, wśród nich ZOL stosowało 1 314 (26,3%) chorych, natomiast nieleczoną bisfosfonianami grupę kontrolną stanowiło 3 691 (73,7%) mężczyzn. Porównanie charakterystyk wyjściowych obu grup wskazało, że grupa leczona ZOL była młodsza ($p = 0,009$) i miała niższy współczynnik chorobowości Charlsona ($p < 0,001$) niż grupa kontrolna, różnice zaznaczały się także w zakresie wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej i stosowania doustnych BIS. Niemniej grupy nie różniły się w zakresie wcześniejszych powikłań kostnych w wywiadzie ($p = 0,547$; Tabela 65).

Tabela 65.
Charakterystyka pacjentów z badania Henk 2012

Charakterystyka	ZOL (N = 1309)	Brak BIS (N = 3667)	p
Wiek w latach [średnia (SD)]	69,4 (9,8)	71,4 (9,7)	< 0,001
Wskaźnik Charlsona [średnia (SD)]	2,8 (1,9)	3,1 (2,3)	< 0,001
Okres obserwacji dni [średnia (SD)]	591,4 (432,3)	461,7 (485,8)	< 0,001
Typ ubezpieczenia	Podstawowe [n (%)]	2227 (60,7)	< 0,001
	Prywatne [n (%)]	1440 (39,3)	< 0,001
Wcześniejsze SRE [n (%)]	86 (3,6)	259 (7,1)	0,547
Wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów [n (%)]	54 (4,1)	79 (2,2)	< 0,001
Chemioterapia [n (%)]	1194 (91,2)	2022 (55,1)	< 0,001

Ewaluacji w ramach analizy poddane zostały powikłania kostne oraz śmiertelność. Dodatkowo oceniano zależność pomiędzy występowaniem SRE a *persistence* tj. czasem od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu odstawienia leku z dowolnego powodu (przerwanie terapii przez

pacjenta lub lekarza bądź zakończenie okresu obserwacji) powodującego >45 dniowy odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku).

9.1. Powikłania kostne

Analiza bez dostosowania

Analiza wszystkich niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) bez dostosowania do czynników zakłócających i bez uwzględniania zmiennej, jaką jest czas trwania terapii wskazała, że pacjenci otrzymujący ZOL w porównaniu z grupą kontrolną byli istotnie statystycznie mniej narażeni na ryzyko dowolnego złamania, a także złamań kręgowych, pozakręgowych oraz złamań o lokalizacji okołobiodrowej. W zależności od rodzaju powikłań raportowano od 31- do 45-procentową redukcję częstości złamań w grupie otrzymującej ZOL (Tabela 66).

Tabela 66.
Częstość złamań u pacjentów stosujących ZOL w porównaniu z brakiem leczenia BIS

Punkt końcowy	ZOL		Brak leczenia BIS		ZOL vs brak leczenia BIS		p
	N	Częstość ^a	N	Częstość ^a	IRR	% redukcja	
Złamania ogółem	1309	5,9	3667	8,5	0,69	-31%	0,0003
Złamania kręgowe	1309	1,6	3667	2,4	0,65	-35%	0,0254
Złamania w obrębie biodra	1309	0,9	3667	1,7	0,55	-45%	0,0137
Złamania pozakręgowe ^b	1309	1,7	3667	2,8	0,60	-40%	0,0052

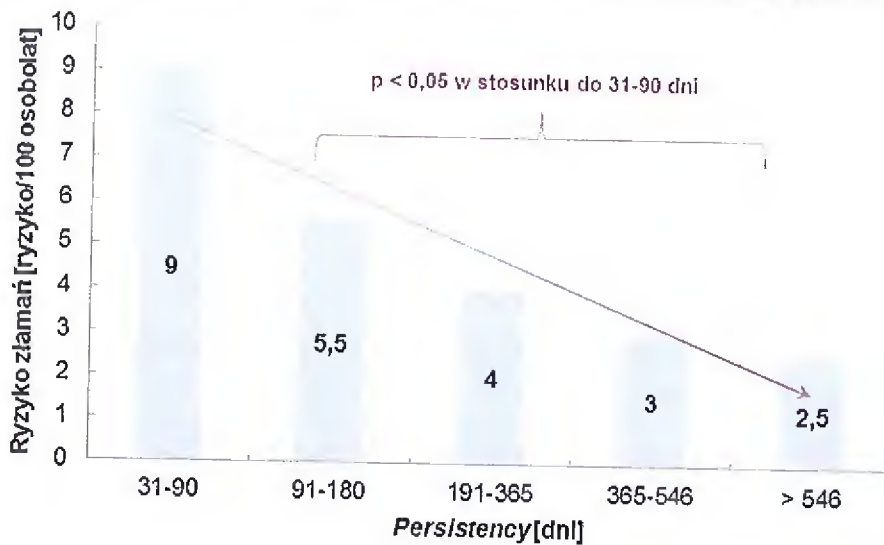
a) Liczba zdarzeń/100 osobolat;
b) Z wykluczeniem złamań biodra.

Analiza z dostosowaniem w zależności od *persistence*

Przy uwzględnieniu zależności pomiędzy ryzykiem SRE a czasem trwania nieprzerwanej terapii (*persistence*) zaobserwowano, że wraz z wydłużaniem długości leczenia systematycznie maleje również ryzyko wystąpienia dowolnego powikłania kostnego w grupie leczonej ZOL w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,0171$). Dodatkowo wskazano, że terapia trwająca powyżej 90 dni wiązała się z istotnie statystycznie większymi korzyściami aniżeli leczenie o krótszym przebiegu (Wykres 2).

Analiza ryzyka SRE przeprowadzona została z dostosowaniem do różnic w płci, wieku oraz wyjściowych: wskaźnika śmiertelności, stosowania doustnych BIS i wcześniejszych SRE, eliminując tym samym potencjalny wpływ czynników zakłócających wynik końcowy.

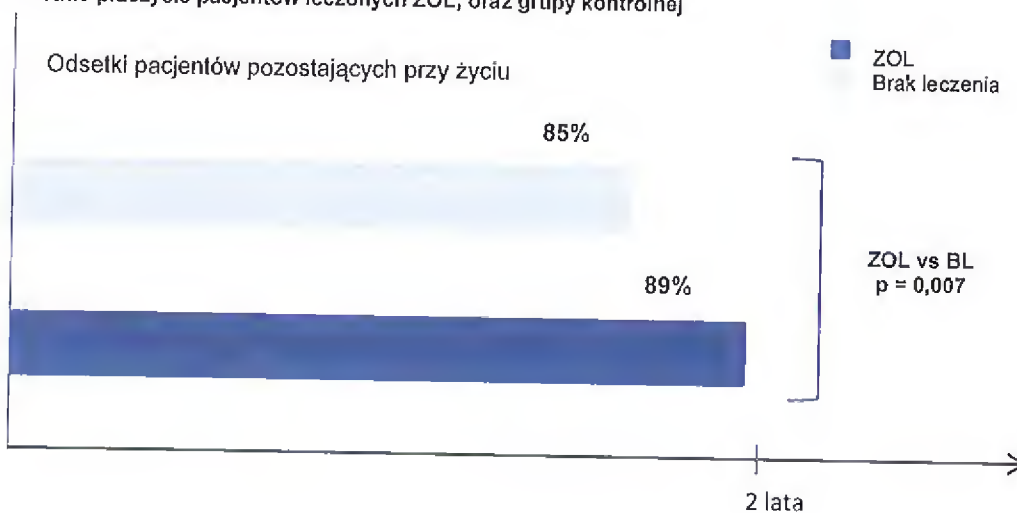
Wykres 2.
Ryzyko złamań u pacjentów stosujących ZOL w zależności od długości okresu ciągłego stosowania ZOL



9.2. Wpływ na przeżycie

W grupie wszystkich pacjentów włączonych do badania, bez względu na typ nowotworu, dla których dostępne były dane na temat 2-letniego przeżycia ($n = 3\ 216$), było ono dłuższe w ramieniu ZOL, jednak z uwagi na różnice w charakterystyce wyjściowej populacji (grupa ZOL mniej obciążona niż ramię kontrolne) uzyskane wyniki należy uznać za obarczone niepewnością (Rysunek 4).

Rysunek 4.
2-letnie przeżycie pacjentów leczonych ZOL, oraz grupy kontrolnej



Analiza w podgrupie pacjentów z RGK potwierdziła obserwację dla populacji łącznej, wskazując na przewagę terapii ZOL nad brakiem postępowania farmakologicznego w odniesieniu do wpływu na przeżycie całkowite, jednakże również w tym przypadku analiza wyników przeprowadzona została bez

dostosowania do różnicujących obie grupy czynników wyjściowych, wpływając na dużą niepewność uzyskanych wyników, związanych ze znacznym ryzykiem błędu systematycznego (Tabela 67).

Tabela 67.
Śmiertelność u pacjentów z RGK stosujących ZOL w porównaniu z brakiem leczenia BIS

Punkt końcowy	Grupa	N	Częstość zdarzeń na 100-osobolat	ZOL vs GK (Wartość p)
Zgony z dowolnej przyczyny	ZOL	1309	6,2	0,0018
	Grupa kontrolna	3667	9,4	

9.3. Podsumowanie

Wyniki dużego badania obserwacyjnego, w którym skuteczność terapii ZOL w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK i przerzutami do kości oceniano w warunkach pozaeksperymentalnych potwierdzają doniesienia z badania RCT, i pozwalają uznać ZOL za terapię efektywną również w codziennej praktyce klinicznej. Ograniczeniem badania obserwacyjnego jest jego retrospektywny charakter oraz wskazane różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów z porównywanych grup. Z drugiej jednak strony analiza z dostosowaniem do wszystkich czynników różnicujących również wykazała przewagę grupy stosującej ZOL w odniesieniu do redukcji ryzyka powikłań kostnych.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu odnalezienia informacji pozwalających na szczegółową analizę bezpieczeństwa ocenianych interwencji dokonano przeszukania stron internetowych organizacji: EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*), MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL).

