



IGNORANTIA NOCET

XGEVA<sup>®</sup> (DENOSUMAB) W ZAPOBIEGANIU  
POWIKŁANIOM KOSTNYM U DOROSŁYCH  
Z PRZERZUTAMI GUZÓW LITYCH DO KOŚCI  
Z ZABURZENIAMI FUNKCJI NEREK  
OKREŚLONYMI KLIRENSEM KREATYNY NA  
POZIOMIE  $\leq 60$ ML/MIN

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o

Warszawa, 9 czerwca 2014 r.

Osoby do kontaktu:



**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowanie problemu zdrowotnego.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Problem zdrowotny – powikłania kostne u chorych z guzami litymi .....</b>	<b>19</b>
3.1 Populacja docelowa .....	19
3.2 Definicja i klasyfikacja .....	20
3.2.1 Guzy lite z przerzutami do kości.....	20
3.2.2 Powikłania kostne .....	21
3.3 Epidemiologia .....	21
3.4 Etiologia i patomechanizm .....	24
3.5 Objawy.....	25
3.6 Rozpoznanie .....	27
3.7 Rokowanie i czynniki rokownicze .....	28
3.8 Zapobieganie powikłaniom kostnym.....	29
3.8.1 Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości .....	30
3.8.2 Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym (oraz ich leczeniu) u chorych z przerzutami guzów litych do kości.....	45

---

---

3.8.3	Polskie wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości.....	50
3.8.4	Polskie rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości .....	52
<b>4.</b>	<b>Interwencja – denosumab .....</b>	<b>55</b>
4.1	Działanie leku.....	55
4.2	Zarejestrowane wskazanie .....	56
4.3	Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	56
<b>5.</b>	<b>Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>Analiza systemu refundacji.....</b>	<b>59</b>
7.1	Sposób finansowania denosumabu.....	59
<b>8.</b>	<b>Przegląd systematyczny .....</b>	<b>60</b>
8.1	Źródła danych .....	60
8.2	Selekcja odnalezionych badań.....	60
8.3	I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	61
8.3.1	Strategia wyszukiwania .....	61
8.3.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	62
8.3.3	Badania włączone .....	63
8.4	II etap przeglądu – badania pierwotne.....	65
8.4.1	Strategia wyszukiwania .....	65

---

---

8.4.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	66
8.4.3	Badania włączone .....	68
8.5	III etap przeglądu .....	71
8.5.1	Strategia wyszukiwania .....	71
8.5.2	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	72
8.5.3	Badania włączone .....	73
8.6	Ocena jakości badań.....	75
8.7	Analiza statystyczna.....	75
8.8	Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	79
8.8.1	Wyniki przeglądu <i>Ford 2013</i> (metaanaliza sieciowa dla porównania DEN vs PLC) .....	88
8.8.2	Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej na podstawie przeglądu systematycznego <i>Ford 2013</i> .....	99
8.9	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	100
8.9.1	Punkty końcowe oraz cena homogeniczności .....	105
8.10	Ocena skuteczności denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym.....	123
8.10.1	Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego.....	125
8.10.2	Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem.....	127
8.10.3	Liczba chorych wymagających napromieniania kości w czasie 15-17 miesięcy .....	131
8.10.4	Współczynnik częstości występowania powikłań kostnych.....	133

---

---

8.11 Podsumowanie oceny skuteczności denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym .....	133
8.12 Ocena bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym .....	136
8.12.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	139
8.12.2 Zdarzenia niepożądane.....	141
8.13 Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	206
8.14 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	210
8.14.1 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva® .....	210
8.14.2 PBRER/PSUR dla produktu Xgeva® .....	212
8.14.3 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA oraz URPLWMIPB.....	213
8.14.4 Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	214
<b>9. Ograniczenia.....</b>	<b>215</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>216</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>221</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>224</b>
12.1 Zgodność analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	224
12.2 Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	226
12.3 Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	229
12.4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	230
12.4.1 Badania oceniające denosumab vs kwas zoledronowy .....	230

---

---

12.4.2 Badania oceniające placebo vs kwas zoledronowy .....	244
12.5 Metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego .....	255
12.5.1 Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego.....	255
12.5.2 Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem .....	256
12.5.3 Zdarzenia niepożądane .....	257
12.6 Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	272
12.7 Skale oceny jakości badań .....	274
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>277</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>290</b>

**Bibliografia 293**

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACN	ang. <i>Australian Cancer Network</i> – australijska organizacja zrzeszająca onkologów
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMA	ang. <i>bone-modifying agents</i> – leki modyfikujące metabolizm kości
BOGOCOA	ang. <i>Bone Oncology Group of Chinese Orthopedic Association</i> – grupa onkologów zajmujących się przerzutami do kości w ramach chińskiego stowarzyszenia ortopedycznego
BPI	ang. <i>brief pain inventory</i> – skala nasilenia bólu w ocenie chorego
CA	ang. <i>cancer antigen</i> – antygen nowotworowy
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
DEN	denosumab
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General instrument</i> – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>La Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCM	ang. hypercalcemia – hiperkalcemia
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny



Skrót	Rozwinięcie
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IEP	ang. <i>international expert panel</i> – międzynarodowy panel ekspercki
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>interactive voice response</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej
j.m.	jednostka międzynarodowa
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
ONJ	ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> – martwica kości szczęki
OPG	osteoprotegeryna
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - australijska agencja oceny technologii medycznych
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report</i> – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – program świadczeń farmaceutycznych w Australii
PET	ang. positron emission tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – swoisty antygen sterczowy
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUO	Polska Unia Onkologii
RANK	ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB</i> – receptor aktywujący jądrowy czynnik NFκB
RANKL	ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB ligand</i> – receptor aktywujący ligand jądrowego czynnika NFκB
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RGK	rak gruczołu krokowego
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – powikłania kostne
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNM	ang. <i>tumor-nodules-metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZOL	kwas zoledronowy

---

## Streszczenie

### CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Xgeva® (denosumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z guzami litymi, u których wystąpiły przerzuty do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z leczeniem objawowym, z uwagi na fakt, że denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w populacji docelowej.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną prewencji powikłań kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla denosumabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W populacji ogólnej (u chorych niezależnie od występowania zaburzeń funkcji nerek) w zapobieganiu powikłaniom kostnym stosuje się bisfosfoniany, stanowiące potencjalne komparatory dla denosumabu. Zgodnie z decyzją Zamawiającego, wniosek refundacyjny dotyczy jedynie chorych, u których nie jest odpowiednie stosowanie bisfosfonianów ze względu na zaburzenia funkcji nerek. W oparciu o analizę wytycznych i rekomendacji

---

---

stwierdzono, że denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w prewencji powikłań kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min. Komparatorem dla denosumabu w populacji docelowej jest zatem leczenie objawowe.

Powyższy wybór komparatorów jest zgodny z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), zgodnie z którymi w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach wykonanego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych, w I etapie wyszukiwania odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (*Ford 2013* wraz z przeglądem *Ford 2013a*, *Gartrell 2013*, *Peddi 2013*, *Qi 2013*, *Qi 2013a*, *Seal 2013*, *Sun 2013*, *Huang 2012*, *Wong 2012*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w ramach przeglądów zostało zamknięte przed końcem 2012 roku, w związku z czym uznano, że opracowania te mogą być nieaktualne. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych (II etap), do analizy włączono dla porównania DEN względem ZOL 3 badania randomizowane wraz z 3 publikacjami: badanie *Fizazi 2011*, badanie *Henry 2011* wraz z publikacją *Henry 2014* oraz publikacją *Vadhan-Raj 2012*, badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacją *Martin 2012*. Dodatkowo na podstawie odniesień bibliograficznych włączono do analizy jedną publikację (*EMA 2011*), w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań: *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2010*. Wyniki z tych badań zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym *Ford 2013*, zawierającym metaanalizę sieciową dla porównania DEN vs PLC. Z omawianej metaanalizy przedstawiono zatem wyniki nie tylko dla porównania DEN vs

---

PLC, ale także DEN vs ZOL oraz ZOL vs PLC. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących bezpośrednio DEN z leczeniem objawowym w populacji docelowej.

W związku z powyższym podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego DEN z PLC przez wspólną grupę referencyjną jaką jest ZOL i przeprowadzono III etap wyszukiwania. W wyniku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano 4 badania randomizowane wraz z 2 publikacjami tj. badanie *Zaghloul 2010*, badanie *Kohn 2005*, badanie *Rosen 2003* wraz z publikacją *Lipton 2003*, badanie *Saad 2002* wraz z publikacją *Saad 2004*, porównujące PLC względem ZOL w populacji docelowej, których wyniki mogły zostać porównane z wynikami badań włączonych w II etapie wyszukiwania.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego (w wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB), odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: 2 publikacje wydane przez URPLWMIPB w 2012 i 2013 roku, dokument wydany przez FDA w 2013 roku oraz *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xgeva®* na stronie EMA.

Homogeniczność wszystkich metaanaliz oraz porównań pośrednich została oceniana jako co najmniej średnia.

Wszystkie punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego były zgodne w odniesieniu do definicji. Różnica w długości okresów obserwacji dla ocenianych punktów końcowych nie była dłuższa niż 3 miesiące.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność DEN w porównaniu z PLC została oceniona na podstawie porównania pośredniego (wspólną referencję stanowił ZOL) na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊗ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊗ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych.

Na podstawie analizy wywnioskowano, że DEN wykazuje istotną statystycznie przewagę w porównaniu z PLC w odniesieniu do wszystkich wyżej wymionych punktów końcowych.