10.1. Dane publikowane na stronach EMA, FDA, MHRA oraz URPL

10.1.1. Bisfosfoniany

Złamania atypowe

Alerty dotyczące atypowych złamań w trakcie terapii bisfosfonianami zidentyfikowano na stronie EMA oraz URPL. W dokumentach publikowanych odpowiednio 15 kwietnia 2011 r. oraz 10 listopada 2011 r., poruszona została kwestia powiązania terapii bisfosfonianami z nietypowymi złamaniami kości udowej (*atypical stress fractures*). Na podstawie badań klinicznych, danych udostępnionych przez podmioty odpowiedzialne oraz raportów na temat występowania złamań wśród pacjentów leczonych bisfosfonianami stwierdzono, że tego typu zdarzenia mogą być następstwem stosowania bisfosfonianów, jednak ze względu na niską częstość pojawiania się takich działań niepożądanych, korzyści płynące ze stosowania bisfosfonianów uznano za przeważające. Atypowe złamania kości udowej występowały głównie u pacjentów długotrwale stosujących bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy, niemniej agencje ds. leków zarekomendowały wpisanie odpowiednich ostrzeżeń do ChPL wszystkich bisfosfonianów jako grupy leków, bez względu na preparat oraz wskazanie, w jakim jest stosowany. Zalecono dodatkową kontrolę pacjentów leczonych bisfosfonianami pod kątem nietypowych złamań kości udowej. [88, 89]

Martwica kości szczęk/żuchwy

Na stronie EMA odnaleziono również dokument z 24 września 2009 r., przygotowany przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), który porusza kwestię związku pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem martwicy kości żuchwy (ONJ). Na podstawie przytoczonych badań klinicznych oraz danych uzyskanych od producentów stwierdzono, że pacjenci przyjmujący bisfosfoniany dożylnie we wskazaniach związanych z leczeniem nowotworów są bardziej narażeni na rozwój ONJ, niż chorzy przyjmujący te leki doustnie we wskazaniach niezwiązanych z rakiem. Ponadto wykazano, że najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ jest siła działania konkretnego bisfosfonianu, droga podania (ONJ występuje najczęściej po dożylnym podaniu

bisfosfonianów, po podaniu doustnym ryzyko rozwoju ONJ zostało określone jako niskie), dawka kumulatywna (ryzyko rozwoju ONJ rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasu ekspozycji na działanie dożylnych bisfosfonianów). Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany we wskazaniach związanych z nowotworami była wcześniejsza obecność inwazyjnych zabiegów dentystycznych. Stwierdzono również, że do czynników ryzyka rozwoju ONJ należą: czas trwania choroby nowotworowej oraz przerzutów do kości, typ nowotworu, równoczesne leczenie kortykosteroidami i chemioterapią, przynależność do rasy kaukaskiej oraz czynniki genetyczne. [90]

Nefrotoksyczność

Alerty dotyczące wpływu terapii kwasem zoledronowym na funkcje nerek publikowano na stronach MHRA oraz FDA. W dokumentach udostępnionych na stronach tych organizacji odpowiednio 10 kwietnia 2010 r. oraz 9 stycznia 2011 r. wskazano, że z uwagi na raportowany w badaniu klinicznym wzrost incydentów zaburzeń funkcji nerek w trakcie terapii kwasem zoledronowym w wyższej dawce, rekomendowana nieprzekraczalna dawka leku wynosić powinna 4 mg. Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z klirensiem <30 mL/min. Alert ze strony FDA dotyczył 24 przypadków ciężkiej niewydolności nerek po zastosowaniu preparatu Reclast (Aclasta na terenie Europy), zawierającego kwas zoledronowy, który zarejestrowany i stosowany jest na terenie USA wyłącznie w terapii osteoporozy i choroby Pageta. [91]

Inne działania niepożądane

W opublikowanym przez MHRA dokumencie z lipca 2008 r. wskazano, że wśród dostępnych badań klinicznych odnotowano wzrost liczby przypadków migotania przedsionków serca wśród pacjentów poddanych terapii bisfosfonianami (kwas zoledronowy sprzedawany w postaci preparatu Aclasta, kwas pamidronowy, kwas alendronowy) w przypadku takich schorzeń, jak osteoporoza, choroba Pageta oraz w niektórych przypadkach terapii przeciwnowotworowej. Niemniej podjęta przez brytyjską agencję ocena ryzyka powikłań sercowych związanych z terapią bisfosfonianami pozwoliła zakwalifikować te zdarzenia do kategorii niskiego ryzyka, uwzględnionej w ChPL. [92]

W wyniku przeszukania strony internetowej FDA odnaleziono dokument z 1 lipca 2008 r., w którym poruszono problem występowania ciężkiego bólu kości, mięśni lub stawów u pacjentów poddanych terapii bisfosfonianami. Mogą one pojawić się w ciągu kilku dni, a nawet lat od rozpoczęcia terapii. Czynniki ryzyka wystąpienia tych objawów są nieznane. U części pacjentów przerwanie terapii prowadzi do całkowitego bądź częściowego ustąpienia bólów. FDA wskazuje, że bóle mięśniowo-szkieletowe są wynikiem ostrej fazy odpowiedzi na leczenie doustne lub dożylnie bisfosfonianami, która charakteryzuje się występowaniem gorączki, bólu kości, dreszczy. [93]

10.1.2. Denosumab

Hipokalcemia

Na stronie URPL oraz EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa odnoszące się do ryzyka ciężkiej hipokalcemii, mogącej zakończyć się zgonem. Wystąpienie hipokalcemii może nastąpić w dowolnym etapie leczenia przy stosowaniu leku denosumab, najczęściej w ciągu pierwszych 6 mies. terapii. Objawy towarzyszące hipokalcemii to zaburzenia świadomości, tężyczka, drgawki oraz wydłużenie odcinka QT w EKG. Informacje o ryzyku wystąpienia hipokalcemii, zalecenia mające na celu zmniejszenie jej ryzyka oraz informacje o odnotowanych zgonach zawarte zostały w drukach informacyjnych dotyczących produktu leczniczego. [94]

Dodatkowo na stronie MHRA odnaleziono ostrzeżenia dotyczące przypadków wystąpienia ciężkiej hipokalcemii u pacjentów stosujących denosumab, zarówno w dawce 120 mg, jak i w dawce 60 mg. Trzy z tych przypadków u pacjentów stosujących lek w dawce 120 mg były śmiertelne. Największe ryzyko wystąpienia hipokalcemii dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz chorych poddawanych dializom. [95] Denosumab od 10 lipca 2010 r. znajduje się na listach leków będących pod nadzorem MHRA. [96]

O ryzyku hipokalcemii ostrzega także FDA, wskazując na powtarzalną naturę zjawiska. W badaniach klinicznych u 33% pacjentów odnotowano co najmniej 2 epizody hipokalcemii, a u 16% badanych wystąpiły co najmniej 3 zdarzenia tego typu. [97]

Martwica kości szczęki

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat informujący o przypadkach wystąpienia martwicy kości szczęki (ONJ). Wśród pacjentów z obecnymi przerzutami do kości, leczonych produktem leczniczym Xgeva, w przypadku 2,2% leczonych zaobserwowano rozwój ONJ, średnio po przyjęciu 13 dawek leku. [98]

Inne działania niepożądane

W alercie z kwietnia 2012 r. FDA informuje, że preparat Xgeva stosowany u kobiet w ciąży może powodować obumarcie lub poważne deformacje zagrażające życiu płodu. Dane pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach. Stosowanie denosumabu u kobiet w ciąży jest zabronione.

Na podstawie wyników badań klinicznych dla preparatu Xgeva stosowanego w terapii kostnych powikłań nowotworowych FDA ostrzega, że w trakcie stosowania leku częściej niż w przypadku kwasu zoledronowego może dochodzić do incydentów hipofosfatemii (32% vs 20%).

10.2. Specjalne środki ostrożności z ChPL

Dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych produktów leczniczych skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (specjalne środki ostrożności z ChPL) zaprezentowano w Aneksie.

11. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 7 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ukierunkowanych na ocenę efektywności klinicznej ZOL, innych bisfosfonianów oraz denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Trzy spośród odnalezionych publikacji nie ograniczały się do RGK, ale obejmowały różne rodzaje nowotworów złośliwych, jednak z uwagi na fakt, że dostępne w nich były osobne wyniki dla populacji docelowej, uwzględniono również takie prace. W takim przypadku przedstawiono wyłącznie wnioski dotyczące RGK.

W jednym opracowaniu wtórnym przedstawiono wyniki porównania ZOL z aktywnym komparatorem (DNB), sześć prac dotyczyło porównania bisfosfonianów z BSC, natomiast w jednym przeprowadzono porównanie pośrednie denosumabu względem bisfosfonianów oraz BSC.

Do analizy nie włączano przeglądów niesystematycznych, analiz kosztów i ekonomicznych ani analiz wpływu na budżet.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, analizowanych punktów końcowych, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych zaprezentowano zbiorczo w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównania	Metodyka	Punkty końcowe	Wnioski autorów przeglądu
Berry 2006 [99]	KLO/BSC PAM/BSC ZOL/BSC	Populacja docelowa: mężczyźni z hormonalnym RGK i przerzutami do kości Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, metaanaliza Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, Cochrane Library, ASCO, American Urological Association (2004) Analiza danych: Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • Ból • Zużycie analgetyków • QoL • Przeżycie • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 8 RCT Liczba pacjentów: 1430</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: ZOL w porównaniu z BSC zmniejsza odsetek pacjentów doświadczających SRE, przy nieco wyższym niż w ramieniu BSC ryzyku wystąpienia AEs, takich jak: nudności, wymioty, gorączka, utrata wagi, anemia, zmęczenie oraz obrzęk kończyn dolnych (różnice NS odnośnie do wymienionych AEs). ZOL nie wpływa w sposób istotny statystycznie na jakość życia. Dla KLO oraz PAM nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w porównaniu z BSC ani w odniesieniu do bólu, ani w odniesieniu do powikłań kościuých (wyniki tylko dla PAM). Znamienny statystycznie wpływ na zmniejszenie odczuwania bólu wykazano dla KLO w podaniu doustnym, przy braku wpływu na pozostałe domeny QoL. Dla żadnego z leków nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite.</p>
Ford 2012 [100]	DNB/ZOL DNB/BSC	Populacja docelowa: pacjenci z nowotworami złośliwymi z przerzutami do kości Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science with Conference Proceedings (2011) Analiza danych: ilościowa (porównanie pośrednie)	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • Ból • QoL • Przeżycie • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 2 RCT^a Liczba pacjentów: 2323^a</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: DNB w porównaniu z ZOL istotnie statystycznie wydłuża czas do pierwszego SRE, jak również zmniejsza częstość oraz ryzyko wystąpienia powikłań kościuých. W porównaniu pośrednim wykazano, że DNB w porównaniu z BSC istotnie zmniejsza częstość występowania powikłań kościuých. Z powodu braku danych dotyczących bólu i QoL nie można wnioskować o skuteczności DNB odnośnie do tych punktów końcowych. DNB nie ma wpływu na przeżycie całkowite. Stosowanie DNB w porównaniu z ZOL wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hipokalcemii oraz martwicy kości szczęki/zuchwy, podczas gdy ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek (brak danych odnośnie do istotności statystycznej) oraz reakcji ostrej fazy jest niższe.</p>
Saad 2005 [101]	KLO/BSC PAM/BSC ZOL/BSC ETI, IB.	Populacja docelowa: mężczyźni z hormonalnym RGK z przerzutami do kości Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania jednoramienne Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE Analiza danych: Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • Ból • QoL • Poziom PSA • Przeżycie • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 6 RCT oraz 6 badań bez grupy kontrolnej Liczba pacjentów: bd</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W badaniach jednoramiennych stwierdzono, że stosowanie KLO, PAM oraz ETI zmniejsza odczuwanie bólu oraz zużycie analgetyków, aczkolwiek większe badania z grupą kontrolną nie potwierdziły tych doniesień. Zmniejszenie odczuwania bólu odnotowano również w jednoramiennym badaniu w przypadku IB. Jedynym BIS o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu redukcji SRE oraz w zmniejszeniu odczuwania bólu jest ZOL.</p>

Autor	Porównania	Metodyka	Punkty końcowe	Wnioski autorów przeglądu
Serpa Neto 2012 [102]	BIS/BSC	<p>Populacja docelowa: mężczyźni z RGK z przerzutami i/lub bez</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CANCELIT, ASCO (2009)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • BMD • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 15 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 2634</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: BIS skutecznie zapobiegają utracie masy kostnej u pacjentów z RGK, którzy są w trakcie terapii hormonalnej. Stosowanie BIS w porównaniu z BSC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań oraz osteoporozy, przy czym najskuteczniejszym lekiem z tej grupy jest ZOL</p>
Wong 2002 [103]	BIS ⁵ /BSC	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nowotworami złośliwymi z przerzutami do kości</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane Library, the Oxford Pain Database (2000)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ból • Zużycie analgetyków • QoL • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 3 RCT^a</p> <p>Liczba pacjentów: 155^b</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie BIS wiąże się ze zmniejszeniem odczuwania bólu w porównaniu z BSC, przy wyższym ryzyku przenawodnienia z powodu AEs. Najczęściej raportowanymi AEs były nudności oraz wymioty, ale różnica w porównaniu z grupą kontrolną nie była IS. Nie wykazano IS różnicy względem BSC w odniesieniu do QoL. W populacji docelowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BIS a BSC w odniesieniu do odczuwania bólu.</p>
Wu 2007 [104]	PAM/BSC ZOL/BSC	<p>Populacja docelowa: pacjenci z nowotworami złośliwymi z przerzutami do kości</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, ASCO, NCCN (2006)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • BMD • AEs 	<p>Liczba badań włączonych: 2 RCT^a</p> <p>Liczba pacjentów: 993^b</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: ZOL to jedyny BIS, który zmniejsza częstość SRE u mężczyzn z RGK i przerzutami do kości. ZOL oraz PAM zmniejszają utratę masy kostnej związaną z terapią antyandrogenową. Leczenie z zastosowaniem BIS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia takich AEs, jak: zaburzenia funkcji nerek, zaburzenia elektrolitowe, martwica kości szczęki (brak informacji dot. istotności statystycznej różnicy).</p>

Autor	Porównania	Metodyka	Punkty końcowe	Wnioski autorów przeglądu
Yuen 2010 [105]	BIS ^a /BSC	<p>Populacja docelowa: mężczyźni z RGK i przerzutami do kości</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT oceniające ból jako punkt końcowy</p> <p>Przeszukane bazy (Limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, LILACS, DARE, AMED, CENTRAL, Proceedings of ASCO (2005)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SRE • Ból • Zużycie analgetyków • QoL • Śmiertelność • Odpowiedź na leczenie • AES 	<p>Liczba badań włączonych: 10 RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 1955</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie BIS w porównaniu z BSC skutkowało zmniejszeniem odczuwania bólu, jednak różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Część SRE w grupie stosującej BIS w porównaniu z BSC była niższa (różnica na granicy istotności statystycznej). Stosowanie BIS w porównaniu z BSC wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia nudności. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą BIS i BSC odnośnie do śmiertelności, progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.</p>

ETI – kwas etydronowy; IB – kwas ibandronowy; ALN – kwas alendronowy; QoL – jakość życia; BMD – gęstość mineralna kości.

a) W opisie uwzględniono jedynie badania dotyczące populacji docelowej;

b) PAM, KLO, ZOL, ALN, kwas neridronowy;

c) KLO, ETI;

d) KLO, PAM, ZOL, ETI.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Porównanie efektywności klinicznej ZOL z komparatorami

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że ZOL należy do opcji o potwierdzonej skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym RGK. Stosowanie ZOL w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą pozwalało na istotne statystycznie wydłużenie czasu do pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego. Po 15 mies. obserwacji u ponad połowy pacjentów leczonych ZOL nie doszło do żadnego powikłania kostnego. Częstość oraz ryzyko dowolnego SRE były znamienne niższe w grupie ZOL w porównaniu z BSC. Istotnej statystycznie redukcji ulegały wszystkie zdarzenia objawowe, a także złamania patologiczne, w tym złamania kręgowce. Przejawem korzyści terapeutycznych ze stosowania ZOL była również znamienna statystycznie redukcja nasilenia dolegliwości bólowych zgłaszanych przez pacjentów, terapia nie wpływała natomiast na zużycie leków przeciwbólowych.

W grupie aktywnych komparatorów jedynym lekiem, który podobnie jak ZOL posiada udowodnioną skuteczność w prewencji SRE jest denosumab. [REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe aktywne komparatory – tj. KLO oraz PAM, należące obecnie do jedynych opcji terapeutycznych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu w Polsce, są interwencjami o niepotwierdzonej skuteczności w prewencji SRE u pacjentów z hormonoopornym RGK. W badaniu porównującym KLO z BSC w ogóle nie raportowano tego punktu końcowego, z kolei analiza wyników dla PAM wskazała na brak istotnych statystycznie różnic względem BSC. Stosowanie PAM w ogóle nie przyczyniało się do zmniejszenia bólu, podczas gdy efekt KLO był krótkotrwały (znamienne statystycznie różnice jedynie dla braku bólu w ocenie pacjenta w kumulacji ilościowej wyników po 3 mies. leczenia).

Żadna z ocenianych terapii nie wpływała znamienne na przebieg choroby nowotworowej, podkreślić jednak należy, że zgodnie z przyjętymi standardami praktyki klinicznej, celem terapeutycznym przy stosowaniu bisfosfonianów lub denosumabu u pacjentów z RGK z przerzutami do kości, jest prewencja SRE, a nie wydłużenie przeżycia całkowitego czy oddalenie w czasie progresji choroby.

Efektywność rzeczywista

Skuteczność ZOL stosowanego w warunkach rutynowej praktyki klinicznej potwierdzona została przez duże badanie obserwacyjne obejmujące ponad 4 tys. pacjentów z RGK z przerzutami do kości. Wyniki tej pracy wskazały, że w grupie leczonej ZOL w porównaniu z grupą kontrolną, niestosującą dożylnych bisfosfonianów, obserwowano ponad 30-procentową redukcję SRE, w tym również dowolnych złamań, jak też złamań kręgowych, złamań w okolicach biodra oraz innych zdarzeń pozakręgowych. Wykazano ponadto, że im dłużej pacjenci stosowali nieprzerwanie terapię, tym wyraźniej zaznaczały się istotne statystycznie korzyści kliniczne.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie alertów zgłaszanych na stronach agencji lekowych, wykazała, że zarówno bisfosfoniany, jak również denosumab, obarczone są ryzykiem martwicy kości szczęki/żuchwy. Z terapią bisfosfonianami mogą się także wiązać reakcje nadwrażliwości oraz atypowe złamania kości udowej, z kolei denosumab zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipokalcemii, której następstwem może być zgon. Należy nadmienić, że spośród obu preparatów, kwas zoledronowy należy do leków dłużej dostępnych na rynku, a jego profil bezpieczeństwa został dobrze poznany na przestrzeni wieloletniej praktyki klinicznej. Natomiast denosumab jest nowszym lekiem, którego dokładny profil bezpieczeństwa jest nadal weryfikowany.

13. DYSKUSJA

Analizę kliniczną oparto na wynikach badań odnalezionych w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, zgodnie z wytycznymi AOTM [1]. Wykorzystano dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych, a więc badań z najwyższego poziomu klasyfikacji badań pierwotnych. Odnaleziono jedną próbę kliniczną III fazy porównującą kwas zoledronowy z BSC, która to praca potwierdziła jego skuteczność. Zidentyfikowano również jedno badanie *head-to-head* dla porównania kwasu zoledronowego z denosumabem. Nie odnaleziono natomiast prac bezpośrednio porównujących kwas zoledronowy z pozostałymi bisfosfonianami (KLO i PAM), dlatego uwzględniono również badania o wspólnym dla ZOL i tych opcji ramieniu referencyjnym, którym było PLC dodane do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). W sumie w analizie uwzględniono wyniki 5 badań: 1 próbę kliniczną dla kwasu zoledronowego, 2 prace dla kwasu kłodronowego oraz 1 badanie dla kwasu pamidronowego. Łącznie wzięło w nich udział 3 054 pacjentów, z czego ponad połowa uczestniczyła w badaniu porównującym ZOL vs DNB (1 901 pacjentów). Dla porównania najmniejsze liczebnie prace obejmowały mniej niż 80 pacjentów (obydwie dotyczyły KLO). Wiarygodność badań dla ZOL (zarówno w porównaniu z BSC, jak i z DNB) oceniono na bardzo wysoką (5/5 pkt w skali Jadad), natomiast wiarygodność prób klinicznych dotyczących pozostałych bisfosfonianów oceniono na średnią (3/5 pkt w skali Jadad dla kwasu pamidronowego) lub niską do umiarkowanej (1–2 pkt w skali Jadad dla kwasu kłodronowego).

Wyniki badania Saad 2002 wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg jest lekiem skuteczniejszym od BSC w terapii pacjentów z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości. Znamienne statystycznie różnice na korzyść ZOL wykazano w odniesieniu do powikłań kostnych ogółem, powikłań objawowych ogółem, a także złamań patologicznych oraz złamań kręgowych. Warto tutaj podkreślić, iż badana populacja była w momencie rozpoczęcia badania dość mocno obciążona. Średni czas od rozpoznania przerzutów do kości wynosił 26 mies., a 30% pacjentów miało powikłania kostne w momencie rozpoczęcia badania. W populacji ogólnej nie wykazano znamiennego ZOL na poprawę ogólnego funkcjonowania, jednak warto tu przytoczyć wyniki analizy dodatkowej Weinfurt 2005, uwzględniającej wyniki pacjentów, u których raportowano wystąpienie powikłań kostnych w trakcie badania. Autorzy publikacji wykazali, że wystąpienie SRE ma powoduje obniżenie jakości życia pacjentów. Największy wpływ wykazano dla radioterapii kości, która oddziaływała negatywnie zarówno na ogólny wynik w skali FACT-G, jak i domeny określające stan funkcjonalny, fizyczny i emocjonalny. Występowanie złamań patologicznych miało natomiast negatywny wpływ na stan emocjonalny oraz fizyczny. [106] Pomimo iż badania Saad 2002 nie zaprojektowano do oceny nasilenia bólu i jego obecność nie stanowiła kryterium włączenia do badania, przewagę ZOL odnotowano również w odniesieniu do tego punktu końcowego. Stosowanie ZOL nie wpływało natomiast w sposób istotny statystycznie na przeżywalność, przy czym należy zauważyć, że pomimo iż badania nie zaprojektowano do oceny śmiertelności, w ramieniu ZOL obserwowano numerycznie

mniej zgonów niż w grupie kontrolnej. Wyniki badania obserwacyjnego Henk i Kaura 2012 [107] wskazują, iż terapia ZOL może przyczynić się nie tylko do zmniejszenia ryzyka powikłań kostnych, ale także do poprawy przeżycia. Ograniczeniem wspomnianej pracy jest fakt, że analizy przeżycia nie przeprowadzono z dostosowaniem.

Wyniki jedyne go odnalezionego badania *head-to-head* porównującego kwas zoledronowy z denosumabem (Fizazi 2010) wskazują, iż denosumab wydłuża czas do wystąpienia SRE (zarówno pierwszego, jak i pierwszego i kolejnych) oraz skuteczniej zapobiega występowaniu powikłań kostnych ogółem. [REDACTED]

[REDACTED] nie można jednak wykluczyć, iż mogła ona oddziaływać na uzyskane wyniki. ZOL i DNB miały porównywalny wpływ na przebieg choroby nowotworowej, podobnie różnic nie wykazano w odniesieniu do jakości życia oraz odczuwania bólu (tutaj przewagę wykazano jedynie w podgrupie pacjentów z mniejszymi dolegliwościami bólowymi na początku badania).

Niniejsza analiza kliniczna była również ukierunkowana na porównanie ZOL z KLO i PAM. Żaden z tych preparatów nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z RGK z przerzutami do kości, ze względu na brak dowodów na ich skuteczność w zapobieganiu SRE. Tym niemniej aktualnie w Polsce są to jedyne preparaty finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji, dlatego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ZOL, będzie on w pierwszej kolejności zastępował obecnie stosowane bisfosfoniany.

Ze względu na heterogeniczność badań porównujących poszczególne bisfosfoniany z placebo, szczególnie w obszarze punktów końcowych, przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem nie było możliwe. Ograniczono się jedynie do zestawienia wyników badań RCT porównujących poszczególne opcje z placebo, dodanym do BSC. Wykazano w ten sposób, że jedynym bisfosfonianem o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z RGK z przerzutami do kości jest ZOL, którego stosowanie również przyczynia się do zmniejszenia odczuwania bólu.