---

Analiza wyników metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie *Ford 2013* potwierdziła, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC. Ponadto, w metaanalizie tej przedstawiono dodatkowe wyniki wskazujące na przewagę DEN względem PLC tj. zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, obniżenie rocznego wskaźnika chorobowości kostnej we wszystkich analizowanych w ramach przeglądu populacjach (u chorych na NDRP nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE). Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z punktów końcowych oceniających liczbę chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania, jednak należy podkreślić, że autorzy przeglądu wskazali, że wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń oraz istotne różnice w okresach obserwacji.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie *Ford 2013* DEN wykazał istotną statystycznie przewagę nad ZOL w odniesieniu do większości z analizowanych punktów końcowych (analiza została przeprowadzona na podstawie badań *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2011*). Wyniki z metaanalizy *Ford 2013* dla porównania DEN vs ZOL potwierdzają także wnioski z innych analizowanych przeglądów systematycznych, do których włączono badania w tym porównaniu (*Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2011*). Na podstawie wyników przeglądów stwierdzono, że w przypadku większości analizowanych populacji chorych DEN w porównaniu do ZOL istotnie wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE, a ryzyko rozwoju pierwszego i kolejnych SRE jest mniejsze w przypadku terapii z zastosowaniem DEN w porównaniu do ZOL. W większości przeglądów wykazano ponadto, że częstość występowania powikłań kostnych w grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano ZOL. Podawanie denosumabu jest również związane z niższą średnią wartością wskaźnika rocznej chorobowości kostnej w porównaniu do ZOL w populacji chorych na raka piersi oraz RGK. Denosumab przyczynia się do wydłużenia czasu do wystąpienia nasilenia bólu. W odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby wykazano jedynie niewiele większy wpływ DEN w porównaniu do ZOL lub brak różnic między grupami.

Wyniki otrzymane na podstawie analizy przeglądów systematycznych, wskazujące na skuteczność denosumabu w porównaniu z aktywną interwencją – kwasem zoledronowym potwierdzają, że denosumab jest skuteczną metodą zapobiegania powikłaniom kostnym.

---

Dodatkowo wnioski te zostały potwierdzone na podstawie danych cząstkowych dla porównania DEN vs ZOL wykorzystanych w porównaniu pośrednim DEN vs PLC przeprowadzonym w niniejszej analizie.

### **Bezpieczeństwo**

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej z zastosowaniem porównania pośredniego DEN vs PLC stwierdzono, że denosumab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między DEN i PLC. W odniesieniu do częstości występowania nudności (w czasie 15-17 mies.) oraz bólu kości wykazano istotną statystycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC. Jedynie w przypadku częstości występowania hipokalcemii, bólu głowy, duszności, nudności, bólu brzucha i bólu w nadbrzuszu oraz zmęczenia wykazano istotną różnicę na niekorzyść DEN.

Na podstawie analizy wyników włączonych przeglądów systematycznych, w których porównywano DEN względem ZOL stwierdzono, że DEN cechuje korzystny profil bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych różnic w grupie DEN w porównaniu do ZOL w przypadku częstości występowania najpowszechniejszych zdarzeń niepożądanych. Martwica kości szczęki pojawiała się równie często w obu grupach lub nieznacznie częściej w grupie chorych przyjmujących denosumab.

Jedynie hipokalcemia była obserwowana znacznie częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z upośledzeniem funkcji nerek występowały u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, jednak w przeciwieństwie do ZOL, DEN nie upośledza czynności nerek i może być stosowany u chorych z ciężką niewydolnością nerek. Odnotowano, także że chorzy przyjmujący ZOL znacznie częściej wymagają modyfikacji dawki z uwagi na wzrastające stężenie kreatyniny niż chorzy przyjmujący DEN.

### **WNIOSKI**

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że denosumab jest lekiem skuteczniejszym niż placebo w prewencji powikłań kostnych u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min. Ponadto denosumab cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z PLC. Wyniki wskazujące na skuteczność denosumabu w porównaniu z aktywną interwencją – kwasem zoledronowym również potwierdzają, że denosumab jest skuteczną i bezpieczną metodą zapobiegania powikłaniom kostnym.

---

W opinii analityków, stosunkowo niskie wartości NNT dla liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem mogą wskazywać na dużą siłę interwencji. Dla uwzględnionych w analizie punktów końcowych nie odnaleziono natomiast danych, na podstawie których możliwa byłaby ocena jaką wielkość zmiany wyniku można uznać za istotną klinicznie.

Na podstawie wyżej opisanych wniosków stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu Xgeva<sup>®</sup> w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą i jedyną zalecaną obecnie metodę dostępną w prewencji powikłań kostnych u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min.