Dotychczas brak jest dowodów na skuteczność KLO oraz PAM w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z RGK z przerzutami do kości. W badaniach dla KLO w ogóle nie oceniano powikłań kostnych, zaś w badaniu dla PAM różnica względem BSC nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Badania dla obydwu tych leków ukierunkowane były w pierwszym rzędzie na ocenę wpływu interwencji na ból, jednakże i w tym przypadku różnice względem ramienia kontrolnego nie były znamienne statystycznie, z wyjątkiem braku bólu w ocenie pacjenta po 3 mies. leczenia, dla którego wykazano przewagę KLO jedynie w kumulacji ilościowej obydwu badań, natomiast wynik skumulowany po 6 mies. nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej. Warto zwrócić uwagę, że uzyskane dla PAM i KLO wyniki obarczone są dużą niepewnością, wynikającą z niewielkiej liczebności próby, przy wysokiej utracie pacjentów z badania (dla KLO) oraz zbyt krótkim okresie obserwacji (dla PAM).

Wyniki te są zgodne z wnioskami odnalezionych przeglądów systematycznych [102, 108, 109] oraz wytycznymi praktyki klinicznej. Znamienne statystycznie wpływy pozostałych bisfosfonianów na ból wykazano jedynie w badaniach jednoramiennych (kwas kłodronowy, pamidronowy, etydronowy oraz ibandronowy) [101], a także w pracach, w których kumulowano wyniki uzyskane dla różnych leków tej grupy i różnych nowotworów złośliwych [103], przy czym w tym przypadku stosowanie bisfosfonianów wiązało się również z wyższym niż w ramieniu kontrolnym ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Wyniki opracowania Yuen 2010, w którym również skumulowano wyniki badań dla różnych bisfosfonianów (KLO, PAM, ETI, ZOL) wskazują, iż częstość występowania powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości była niższa niż w grupie BSC (różnica na granicy istotności statystycznej), przy braku wpływu na ból. [105]

Profil bezpieczeństwa kwasu zoledronowego wydaje się akceptowalny. Wyniki badań z randomizacją wskazują, że w porównaniu z BSC znamienne statystycznie częściej raportowano występowanie anemii oraz gorączki, podczas gdy ból kostny raportowano rzadziej. Stosowanie ZOL w porównaniu z denosumabem związane było z mniejszym ryzykiem występowania poważnych działań niepożądanych, a także martwicy kości szczęki/żuchwy oraz hipokalcemii (w tym poważnej hipokalcemii). ZOL istotnie statystycznie częściej niż DNB prowadził natomiast do występowania działań niepożądanych o przebiegu sugerującym reakcję ostrej fazy. Odnalezione opracowania wtórne wskazywały ponadto na zwiększone ryzyko występowania zaburzeń funkcji nerek oraz zaburzeń poziomu elektrolitów, towarzyszące terapii kwasu zoledronowego [100], jak i bisfosfonianów ogółem [109]. We wspomnianych publikacjach nie podano informacji, czy uzyskane różnice były istotne statystycznie.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa interwencji ocenianej oraz komparatorów, przeszukano strony agencji rządowych, zajmujących się tą problematyką (EMA, FDA, URPL). Publikowane alerty bezpieczeństwa dla bisfosfonianów dotyczyły przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy, atypowych złamań kości udowej, migotania przedsionków oraz niewydolności nerek. Na zwiększone ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy związane z terapią bisfosfonianami wskazują również 3 opracowania wtórne, ukierunkowane na ocenę częstości występowania tego zdarzenia u pacjentów z różnymi typami nowotworów, a także schorzeniami reumatycznymi, osteoporozą czy chorobą Pageta. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju martwicy jest siła działania leku, droga podania (wyższe ryzyko związane jest z bisfosfonianami podawanymi dożylnie) oraz dawka skumulowana. Również inwazyjne zabiegi stomatologiczne wydają się mieć wpływ na wzrost ryzyka tego zdarzenia. Zwiększone ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy raportowano również u pacjentów leczonych denosumabem. Wyniki bezpośredniego porównania kwasu zoledronowego z denosumabem wskazują, iż ryzyko to jest dla denosumabu wyższe niż dla kwasu zoledronowego. [28] Według FDA u 2,2% pacjentów z obecnymi przerzutami do kości, leczonych produktem leczniczym Xgeva, zaobserwowano rozwój martwicy kości szczęki/żuchwy.[98]

Wnioski z niniejszej analizy klinicznej są zgodne zarówno z opublikowanymi przeglądami systematycznymi, jak i z wytycznymi postępowania. Zarówno polskie, jak również europejskie czy

amerykańskie zalecenia wskazują na kwas zoledronowy oraz denosumab, jako jedyne leki o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu występowania powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości. Denosumab, pomimo iż wydaje się mieć wyższą skuteczność, związany jest z częstszym występowaniem poważnych działań niepożądanych, w szczególności martwicą szczęki/zuchwy oraz hipokalcemią. Kwas zoledronowy, cechując się nieco niższą skutecznością niż denosumab, wydaje się opcją bardziej bezpieczną, o zadawalającym stosunku korzyści do ryzyka. Obie opcje terapeutyczne były już oceniane przez AOTM. Denosumab otrzymał negatywną rekomendację AOTM, argumentowaną brakiem potwierdzonej skuteczności leku w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Należy jednak podkreślić, że stanowisko Rady Przejrzystości odsyła w takiej sytuacji do argumentów, które nie są uznawane przez żadne ze standardów światowych za cele terapeutyczne w przedmiotowym wskazaniu. Zarówno denosumab, jak i kwas zoledronowy podawane są pacjentom w celu redukcji ryzyka i częstości SRE, a nie po to, aby odsunąć w czasie progresję czy zgon. [53] Kwas zoledronowy w postaci preparatu oryginalnego Zometa otrzymał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych w terapii RGK z przerzutami do kości, pod warunkiem obniżenia ceny. [49] Pojawienie się na rynku preparatu generycznego (Zomikos®) o cenie niższej niż cena preparatu oryginalnego stwarza znaczne szanse na podjęcie przez płatnika publicznego pozytywnej decyzji refundacyjnej dla kwasu zoledronowego, skutkującej korzyściami zarówno z perspektywy pacjenta, jak również systemu ochrony zdrowia.

14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istniejące ograniczenia, które napotkano w czasie prac nad analizą kliniczną. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianych interwencji.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy, biorąc pod uwagę jej cel, jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty zdrowotne uzyskane podczas terapii ZOL z pozostałymi bisfosfonianami uznanymi za komparatory, tj. KLO oraz PAM. Należy jednak podkreślić, że wobec braku potwierdzonej skuteczności PAM i KLO, nie można oczekiwać projektowania badań ukierunkowanych na porównanie jakiegokolwiek opcji terapeutycznej z tymi preparatami.

Pozostałe uwagi dotyczące ograniczeń związanych z jakością i dostępnością dowodów naukowych przedstawione zostały poniżej:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
2. Badania włączone do analizy z porównaniem KLO vs BSC charakteryzowały się niską (Elomaa 1992, 1/5 pkt) lub umiarkowaną (Kylmala 1997, 2/5 pkt) wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Jadad. W żadnej z prac nie podano informacji odnośnie do zastosowanych metod randomizacji i zaślepienia, jak również na temat ukrycia kodu alokacji (możliwy *selection bias*). W pracy Elomaa 1992 nie jest jasne, czy w ogóle zastosowano zaślepienie (możliwy *detection bias*). Do wyników wspomnianych badań należy podchodzić z ostrożnością.
 3. Badanie z porównaniem PAM vs BSC charakteryzowało się średnią (3/5 pkt) wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Jadad. Tutaj również nie podano informacji odnośnie do zastosowanych metod randomizacji i zaślepienia, ani na temat ukrycia kodu alokacji.
 4. Niewielka liczebność prób w badaniach dotyczących KLO. Łącznie wzięło w nich udział zaledwie 132 pacjentów. Dodatkowo utrata pacjentów z badania w pracach dotyczących tego leku również była wysoka. Obydwa te czynniki najpewniej nie pozostawały bez wpływu na możliwości wykazania różnic znamiennej statystycznie.
 5. Różnice w punktach końcowych. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach dotyczących ZOL (zarówno porównanie z DNB, jak i z BSC) były powikłania kostne. Prace dotyczące KLO oraz PAM zaprojektowano do oceny wpływu interwencji na odczuwanie bólu. W badaniach dotyczących KLO w ogóle nie raportowano wyników na temat SRE, zaś w publikacji na temat PAM zastosowano odmienną niż w badaniach dla ZOL definicję tego zdarzenia.

15. BIBLIOGRAFIA

1. AOTM; Wytoczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. W. Warszawa 2011.
4. Stasiewicz D, et al. Epidemiologia oraz czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. *Pol Merk Lek*. 2012; 195:163–167.
5. Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate Cancer. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.
6. Krzakowski M, et al. *Zalecenia postępowania diagnostycznego-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009 r.*. 2009.
7. Krajowy rejestr nowotworów. <http://85.128.14.124/krn/>.
8. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatonski W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>.
9. Wcisło G, Kornulik J, Leśniewski-Kmak K, et al. Przerzut do kości jako źródło pierwszych objawów klinicznych raka. *Wspolcz. Onkologia*. 2002; 6:206–215.
10. TNM Classification Help. Manual for cancer staging. <http://cancerstaging.blogspot.com/#/nmc01-note-0001> (18.12.2012).
11. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *The Journal of urology*. 2002; 167(2 Pt 2):953–958; discussion 959.
12. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, et al. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2006; 2(4):152–164.
13. Käkönen S-M, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(S3):834–839.
14. Saad F, Clark N, Colombel M. Natural History and Treatment of Bone Complications in Prostate Cancer. *European Urology*. 2006; 49:429–440.
15. Pawlak WZ, Szczylik C. Mechanizmy rozwoju przerzutów nowotworowych do kości – cel dla nowoczesnego leczenia. *Wspolcz. Onkologia*. 2002; 6:644–652.
16. Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control*. 2012; 19:92–101.
17. Bączyk M. Zasady kwalifikacji i prowadzenia terapii radioizotopowej przerzutów nowotworowych do kości. *Nowa Medycyna*. 2002; 6:
18. Saylor PR, Smith MR. Bone health in prostate cancer *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*.
19. Clines GA, Guise TA. Mechanisms and treatment for bone metastases. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2004; 2:295–302.
20. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature reviews. Endocrinology*. 2011; 7(4):208–218.
21. Rolski J, Pawlicki M. Błędy przy rozpoznawaniu i leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. *Wspolcz. Onkologia*. 2004; (8):25–28.
22. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010; 184(1):162–167.
23. Scosyrev E, Wu G, Mohile S, et al. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer and the risk of overt metastatic disease at presentation: analysis of trends over time. *Cancer*. 2012; 118(23):5768–5776.
24. Mazurkiewicz T. Przerzuty nowotworów do kości – problem leczniczy i społeczny. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja*. 2003; 5(2):141–144.
25. Jensen A, Jacobsen J, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*. 2011; 11(1):29.

26. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(0732-183X (Print)):4277–4284.
27. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458–1468.
28. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer [abstract no. LBA4507]. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:951.
29. NICE. Metastatic spinal cord compression. Guidance/Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/> (5.12.2012).
30. Buss T, et al. Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006; 5:34–38.
31. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12(20):6243s–6249s.
32. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdansk <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.
33. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(6):733–759.
34. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18(6):1378–1391.
35. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20(17):3719–3736.
36. Serkies K. Rola dwufosfonianów w leczeniu przerzutów do kości – podsumowanie badań klinicznych. *Wspolcz. Onkologia*. 2001; 5:191–194.
37. Aapro M, Abrahamsson P, Body JJ, et al. Wskazówki dotyczące stosowania bisfosfonianów u chorych na guzy łebe. Zalecenia międzynarodowego zespołu ekspertów. *Annals of Oncology*. 2008; 19:420–432.
38. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates Directly Regulate Cell Proliferation, Differentiation, and Gene Expression in Human Osteoblasts. *Cancer Research*. 2000; 60(21):6001–6007.
39. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic Acid Exhibits Inhibitory Effects on Osteoblastic and Osteolytic Metastases of Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2003; 9(1):295–306.
40. Milecki P. Przerzuty do kości: możliwości radioterapii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 7(5):264–268.
41. Zakład Brachyterapii - Wielkopolskie Centrum Onkologii - brachyterapia HDR, brachyterapia PDR. <http://www.wco.pl/zb/?m=2&id=11> (6.2.2013).
42. Pawlak WZ, Wawarocka-Pawlak M. Leczenie przerzutów raka piersi do kości. *Wspolcz. Onkologia*. 2006; 10(8):401–407.
43. Leczenie bólów nowotworowych. J. Jarosz. http://www.puo.pl/pdf/leczenie_bolow_nowotwor.pdf (12.2.2013).
44. NCCN. Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate.pdf>.
45. Heidenreich A. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2012;
46. Horwich A, Parker C, Bangma C, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(Supplement 5):v129–v133.
47. NICE. Prostate cancer. Diagnosis and treatment. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf>.
48. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13939/61129/61129.pdf> (12.11.2012).
49. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu ZOMETA. 08.08.2011. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-70-2011-Zometa/R_56_2011_Zometa.pdf (30.11.2012).
50. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Zometa. Nr 29/02. 12 stycznia 2004 r. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Zoledronic_acid_INDEPENDENT_REVIEW_PANEL.pdf (3.12.2012).
51. Department of Health and Ageing - July 2012 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-july12-positive> (3.12.2012).

52. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Zometa. 21 lipca 2010 r. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/zometa_-_ct-5593.pdf (11.12.2012).
53. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu XGEVA. 25.06.2012. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-36-2012-Xgeva_denosumab/RP_30_2012_Xgeva_denosumab.pdf (30.11.2012).
54. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Xgeva. Numer 752/11. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Xgeva_Non_Submission_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf (3.12.2012).
55. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Xgeva. Lipiec 2011. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B13D12D0291FBCE7CA2579340013A856/\\$File/Denosumab%20XGEVA%20Amgen%20PSD%205-6%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B13D12D0291FBCE7CA2579340013A856/$File/Denosumab%20XGEVA%20Amgen%20PSD%205-6%202011-07%20FINAL.pdf) (3.12.2012).
56. Rekomendacja CDEC w sprawie finansowania preparatu Xgeva. 16 listopada 2011. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xgeva_Nov-18-11_e.pdf (3.12.2012).
57. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu ZOMETA. 17.11.2008. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_64_17_2008_kwas_zoledronowy_Zometa.pdf (29.11.2012).
58. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Zometa. Lipiec 2011. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> (13.12.2012).
59. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu XGEVA. 3.09.2012. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/029/REK/RP_51_2012_Xgeva.pdf (13.12.2012).
60. AOTM. Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-70-2011-Zometa/OT-380_Zometa_%28Zoledronic_acid%29.pdf (11.1.2013).
61. Charakterystyka produktu leczniczego Zomikos. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-06-25_29%2005%2012_Zomikos_ChPL_PL-H-0191-001-DC%20clean.pdf.
62. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Zometa. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf.
63. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lipcu 2012r. http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3577/original/Biuletyn_2012-07_EAN.pdf?1347883349.
64. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/10/akt.pdf.
65. Wykaz leków w Polsce. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=0>.
66. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 31 marca 2011 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf.
67. Charakterystyka produktu leczniczego (Xgeva) denosumab. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf (12.12.2012).
68. Charakterystyka produktu leczniczego Bonafos. http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonafos_kaps_400.pdf.
69. Charakterystyka produktu leczniczego Sindronat. http://leki.urpl.gov.pl/files/Sindronat_400_mg.pdf.
70. bonafos_koncentrat_ulozka.pdf (Obiekt http://www.szpiczak.bialystok.pl/bonafos_koncentrat_ulozka.pdf application/pdf). (8.11.2012).
71. Charakterystyka produktu leczniczego (Aredia) pamidronian. http://onkologia-online.pl/upload/1/29/Aredia_60.php.pdf (8.11.2012).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Pamidia). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16_pamidia%203%20ch.pdf (8.11.2012).
73. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat medac) pamidronian. http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamidronat_medac.pdf (8.11.2012).
74. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat-ratiopharm) pamidronian. http://onkologia-online.pl/upload/1/295/Pamidronat_ratiopharm.PDF (8.11.2012).
75. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamifos) pamidronian. http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamifos_30.pdf (8.11.2012).
76. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamisol) pamidronian. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-10-16_SPC_Pamisol\(9mg-ml\)_VarIB029_Fianl-clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-10-16_SPC_Pamisol(9mg-ml)_VarIB029_Fianl-clean.pdf) (8.11.2012).

77. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamistad) pamidronian. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-10-02_SPC_Pamistad_3mg-ml_VarIB024_2012-09-07.pdf (8.11.2012).
78. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamitor) pamidronian. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamitor.pdf> (8.11.2012).
79. Bolland A, Dickson R, Jack B, et al. Best supportive care: Do we know what it is? http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=y5PHFNh_S88%3D&tabid=625.
80. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(31):5139–5140.
81. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
82. Brozek J., Oxman A., Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
83. PRISMA. <http://www.prisma-statement.org/history.htm> (7.11.2012).
84. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*. 1999; 354(9193):1896–1900.
85. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(1460-2105 (Electronic)):879–882.
86. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *International Urology and Nephrology*. 1992; 24(0301-1623 (Print)):159–166.
87. Kylmala T, Taube T, Tammela TL, et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 1997; 76(0007-0920 (Print)):939–942.
88. EMA. EMA. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/04/human_pha_detail_000027.jsp&mid=WC0b01ac058001d126 (5.12.2012).
89. Komunikat URPL. Ważna informacja, dotycząca stosowania produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany i związanego z tym ryzyka atypowych złamań kości udowej. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2636/original/DDL_bisfosfoniany_ok_final.pdf (5.2.2013).
90. CHMP ASSESSMENT REPORT ON BISPHOSPHONATES AND OSTEONECROSIS OF THE JAW, 24 .09.2009 EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf (17.12.2012).
91. FDA. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm> (17.12.2012).
92. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, MHRA, 2008 - Bisphosphonates: atrial fibrillation. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con020567.pdf> (17.12.2012).
93. FDA, 0.1.07.2008. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers > Information for Healthcare Professionals: Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124165.htm> (17.12.2012).
94. XGEVA_21.08.2012 URPLWMIpB. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3506/original/XGEVA_DHCP_final.pdf?1345814833 (17.12.2012).
95. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra.gov.uk. Denosumab: fatal cases of severe symptomatic hypocalcaemia, and risk of hypocalcaemia at any time during treatment – monitoring recommended. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199560> (10.1.2013).
96. New drug under intensive surveillance. MHRA. July 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con088051.pdf> (17.12.2012).
97. Xgeva prescribing informations. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125320s007lbl.pdf (10.1.2013).
98. FDA. Safety Information > Xgeva (Denosumab). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303740.htm> (17.12.2012).
99. Berry S, Waldron T, Winquist E, et al. The use of bisphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. *The Canadian journal of urology*. 2006; 13(4):3180–3188.
100. Ford JA, Jones R, Elders A, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012;

101. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P. The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2005; 23(0724-4983 (Print)):14–18.
102. Serpa NA, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15(1476-5608 (Electronic)):36–44.
103. Wong-Rebecca KS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane.Database.of.Systematic.Reviews*. 2002;
104. Wu S, Dahut WL, Gulley JL. The use of bisphosphonates in cancer patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2007; 46(5):581–591.
105. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006; (4):CD006250.
106. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2005; 16(0923-7534 (Print)):579–584.
107. Henk HJ, Kaura S. Assessment of zoledronic acid treatment patterns and clinical outcomes in patients with bone metastases from genitourinary cancers. *Journal of medical economics*. 2012; 15(1):185–194.
108. Berry S, Waldron T, Winquist E, et al. The use of bisphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. *The Canadian journal of urology*. 2006; 13(4):3180–3188.
109. Wu S, Dahut WL, Gulley JL. The use of bisphosphonates in cancer patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2007; 46(5):581–591.

16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Tabela 69.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.3.2 AN: Rozdz. 1	AK: str. 54–55 AN: str. 8–19
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 15–33
opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 4	str. 44–50
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 6 AN: Rozdz. 1	AK: str. 60–73 AN: str. 8–19
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.2 i 5.3	str. 52–57
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 11	str. 106–109
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 6.1 AN: Rozdz. 3	AK: str. 62–73 AN: str. 25–34
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK: Rozdz. 6.1 AN: Rozdz. 3	AK: str. 62–73 AN: str. 25–34
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.2 i 5.3	str. 52–57
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6.1 AN: Rozdz. 2 i 3	AK str. 62–73 AN str. 20–24 i 25–34
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AN: Rozdz. 1.1	str. 8–14
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6	str. 61 (Rys. 3)
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK: Rozdz. 6.1 AN: Rozdz. 3	AK str. 62–73 str. 25–34
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 7 i 8	str. 74–97
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AN: Rozdz. 7	AN: Rozdz. 49–51
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – dokument główny analizy klinicznej (niniejszy dokument); AN – aneks do niniejszej analizy klinicznej, stanowiący załącznik do niniejszego dokumentu.

17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat PICO określający zakres analizy klinicznej	14
Tabela 2.	Liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999–2010 [7]	16
Tabela 3.	Współczynniki zapadalności na RGK w Polsce wg KRN na 2010 r. w zależności od województwa i wieku.....	17
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM wg UICC z 2011 r. [6]	20
Tabela 5.	Stopień złośliwości histologicznej wg zmodyfikowanej skali Gleasona [6]	21
Tabela 6.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania RGK wg TNN	22
Tabela 7.	Najczęstsze typy przerzutów do kości w zależności od ogniska pierwotnego [17].....	24
Tabela 8.	Roczna zapadalność na RGK w stadium przerzutowym [na 100 000 mężczyzn] – dane z rejestru SEER	26
Tabela 9.	Preparaty refundowane ze środków publicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym	38
Tabela 10.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących leków wpływających na metabolizm kostny	39
Tabela 11.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania kwasu zoledronowego w RGK	39
Tabela 12.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania denosumabu w RGK.....	39
Tabela 13.	Podsumowanie wyboru komparatora dla kwasu zoledronowego w ramach analiz HTA	42
Tabela 14.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego.....	45
Tabela 15.	Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce [65, 66]	46
Tabela 16.	Najczęściej występujące działania niepożądane denosumabu	47
Tabela 17.	Preparaty denosumabu dostępne w Polsce [65, 67].....	47
Tabela 18.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu kłodronowego.....	48
Tabela 19.	Preparaty kwasu kłodronowego dostępne w Polsce [65, 66]	49
Tabela 20.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego	50
Tabela 21.	Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [65, 66]	50
Tabela 22.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	55
Tabela 23.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu zoledronowego vs placebo	63
Tabela 24.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu kłodronowego vs placebo	65
Tabela 25.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu pamidronowego vs placebo	66
Tabela 26.	Ocena homogeniczności badań porównujących ZOL oraz KLO i PAM ze wspólnym ramieniem referencyjnym.....	68
Tabela 27.	Definicje SRE w badaniach dla ZOL oraz PAM.....	69
Tabela 28.	Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach dla porównania interwencji ocenianej oraz komparatyw z BSC	71
Tabela 29.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania kwasu zoledronowego vs denosumab	73
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE.....	74
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do rocznej częstości występowania SRE.....	74
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SRE	75
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do odczuwania bólu.....	75
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego	76
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do zgonów.....	76
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do progresji choroby.....	77
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie.....	77
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	77

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych	78
Tabela 40. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ZOL vs BSC	79
Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do czasu do wystąpienia SRE.....	81
Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do wystąpienia SRE.....	81
Tabela 43. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do odczuwania bólu	82
Tabela 44. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do przeżycia	82
Tabela 45. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do zgonów.....	83
Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do progresji nowotworu	83
Tabela 47. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych	83
Tabela 48. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL vs DNB w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych	84
Tabela 49. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do powikłań kostnych.....	85
Tabela 50. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do bólu	86
Tabela 51. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do ogólnego funkcjonowania	86
Tabela 52. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie	87
Tabela 53. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na progresję choroby.....	87
Tabela 54. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do remisji zmian nowotworowych.....	87
Tabela 55. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i KLO względem BSC w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych	88
Tabela 56. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do ryzyka powikłań kostnych	89
Tabela 57. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na ból.....	90
Tabela 58. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na ogólne funkcjonowanie	90
Tabela 59. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na przeżycie	91
Tabela 60. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na progresję choroby.....	91
Tabela 61. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM względem BSC w odniesieniu do wpływu terapii na remisję zmian nowotworowych.....	91
Tabela 62. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.....	92
Tabela 63. Wyniki analizy klinicznej dla porównania ZOL i PAM w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych	92
Tabela 64. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania kwasu zoledronowego z aktywnymi komparatorami oraz z BSC	96
Tabela 65. Charakterystyka pacjentów z badania Henk 2012.....	98
Tabela 66. Częstość złamań u pacjentów stosujących ZOL w porównaniu z brakiem leczenia BIS	99
Tabela 67. Śmiertelność u pacjentów z RGK stosujących ZOL w porównaniu z brakiem leczenia BIS	101
Tabela 68. Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	107
Tabela 69. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej	122

18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. System klasyfikacji patomorfologicznej komórek RGK wg Gleasona [za 11]	21
Rysunek 2. Siła działania bisfosfonianów [37]	30
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA	61
Rysunek 4. 2-letnie przeżycie pacjentów leczonych ZOL, oraz grupy kontrolnej	100

ANEKS

KWAS ZOLEDRONOWY (ZOMIKOS®) W PREWENCJI POWIKŁAŃ KOSTNYCH U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM, HORMONOPORNYM RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI

Wersja 1.0

Agnieszka Rogóż-Sitek
Elżbieta Olewińska
Magdalena Michalska
Przemysław Ryś
Joanna Skarżyńska-Duk

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 14 stycznia 2013

Aktualizacja wyszukiwania: 14 marca 2013

Kierownik projektu: Agnieszka Rogóż-Sitek

Autorzy:

Agnieszka Rogóż-Sitek (AR)	koordynacja prac, opracowanie tekstu analizy
Elżbieta Olewińska (EO)	przeszukanie baz, opracowanie strategii, ekstrakcja wyników z badań, opracowanie tekstu analizy
Magdalena Michalska (MM)	włączanie/wykluczanie badań, ekstrakcja wyników z badań

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: Sławomir Siejka

Kontrola merytoryczna: Przemysław Ryś

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Vipharm S.A.

Ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki

Zamawiającego reprezentował:

Pan Jan Szelejewski (Prezes Vipharm S.A.)

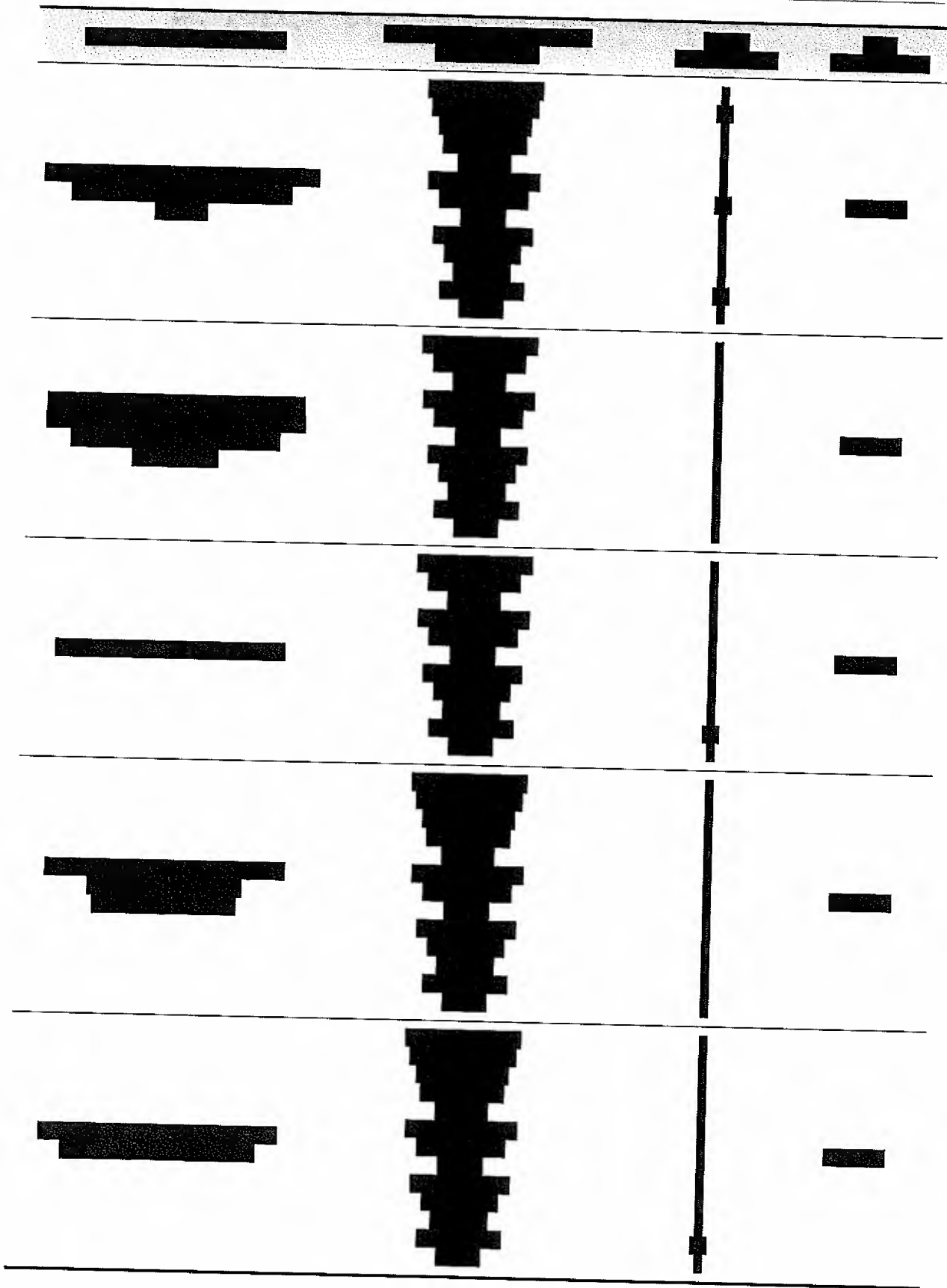
SPIS TREŚCI

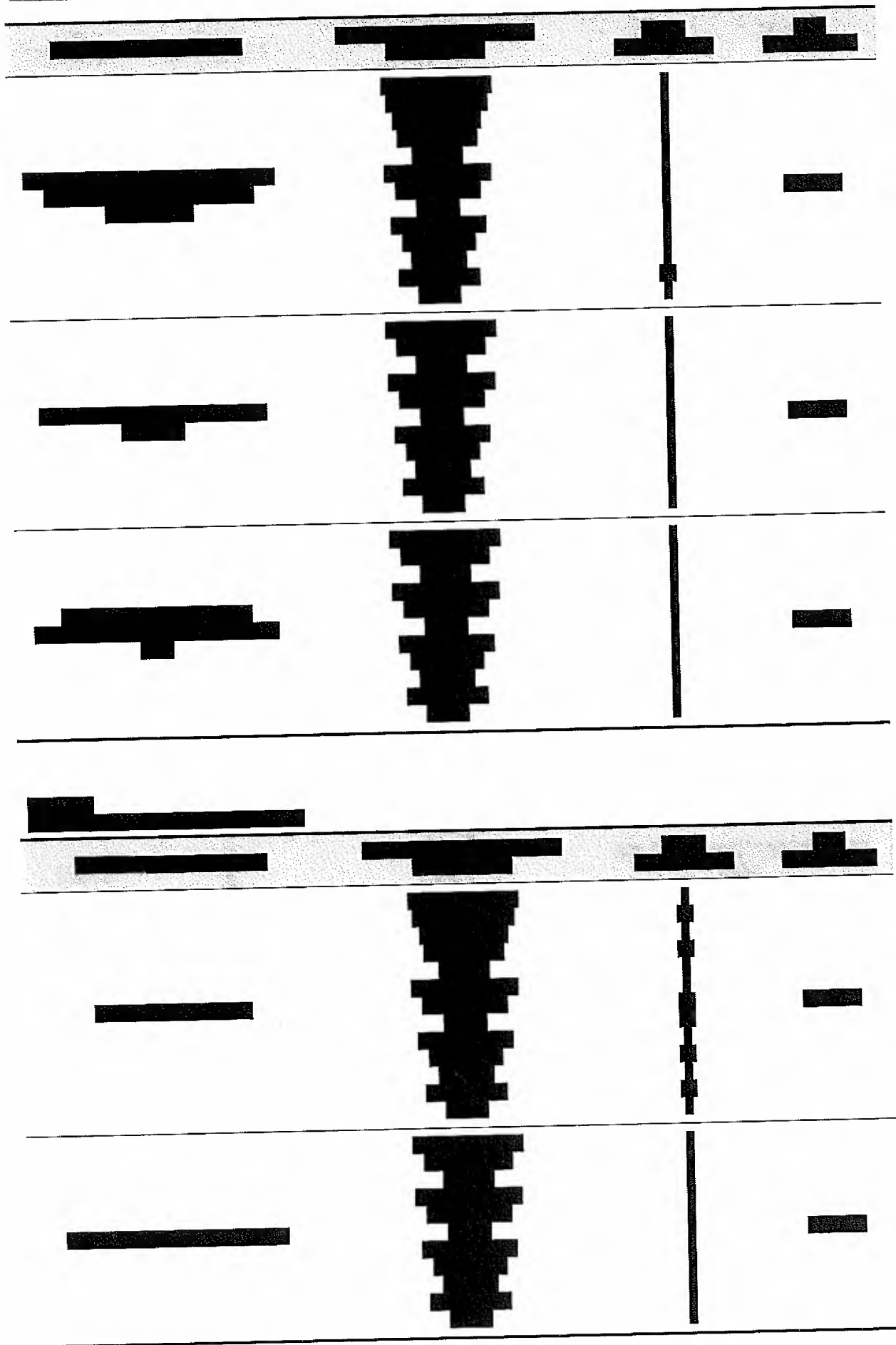
1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	8
1.1. Wyniki przeszukania głównych baz informacji medycznej.....	8
1.2. Wyniki przeszukania pozostałych baz i stron towarzystw naukowych.....	15
2. Badania włączone i wykluczone	20
2.1. Badania włączone do analizy	20
2.2. Badania wykluczone z analizy.....	21
2.3. Badania zidentyfikowane w toku doszukania.....	24
3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej	25
3.1. Kwas zoledronowy vs BSC	25
3.2. Kwas klodronowy vs BSC	27
3.3. Kwas pamidronowy vs BSC	31
3.4. Kwas zoledronowy vs denosumab.....	33
4. Definicje punktów końcowych i kwestionariusze	35
4.1. Definicje punktów końcowych	35
4.2. Skale oceniające jakość życia w analizowanych badaniach.....	36
5. Wyniki dla porównania bezpośredniego komparatorów z BSC.....	40
5.1. Wyniki dla porównania KLO z BSC.....	40
5.1.1. Powikłania kostne	40
5.1.2. Jakość życia.....	40
5.1.3. Przebieg choroby nowotworowej	44
5.1.4. Bezpieczeństwo	45
6. Wyniki dla porównania PAM z BSC	46
6.1.1. Powikłania kostne	46
6.1.2. Jakość życia.....	46
6.1.3. Przebieg choroby nowotworowej	47
6.1.4. Bezpieczeństwo	48
7. Specjalne środki ostrożności z ChPL.....	49
8. Badania w toku	52
9. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych	58
10. Formularze dla ekstrahowanych danych	59