---



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Xgeva® (denosumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z guzami litymi, u których wystąpiły przerzuty do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny  $\leq 60$  ml/min, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊗ metodyki badań;
  - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊙ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊙ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊙ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊙ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊙ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊙ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊙ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊙ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Problem zdrowotny – powikłania kostne u chorych z guzami litymi

#### 3.1 Populacja docelowa

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva<sup>®</sup>* populację docelową dla denosumabu (DEN) stanowią dorośli chorzy z guzami litymi, u których wystąpiły przerzuty do kości. Celem stosowania denosumabu jest zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, ang. *skeletal-related events*), do których zalicza się złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości [23].

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva<sup>®</sup>* w przypadku stosowania denosumabu brak jest konieczności dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami funkcji nerek [23, 51], w przeciwieństwie do bisfosfonianów, które nie są zalecane u tych chorych [24, 21, 22, podrozdział 3.8].

**Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy z guzami litymi, u których wystąpiły przerzuty do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min.**

## 3.2 Definicja i klasyfikacja

### 3.2.1 Guzy lite z przerzutami do kości

Guz lity jest nieprawidłową tkanką, której komórki mogą mieć charakter nowotworowy. Guz taki dotyczy wszystkich tkanek z wyjątkiem tkanek układu krwionośnego (nowotwory krwi nie mają postaci guzów litych) [55].

Proces powstania przerzutów do kości klasyfikowany jest jako przerzut odległy. Powstaje, gdy rozrastający się guz uszkadza ściany sąsiednich naczyń krwionośnych, a komórki guza odrywają się od pierwotnej masy tkankowej. Komórki nowotworu dostają się do krwi i wędrują z nią do kości, osadzają się w tkance kostnej i wpływają na procesy w niej zachodzące. Przerzuty takie nazywane są również krwiopochodnymi, a według klasyfikacji TNM (ang. *tumor-nodules-metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu) rozpatrywane są w ramach kategorii M (ang. *metastasis* – przerzut). Jeżeli u chorego wystąpił przerzut odległy do kości, oznacza to IV (najwyższy) stopień zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej [18, 79].

Częstość przerzutowania do kości jest zróżnicowana w zależności od rodzaju nowotworu. Za guzy lite najczęściej powodujące przerzuty do kości uważa się raka piersi oraz raka gruczołu krokowego (RGK). Stosunkowo często przerzuty do kości występują także u chorych na raka tarczycy, raka płuca oraz raka pęcherza moczowego.

Szczegółowe dane dotyczące odsetków chorych z poszczególnymi nowotworami, u których stwierdza się przerzuty do kości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Odsetki chorych z poszczególnymi nowotworami, u których stwierdza się przerzuty do kości**

Nowotwór	Odsetek chorych z przerzutami do kości
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	65-75 [40, 46, 54]
Nowotwór złośliwy sutka	50-75 [16, 44, 54, 40, 46]
Nowotwór złośliwy tarczycy	60 [16, 54, 40, 15]
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	30-50 [16, 19, 47, 48, 40, 46, 15]
Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	40 [54, 40, 46]
Nowotwór złośliwy nerki	20-30 [16, 47, 54, 40, 46]
Nowotwór złośliwy jelita grubego	10 [48]

Nowotwór	Odsetek chorych z przerzutami do kości
Nowotwór złośliwy żołądka	14 [41]
Nowotwór złośliwy trzonu macicy	0-8 [76]

Źródło: opracowanie własne

Przerzuty nowotworowe do kości dzieli się na: lityczne, blastyczne lub mieszane [72]. Zmiany o charakterze litycznym dominują w przypadku procesów związanych z działaniem osteoklastów, czyli komórek kościogubnych. Osteoklasty są rodzajem makrofagów, wywodzących się ze szpiku kostnego. Wydzielają one enzymy – hydrolazy, które rozkładają organiczne składniki kości i fagocytują je. W wyniku pompowania do swojego otoczenia jonów wodorowych i chlorkowych, osteoklasty przyczyniają się także do niszczenia części mineralnej kości [75]. Ogniska osteoblastyczne, czyli patologiczna nadbudowa kości, są konsekwencją zwiększonej aktywności osteoblastów, a więc zmian o charakterze blastycznym. W przypadku niektórych nowotworów oba te zjawiska współistnieją ze sobą i jednocześnie obserwuje się zarówno ogniska lityczne, jak i blastyczne (przerzuty mieszane) [72].

### 3.2.2 Powikłania kostne

Przerzuty guzów litych do kości mogą powodować występowanie powikłań kostnych. Należą do nich:

- ⊗ złamania patologiczne;
- ⊗ ucisk na nerwy rdzeniowe, ich korzenie i rdzeń kręgowy;
- ⊗ konieczność naświetlania kości;
- ⊗ konieczność zabiegów chirurgicznych kości [17, 85].

W niektórych klasyfikacjach pod uwagę bierze się także:

- ⊗ hiperkalcemię (HCM) – podwyższony poziom wapnia w surowicy, wynikający z nadmiernej aktywności osteoklastów oraz reabsorpcji wapnia w kanalikach nerkowych;
- ⊗ ból.