11. Bibliografia	61
12. Spis tabel	68
13. Spis wykresów	70

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2. BADANIA WŁĄCZONE I WYKLUCZONE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp. Nr	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Adres
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[The following table content is entirely redacted with black bars.]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO KOMPparatorÓW Z BSC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

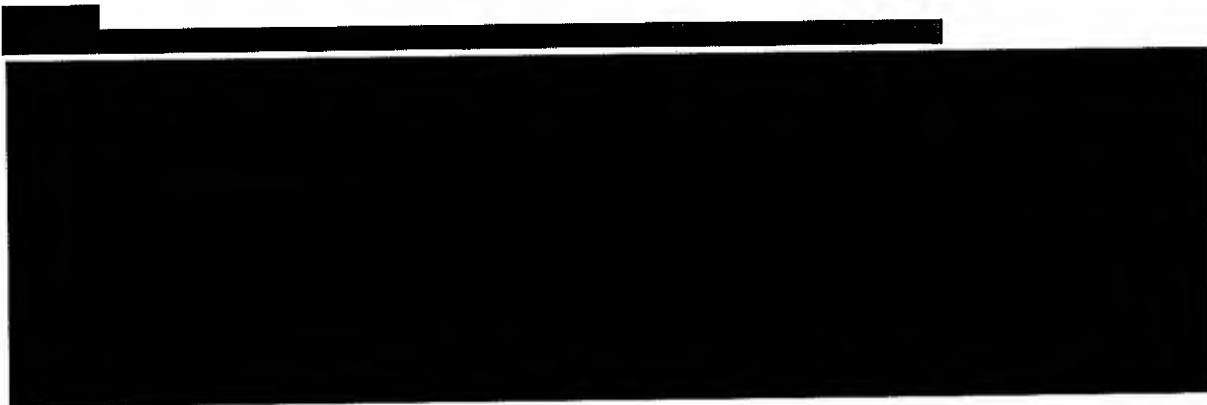
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA PAM Z BSC

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI Z CHPL

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

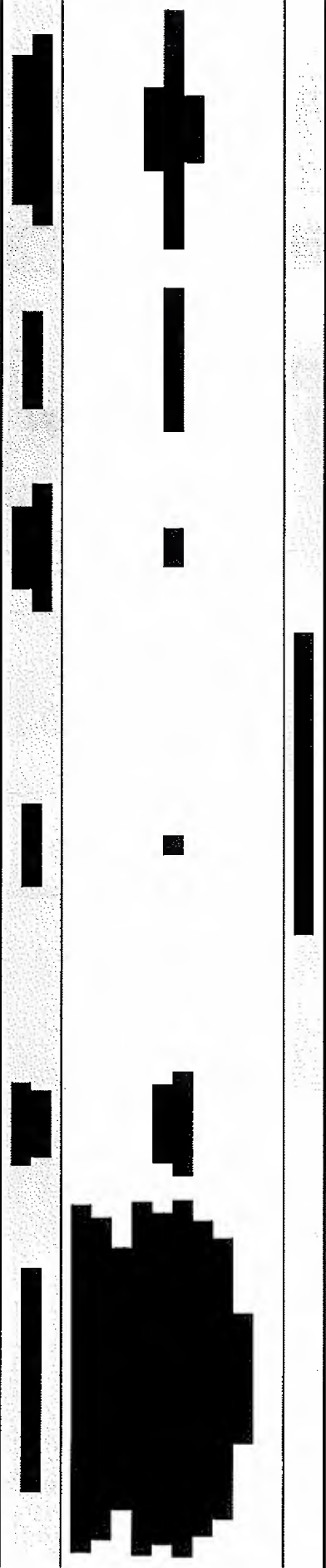
8. BADANIA W TOKU

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kwas zoledronowy (Zomikoss®) w prewencji powikłań kościowych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości



9. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		

10. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377(9768):813–822.
2. Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab and zoledronic acid on pain interference with daily functioning in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Urology*. 2011; 185:e286.
3. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458–1468.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(11):879–882.
5. Elomaa I, Kymala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *International Urology and Nephrology*. 1992; 24(0301-1623 (Print)):159–166.
6. Kymala T, Taube T, Tammela TL, et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain—a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 1997; 76(0007-0920 (Print)):939–942.
7. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(0732-183X (Print)):4277–4284.
8. Abetz L, Barghout V, Arbuckle R, et al. Impact of zoledronic acid (Z) on pain in prostate cancer patients with bone metastases in a randomised placebo-control trial. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 2006; 24:4638.
9. Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. 1989; 116(0080-0015 (Print)):67–72.
10. Akhtar N, Ahmed AA, Afzal M. Osteonecrosis of jaw with the use of denosumab. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011; 7(4):499.
11. Atkins CD. Re: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(0027-8874 (Print)):332–334.
12. Beltran H, Beer TM, Carducci MA, et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *European urology*. 2011; 60(2):279–290.
13. Berruti A, Tucci M, Terrone C, et al. Re: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(0027-8874 (Print)):332–333.
14. Bertelli G, Heouaine A, Arena G, et al. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2006; 57(0344-5704 (Print)):46–51.
15. Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J.Urol*. 2009; 182(1527-3792 (Electronic)):2267–2264.
16. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16(0732-183X (Print)):1218–1225.
17. Body J, Fizazi K, Et al. Effects of denosumab on bone turnover: Results from two randomized phase 2 trials in patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2008; 19:viii275–viii276.
18. Broder M, Gutierrez B, Linhares Y, et al. Systematic review of skeletal related events in prostate cancer. *Value in Health*. 2011; 14(7):A437.
19. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(1460-2105 (Electronic)):59–69.
20. Brown JE, McCloskey EV, Dewar JA, et al. The use of bone markers in a 6-week study to assess the efficacy of oral clodronate in patients with metastatic bone disease. *Calcified Tissue International*. 2007; 81(0171-967X (Print)):341–351.
21. Brown JE, Cleeland CS, Fallowfield LJ, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer: Results from a phase 3 trial of denosumab vs. zoledronic acid. *Eur Urol Suppl*. 2011; 10:336.

22. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009; 43(9):1445–1455.
23. CALGB 90202. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2006; 4(1543-0790 (Print)):897–898.
24. Casey R, Gesztesz Z, Rochford J. Long term zoledronic acid during androgen blockade for prostate cancer. *Can.J.Urol.* 2010; 17(1195-9479 (Print)):5170–5177.
25. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield LJ, et al. Effects of denosumab vs zoledronic acid (ZA) on pain in patients (PTS) with advanced cancer and bone metastases: An integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol.* 2010; 21:viii380.
26. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield LJ, et al. Denosumab vs zoledronic acid (ZA) effect on pain in patients with advanced cancer and bone metastases: An integrated analysis of 3 trials. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2011; 7:55.
27. Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ, et al. High dose pamidronate: clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer.* 1997; 80(0008-543X (Print)):1686–1690.
28. Coleman R, Vinholes J, Purohit O, et al. Effects of pamidronate on tumour marker levels in breast and prostate cancer correlation with clinical and biochemical response [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 1997; 16:330a, Abstract.
29. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Seminars in oncology.* 2001; 28(0093-7754 (Print)):11–16.
30. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(0732-183X (Print)):4925–4935.
31. Coleman R, Cook R, Saad F, et al. Effects of zoledronic acid (ZOL) on survival in patients with metastatic bone disease and high bone turnover: Results from a meta-analysis. *Annals of Oncology.* 2008; 19(S8):viii276.
32. Cook RJ, Coleman R, Brown J, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research.* 2006; 12(1078-0432 (Print)):3361–3367.
33. Costa L, Harper P, Coleman RE, et al. Anticancer evidence for zoledronic acid across the cancer continuum. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011; 77(SUPPL.1):S31–S37.
34. Dearnaley DP, Sydes MR. Preliminary evidence that oral clodronate delays symptomatic progression of bone metastases from prostate cancer: first results of the MRC PR05 trial [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2001; 20 (Pt 1):174a, Abstract.
35. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *Journal of the National Cancer Institute.* 2003; 95(1460-2105 (Electronic)):1300–1311.
36. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *The Lancet Oncology.* 2009; 10(1474-5488 (Electronic)):872–876.
37. Denham JW, Ball JI, Joseph DJ, et al. Bone mineral density loss and fractures in the trog 03.04 (RADAR) trial. *European Journal of Cancer.* 2011; 47:S505–S506.
38. Denham JW, Wilcox C, Lamb DS, et al. Rectal and urinary dysfunction in the TROG 03.04 RADAR trial for locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2012; (1879-0887 (Electronic)):
39. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs.* 2008; 68(4):507–534.
40. Diamond TH, Winters J, Smith A, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer.* 2001; 92(0008-543X (Print)):1444–1450.
41. Diel IJ, Bergner R, Grotz KA. Adverse effects of bisphosphonates: Current issues. *Journal of Supportive Oncology.* 2007; 5(10):475–482.
42. Dranitsaris G, Hatzimichael E. Interpreting results from oncology clinical trials: a comparison of denosumab to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2012; 20(7):1353–1360.
43. Ernst DS, Tannock IF, Venner PM, et al. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 21 (Pt 1):177a, Abstract.
44. Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of Clinical Oncology.* 2003; 21(0732-183X (Print)):3335–3342.