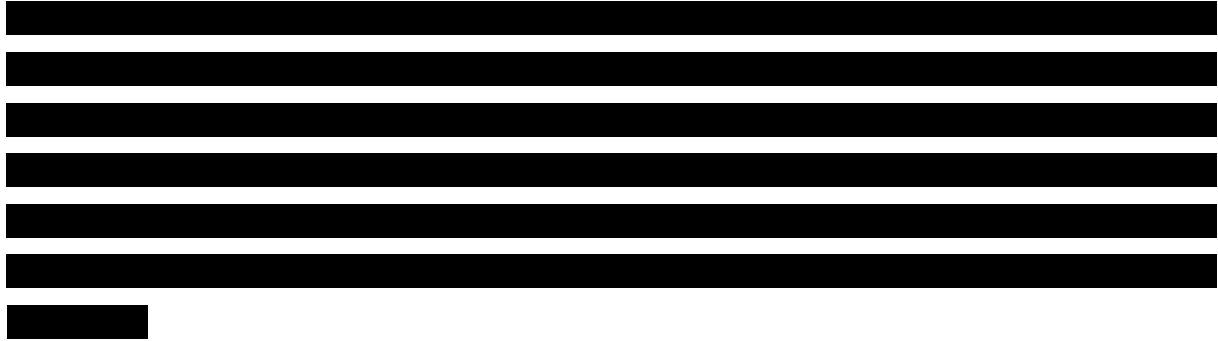
## 3.3 Epidemiologia

W większości typów nowotworów wystąpienie przerzutów do kości jest równoznaczne z najwyższym stopniem klinicznego zaawansowania choroby [79]. Rokowanie dla chorych, u których pojawiły się przerzuty do kości jest niekorzystne (szczegółowy opis przedstawiono w podrozdziale 3.7).



\*Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15, 16, 19, 40, 44, 46, 47, 48, 54]



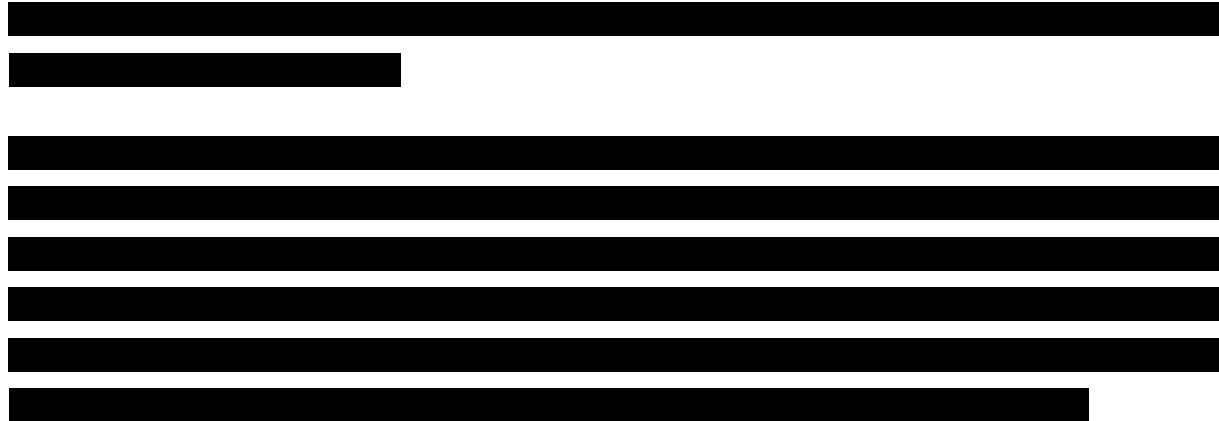
**Tabela 3.**

**Szacunkowa liczba chorych z poszczególnymi guzami litymi w Polsce w 2011, u których stwierdzono przerzuty do kości na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów**

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

Opracowanie: źródło własne na podstawie [49]





### 3.4 Etiologia i patomechanizm

Przerzuty nowotworowe do kości rozprzestrzeniają się drogą krwiopochodną poprzez sploty tętnicze i żylnie. Ogniska przerzutowe początkowo rozwijają się w części gąbczastej, a następnie obejmują kość zbitą. Molekularny mechanizm indukcji osteolizy związany jest z bezpośrednią adhezją komórek nowotworowych do kości oraz z uwalnianiem przez nie związków stymulujących aktywność osteoklastów [72].

W zdrowej kości zachodzi równowaga między procesami jej powstawania oraz resorpcji. Osteoklasty, czyli komórki kościogubne oraz osteoblasty, czyli komórki kościotwórcze, oddziałują na siebie antagonistycznie. Oznacza to, że nasilony proces kościogubny – osteolityczny stymuluje kościotworzenie – osteoblastogenezę [82].