45. Fernandez-Conde M, Alcover J, Aaron JE, et al. Skeletal response to clodronate in prostate cancer with bone metastases. *Am.J.Clin.Oncol.* 1997; 20(0277-3732 (Print)):471–476.
46. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer and elevated bone resorption despite intravenous bisphosphonate (IV BP) therapy: Analysis of a randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2008; 19:viii153.
47. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *The Journal of urology.* 2009; 182(2):509–515; discussion 515–516.
48. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009; 27(10):1564–1571.
49. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer [abstract no. LBA4507]. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28:951.
50. Fusco V, Galassi C, Berruti A, et al. Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011; 29(17):e521–522; author reply e523–524.
51. Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer treatment reviews.* 2012; 38(5):340–345.
52. Hoque E, Karim S, Reza MDS, et al. Clinical experience of docetaxel in combination with prednisolone and zoledronic acid for hormone-refractory prostate cancer (HRPC): A Bangladesh perspective. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):
53. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval Summary for Zoledronic Acid for Treatment of Multiple Myeloma and Cancer Bone Metastases. *Clinical Cancer Research.* 2003; 9(7):2394–2399.
54. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2007; 5(1558-7673 (Print)):271–277.
55. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU.Int.* 2009; 103(1464-410X (Electronic)):464–469.
56. Kapoor A, Gupta A, Desai N, et al. Effect of zoledronic Acid on bone mineral density in men with prostate cancer receiving gonadotropin-releasing hormone analog. *Prostate Cancer.* 2011; 2011(2090-312X (Electronic)):176164.
57. Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Japanese journal of clinical oncology.* 2012; 42(8):663–669.
58. Kylmala T, Tammela T, Risteli L, et al. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type 1 collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *European Journal of Cancer.* 1993; 29A(0959-8049 (Print)):821–825.
59. Lawton CA, Shook S, Smith M, et al. Rtog protocol 05-18: A phase III randomized trial to evaluate the efficacy of zoledronic acid for the prevention of osteoporosis and associated fractures in patients receiving radiation therapy (RT) and long-term luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist for high-grade and/or locally advanced prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2012; 84(3):S369.
60. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clinical Therapeutics.* 2003; 25(0149-2918 (Print)):2669–2708.
61. Lipton A, Glover D, Harvey H, et al. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Annals of Oncology.* 1994; 5 Suppl 7(0923-7534 (Print)):S31–S35.
62. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest.* 2002; 20 Suppl 2(0735-7907 (Print)):45–54.
63. Lipton A. The safety of zoledronic acid. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2007; 6(3):305–313.
64. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Prevention of skeletal-related events with denosumab or zoledronic acid - Combined analysis from 3 registrational trials. *Eur J Cancer.* 2011; 47:S240.
65. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990).* 2012; 48(16):3082–3092.
66. Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials (Structured abstract). *Clinical Therapeutics.* 2009; 31:962–979.

67. Magnusson P, Larsson L, Englund G, et al. Differences of bone alkaline phosphatase isoforms in metastatic bone disease and discrepant effects of clodronate on different skeletal sites indicated by the location of pain. *Clinical Chemistry*. 1998; 44(0009-9147 (Print)):1621–1628.
68. Major PP, Cook RJ, Chen BL, et al. Survival-adjusted multiple-event analysis for the evaluation of treatment effects of zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors. *Support.Cancer Ther*. 2005; 2(1543-2912 (Print)):234–240.
69. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer--results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99(1460-2105 (Electronic)):765–776.
70. Maung K. Zoledronic acid is effective in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases. *Clinical Prostate Cancer*. 2002; 1(1540-0352 (Print)):12–13.
71. Maxwell C, Swift R, Goode M, et al. Advances in supportive care of patients with cancer and bone metastases: nursing implications of zoledronic acid. *Clin.J.Oncol.Nurs*. 2003; 7(1092-1095 (Print)):403–408.
72. Michaelson MD, Kaufman DS, Kantoff P, et al. Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 2006; 107(0008-543X (Print)):530–535.
73. Michaelson MD, Lee H, Kaufman DS, et al. Annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: ASCO.annual.meeting.proceedings*. 2006; 24:4515.
74. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(1527-7755 (Electronic)):1038–1042.
75. Miller K, Fizazi K, Et al. Benefit of denosumab therapy in patients with bone metastases from castrate resistant prostate cancer: A number-needed-to-treat (NNT) analysis. *Journal of Urology*. 2011; 185:e262.
76. Morris M, Cruickshank S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: Implications for nurses. *European Journal of Oncology Nursing*. 2010; 14(1532-2122 (Electronic)):205–210.
77. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2011; 59(1873-7560 (Electronic)):572–583.
78. Parker CC. Re: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(1460-2105 (Electronic)):1480–1481.
79. Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, et al. Pain interference with daily functioning in patients with castrate-resistant prostate cancer: A comparison of denosumab and zoledronic acid. *Journal of Urology*. 2012; 187:e384.
80. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther.Clin.Risk Manag*. 2008; 4(1176-6336 (Print)):261–268.
81. Porfiri E, Collins SI, Barton D, et al. Initial feasibility and safety results from a phase II/III clinical trial to evaluate docetaxel (D) therapy in combination with zoledronic acid (ZA) (plus or minus) strontium-89 (Sr89) in hormone-refractory prostate cancer patients: ISRCTN12808747. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):
82. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *British Journal of Cancer*. 1995; 72(0007-0920 (Print)):1289–1293.
83. Rao MP, Kumar A, Goyal NK, et al. Prevention of bone mineral loss by zoledronic acid in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: a prospective randomized trial in an indian population. *Current.Urology*. 2008; 2:79–86.
84. Rexer H. [Therapy of painful bone metastases in patients with prostate carcinoma. The AP 32/02 Study of the AUO]. *Urologe A*. 2004; 43(0340-2592 (Print)):1132–1133.
85. Rexer H. [Use of zoledronic acid for high risk prostate cancer patients]. *Urologe A*. 2005; 44(0340-2592 (Print)):183–184.
86. Richardson G, Siena S, Lipton A, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2011; 7:91.
87. Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13(9):2427–2430.
88. Rodrigues P, Hering FO, Bruna P, et al. Comparative study of the protective effect of different intravenous bisphosphonates on the decrease in bone mineral density in patients submitted to radical prostatectomy undergoing androgen deprivation therapy. A prospective open-label controlled study. *International Journal of Urology*. 2007; 14(0919-8172 (Print)):317–320.

89. Rosenthal M. Re: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(0027-8874 (Print)):332–334.
90. Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J.Urol*. 2006; 176(0022-5347 (Print)):972–978.
91. Ryan CW, Huo D, Stallings JW, et al. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology*. 2007; 70(1527-9995 (Electronic)):122–126.
92. Ryan CW, Huo D, Bylow K, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU.Int*. 2007; 100(1464-4096 (Print)):70–75.
93. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *European Urology*. 2004; 45(0302-2838 (Print)):26–34.
94. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clinical prostate cancer*. 2005; 4(1):31–37.
95. Saad F, Chen YM, Gleason DM, et al. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2007; 5(1558-7673 (Print)):390–396.
96. Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007; 110(0008-543X (Print)):1860–1867.
97. Saad F. New research findings on zoledronic acid: survival, pain, and anti-tumour effects. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34(0305-7372 (Print)):183–192.
98. Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(1527-7755 (Electronic)):5465–5476.
99. Saad F, Eastham J. Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology*. 2010; 76(1527-9995 (Electronic)):1175–1181.
100. Saad F, Perez J, Cook R, et al. Evaluation of prostate-specific antigen kinetics during zoledronic acid therapy for bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Journal of Urology*. 2011; 185(4):e288.
101. Saad F, Eastham JA, Smith MR. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcomes in men with prostate cancer. *Urologic Oncology*. 2012; 30(4):369–378.
102. Sartor O. Denosumab in bone-metastatic prostate cancer: known effects on skeletal-related events but unknown effects on quality of life. *Asian Journal of Andrology*. 2011; 13(4):612–613.
103. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, et al. Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naïve prostate carcinoma. *Cancer*. 2009; 115(15):3468–3474.
104. Satoh T, Kimura M, Matsumoto K, et al. Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen-deprivation therapy-induced bone loss in men with hormone-naïve prostate cancer. *Journal of Urology*. 2009; 181(4):230–231.
105. Seal B, Et al. Patient-reported outcomes (PROS) and tolerability of therapeutic agents in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review. *Value Health*. 2012; 15:A226.
106. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N.Engl.J.Med*. 2001; 345(0028-4793 (Print)):948–955.
107. Smith MR, McGovern FJ, Fallon M, et al. Randomized prospective study of pamidronate for prevention of bone loss in men undergoing hormonal therapy for prostate cancer [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 20 (Pt 1):175a, Abstract.
108. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003; 169(6):2008–2012.
109. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J.Urol*. 2003; 170(0022-5347 (Print)):S55–S57.
110. Smith MR, Cook RJ, Coleman R, et al. Predictors of Skeletal Complications in Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Urology*. 2007; 70(2):315–319.
111. Shore ND, Smith MR, Et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases: Subgroup analyses by prior SRE and baseline pain. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):
112. Stopeck AT, Richardson G, Siena S, et al. AOS13 Denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to solid tumours: An integrated analysis of three phase 3 studies. *European Journal of Cancer*. 2012; 48:S8.

113. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Research*. 1997; 17(0250-7005 (Print)):4717–4721.
114. Tassinari D, Poggi B, Nicoletti S, et al. Zoledronic acid treatment at home: Safety data from an observational prospective trial. *Journal of Palliative Medicine*. 2007; 10(2):352–358.
115. Taube T, Kymala T, Lamberg-Allardt C, et al. The effect of clodronate on bone in metastatic prostate cancer. Histomorphometric report of a double-blind randomised placebo-controlled study. *European Journal of Cancer*. 1994; 30A(0959-8049 (Print)):751–758.
116. Tchekmedyan NS, Chen Y, Saad F. Bone disease progression (BDP) and overall disease progression (ODP) correlate with significantly decreased time to onset of skeletal-related events (SRES) and increased risks of SREs. *Annals of Oncology*. 2008; 19(S8):viii254.
117. Tchekmedyan NS, Chen YM, Saad F. Disease progression increases the risk of skeletal-related events in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer, lung cancer, or other solid tumors. *Cancer Invest*. 2010; 28(1532-4192 (Electronic)):849–855.
118. Tu SM, Lin SH, Logotheitis C. Re: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(1460-2105 (Electronic)):1174–1175.
119. Van den Wyngaert T, Wouters K, Huizing MT, et al. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(12):2035–2040.
120. Vinholes JFF, Prakash Purohit O, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Annals of Oncology*. 1997; 8(12):1243–1250.
121. Walsh PC. The antisteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade. A double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *J.Urol*. 2002; 168(0022-5347 (Print)):1642–1643.
122. Walsh PC. Re: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Journal of urology*. 2011; 186(6):2254–2255.
123. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2005; 16(0923-7534 (Print)):579–584.
124. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2006; 17(0923-7534 (Print)):986–989.
125. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. *Drugs*. 2003; 63(0012-6667 (Print)):417–437.
126. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008; 66(4):625–631.
127. Winqvist E, Berry S. Re: A Randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(1460-2105 (Electronic)):1183–1184.
128. Wirth M, Frohner M, Hausmann R. [Prostatic carcinoma. Zoledronic acid raises bone density]. *Aktuelle Urol*. 2003; 34(0001-7868 (Print)):424.
129. Witjes W, Tammela T, Wirth M. Effectiveness of zoledronic acid for the prevention of bone metastases in high risk prostate cancer patients: A randomised, open label, multicenter study of the European Association of Urology (EAU) in cooperation with the Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) and the Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO). An initial report of the „ZEUS” study. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 2006; 24:14644.
130. Wong RK. No difference between pamidronate disodium and placebo in relieving bone pain in men with advanced prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2004; 30(0305-7372 (Print)):395–400.
131. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *The Journal of urology*. 2013; 189(1 Suppl):S51–57; discussion S57–58.
132. Fizazi K, Massard C, Smith M.R., et al. Baseline covariates impacting overall survival (OS) in a phase III study of men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl):abstr 4642.
133. ECOG Performance Status. http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html (19.12.2012).
134. Skala FACT-G. <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> (20.12.2012).
135. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993; 11(3):570–579.

136. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 1990; 16(3):199–208.
137. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994; 23(2):129–138.
138. McCormack A, Hunter-Smith D, Piotrowski ZH, et al. Analgesic use in home hospice cancer patients. *The Journal of family practice*. 1992; 34(2):160–164.

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]