Z powodu procesów nowotworowych równowaga między procesami modelującymi kość jest zaburzona. Jeżeli przeważają procesy osteolityczne, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej, będącej skutkiem wzrostu aktywności i liczby osteoklastów. Proces osteoklastogenezy, w wyniku którego zwiększa się osteoliza, regulują m.in.: osteoprotegeryna (OPG), receptor aktywujący transkrypcyjny czynnik jądrowy (RANK, ang. *receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B*) oraz jego ligand (RANKL, ang. *receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand*). Z kolei osteoblasty odpowiadają za procesy kościotwórcze oraz za wytwarzanie części organicznej macierzy kostnej. Komórki te syntetyzują i wydzielają m.in.: kolagen I, proteoglikany, osteonektynę, osteokalcynę oraz hydrolazy. Ponadto komórki kościotwórcze wydzielają także osteoprotegerynę, łączącą się z proteoglikanami RANKL [82].



RANKL jest ligandem receptora RANK, znajdującego się na prekursorach i dojrzałych osteoklastach. Łączenie się liganda z receptorem skutkuje uruchomieniem procesów osteolitycznych. Z kolei połączenie się osteoprotegeryny z RANKL hamuje ten proces, przez co osteoliza jest zatrzymana [72].

Komórki nowotworowe raka piersi, gruczołu krokowego, płaskokomórkowego raka płuca mogą bezpośrednio produkować ligand RANKL. W efekcie zwiększa się stosunek RANKL do OPG oraz wzrasta poziom resorpcji kości, co powoduje wtórne wystąpienie hiperkalcemii. Stan ten wynikać może także z sekrecji peptydów podobnych do parathormonu lub rozpuszczalnej formy RANKL przez komórki nowotworowe, co dodatkowo zwiększa stosunek RANKL/OPG i prowadzi do uwalniania jonów wapnia w procesie degradacji kości [50].

### 3.5 Objawy

Przerzuty nowotworowe do kości najczęściej występują w kręgosłupie, żebrach, miednicy, czaszce oraz kościach udowych i ramiennych. Powodowany przez nie proces osteolizy (patologiczny proces niszczenia tkanki kostnej) prowadzi do następujących powikłań [89]:

- ⊕ ból;
- ⊕ złamania patologiczne;
- ⊕ hiperkalcemia;
- ⊕ niestabilność kręgosłupa, ucisk rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych oraz ich korzeni;
- ⊕ zahamowanie funkcji szpiku kostnego;
- ⊕ powikłania wymagające naświetlania kości lub zabiegu chirurgicznego [16, 73].

Ból jest podstawowym objawem klinicznym przerzutu nowotworowego do kości. Może on być silny lub bardzo silny. Ból ten charakteryzuje się zazwyczaj niewrażliwością na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Najczęściej ból ogranicza się do pewnego odcinka kośćca, chociaż w przypadku zmian mnogich może dochodzić do uogólnionych bólów kostnych [57]

Bóle kostne można scharakteryzować jako tępe i przenikliwe. Spowodowane są takimi czynnikami, jak: osteoliza, działanie cytokin prozapalnych i prostaglandyn uwalnianych do mikrośrodowiska kostnego, rozciągnięciem (zwiększenie napięcia) okostnej przez

---

narastającą masę przerzutu oraz uciskiem rdzenia kręgowego i pni nerwowych na skutek zwiększenia objętości przerzutu, a także występowaniem mikrozłamań w obrębie przerzutu lub kości dotkniętej procesem osteolizy [17].

Jednym z powikłań jest także złamanie patologiczne. Dochodzi do niego w miejscu zniszczenia struktury kości przez ognisko przerzutowe, pod wpływem niewielkiego urazu, nacisku ciała lub napięcia mięśniowego, które nie powodują uszkodzeń w przypadku kości niezmienionej przerzutowo. Płaszczyzna złamania jest prawie zawsze poprzeczna lub lekko skośna. Nie stwierdza się większej liczby odłamów. Ból po złamaniu patologicznym jest mniejszy niż przy złamaniu nienowotworowo zmienionej kości, ponieważ w ognisku nowotworowym ukrwienie i unerwienie jest uboższe [67].

Hiperkalcemia posiada bogatą symptomatologię obejmującą: objawy ogólne (osłabienie i uczucie zmęczenia), objawy nerkowe (poliuria z towarzyszącą polidypsją, hipostenuria, hiperkalciuria i hiperkaliuria), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, brak apetytu, gorzki lub metaliczny smak w ustach oraz dysfagia, czyli utrudnienie przechodzenie pokarmu z jamy ustnej przez przełyk do żołądka), objawy ze strony układu krążenia (tachykardia i inne zaburzenia rytmu, wydłużenie odcinka PR i skrócenie odcinka QT) oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, zaburzenia orientacji, senność oraz śpiączka) [57]. Są one jednak mało specyficzne i często mogą być mylone z objawami innych schorzeń [89].

Ucisk rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych oraz ich korzeni może prowadzić do wystąpienia zaburzeń neurologicznych – mielopatii, niedowładów i porażenia. W onkologii ucisk rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych należą do stanów naglących i wymagających szybkiego rozpoznania oraz leczenia. Chirurgiczna dekompresja, szczególnie w przypadku masywnego ucisku na rdzeń, jest postępowaniem z wyboru. Pozwala na eliminację lub zmniejszenie ubytków neurologicznych, o ile nie doszło do nieodwracalnego uszkodzenia rdzenia. U tych chorych zalecane jest napromienianie pooperacyjne [67].

Ponadto istotnym problemem są objawy supresji szpiku kostnego, prowadzące do zmniejszenia produkcji erytrocytów, leukocytów i trombocytów, co dodatkowo komplikuje stan chorego [67].

---

---

## 3.6 Rozpoznanie

Diagnostyka przerzutów nowotworowych do kości bazuje na wywiadzie (ból samoistny, przy chodzeniu lub nocny), badaniu klinicznym (bolesność uciskowa, kompresyjna) oraz badaniach biochemicznych i obrazowych [67].

Metody obrazowania zmian kostnych obejmują:

- ⊗ badanie rentgenowskie (RTG);
- ⊗ scyntyografię kości;
- ⊗ tomografię komputerową (TK);
- ⊗ rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*);
- ⊗ pozytonową tomografię emisyjną (PET, ang. *positron emission tomography*) [88].

Scyntygrafia kości jest najczulszą metodą wykrywania przerzutów kostnych, zapewniającą bardzo dużą różnicę między intensywnością obrazu kości i tkanek miękkich. Przerzuty do kości są wykrywane tą metodą u co najmniej 25% chorych, u których inne badania nie wskazują na ich obecność. Scyntygrafia umożliwia nie tylko rozpoznanie przerzutów do kości, ale także pozwala na ocenienie ich rozległości [17].

Wykrycie przerzutu na podstawie radiografii możliwe jest dopiero wtedy, gdy ponad 50% struktury kostnej zajętej przez przerzut ulegnie przebudowie nowotworowej, zatem zdjęcia rentgenowskie wykazują obecność przerzutu później niż scyntygrafia [17].

Najnowsza metoda obrazowania, PET, także umożliwia wykrycie przerzutów do kości, jednak jej czułość jest znacznie mniejsza niż czułość scyntygrafii [17].

Tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny wykonywane są w celu uzupełnienia diagnostyki [67]. Badanie TK przydatne jest także w przypadku podejrzenia wystąpienia przerzutów do kręgosłupa i ucisku rdzenia kręgowego [44].

Poza metodami obrazującymi zmiany kostne w diagnostyce przerzutów do kości stosowane są markery obrotu kostnego. Podczas nadmiernej osteolizy uwalniane są enzymy, izoenzymy i inne charakterystyczne substancje, których wykrycie we krwi, moczu lub tkankach pozwala stwierdzić, czy toczące się procesy kościogubne są nadmierne. Jest to specyficzna metoda diagnozowania i monitorowania przerzutów do kości. Oznaczanie markerów nowotworowych, np. swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. *prostate-*

---

*specific antigen*) dla raka gruczołu krokowego i antygenu nowotworowego CA15.3 (CA, ang. *cancer antigen*) dla raka piersi umożliwia rozpoznanie przerzutów choroby nowotworowej do kości [52].

### 3.7 Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie zależne jest od liczby przerzutów oraz stopnia złośliwości nowotworu [47]. W ocenie czasu przeżycia chorych z przerzutami nowotworowymi do kości uwzględniane są następujące czynniki prognostyczne:

- ⊗ stan ogólny chorego;
- ⊗ rodzaj nowotworu pierwotnego i stopień jego złośliwości histologicznej;
- ⊗ liczba przerzutów w układzie szkieletowym;
- ⊗ współistnienie przerzutów do innych narządów;
- ⊗ przebyte leczenie i czas wolny od choroby po leczeniu ogniska pierwotnego;
- ⊗ waga ciała;
- ⊗ stopień nasilenia bólu;
- ⊗ gorączka hektyczna;
- ⊗ obecność złamania patologicznego;
- ⊗ zaburzenia neurologiczne;
- ⊗ choroby współistniejące [19, 45].

Nieleczeni chorzy z przerzutami do kości przeżywają od 3,7 od 8,6 miesięcy [67].

Przeżycie chorych po rozpoznaniu przerzutów do kości zależy od umiejscowienia nowotworu pierwotnego [16]. Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Przeżycie chorych z przerzutami do kości w podziale na pierwotne umiejscowienie nowotworu**

Pierwotne umiejscowienie nowotworu	Mediana czasu przeżycia [miesiące]	Pięcioletnie przeżycie [%]
Pierś	24	20
Płuco	<6	<5
Nerki	6	10
Tarczyca	48	40

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16]

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) należy do najczęstszych typów histologicznych raka płuca (raka oskrzeli). Jest to nowotwór o wyjątkowo złym rokowaniu i śmiertelności sięgającej 100%. Prawdopodobieństwo dwu- oraz pięcioletniego przeżycia wynosi odpowiednio 2,1% oraz 0% [19].

W poniższej tabeli przedstawiono przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości. Wykazano, że u 40% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości bezpośrednią przyczyną zgonu są powikłania związane z długotrwałym unieruchomieniem, a nie samą progresją procesu nowotworowego. Stosowanie interwencji mających na celu utrzymanie chorego w jak najlepszej sprawności psychofizycznej jest zatem w pełni uzasadnione [68]. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną (42% przypadków) zgonów jest zakażenie.

**Tabela 5.**  
**Przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości**

Przyczyna	Odsetek chorych z przerzutami do kości
Nowotwór pierwotny (rozśiew, kacheksja)	24
Zakażenie (płuca, odleżyny, inne)	42
Mocznica, niewydolność wątroby	18
Inne (m.in. hiperkalcemia)	5

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16]

Należy także zaznaczyć, że wystąpienie powikłań kostnych przyczynia się do znacznego pogorszenia jakości życia i stanu zdrowia chorych oraz skrócenia czasu przeżycia [17].

### 3.8 Zapobieganie powikłaniom kostnym

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym (lub ich leczeniu) u chorych z guzami litymi oraz przerzutami do kości, a także zagraniczne i polskie rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym w tej samej populacji.

---

### **3.8.1 Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 22 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym (oraz ich leczeniu) u chorych z przerzutami do kości, w następstwie poniższych nowotworów:

---

⊕ **rak piersi:**

- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2013 [57];
- ⊗ Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2012 [12];
- ⊗ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 [29];
- ⊗ Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2011 [13];
- ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2009 [62].

⊕ **rak gruczołu krokowego:**

- ⊗ Wytyczne *European Association of Urology* (EAU, Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne) z 2013 roku [27];
- ⊗ Wytyczne ESMO z roku 2013 [32];
- ⊗ Wytyczne NCCN z roku 2013<sup>1</sup> [56];
- ⊗ Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 [80];
- ⊗ Wytyczne AHS z roku 2011 [11];
- ⊗ Wytyczne *Australian Cancer Network* (ACN, australijska organizacja zrzeszająca onkologów), z roku 2010 [14];
- ⊗ Wytyczne NICE z roku 2008 [61].

---

<sup>1</sup> NCCN 2013a

---

---

**+ rak nerki:**

- ⊗ Wytyczne EAU z roku 2013 [28]<sup>2</sup>;
- ⊗ Wytyczne NCCN z roku 2013<sup>3</sup> [58];
- ⊗ Wytyczne ESMO z roku 2012<sup>4</sup> [33].

**+ rak pęcherza moczowego:**

- ⊗ Wytyczne EAU z roku 2013<sup>5</sup> [26]

**+ rak płuca:**

- ⊗ Wytyczne NCCN na rok 2014 [59];
- ⊗ Wytyczne ESMO z roku 2012<sup>6</sup> [31].

**+ guzy lite:**

- ⊗ Wytyczne ESMO z roku 2012<sup>7</sup> [30]
- ⊗ Wytyczne SEOM z roku 2012<sup>8</sup> [81]
- ⊗ Wytyczne *Bone Oncology Group of Chinese Orthopedic Association* (BOGOCOA, grupa onkologów zajmujących się przerzutami do kości w ramach chińskiego stowarzyszenia ortopedycznego) z roku 2010 dotyczące postępowania w przerzutach nowotworów do kości [16];
- ⊗ Wytyczne NICE z roku 2008<sup>9</sup> [63]
- ⊗ Wytyczne *International expert panel* (IEP, międzynarodowy panel ekspercki) z roku 2007 dotyczące postępowania w przerzutach guzów litych do kości [42].

---

<sup>2</sup> EAU 2013a

<sup>3</sup> NCCN 2013b

<sup>4</sup> ESMO 2012a

<sup>5</sup> EAU 2013b

<sup>6</sup> ESMO 2012b

<sup>7</sup> ESMO 2012c

<sup>8</sup> SEOM 2012a

<sup>9</sup> NICE 2008a

---



---

Zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie następujących terapii w zapobieganiu powikłaniom kostnym (lub ich leczeniu) u chorych z przerzutami do kości:

- ⊗ denosumab;
- ⊗ kwas zoledronowy;
- ⊗ kwas pamidronowy;
- ⊗ kwas kłodronowy;
- ⊗ kwas ibandronowy.

W badaniach klinicznych wykazano, że leki te istotnie wydłużają czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego, przy czym liczne badania kliniczne potwierdzają, że w przypadku denosumabu opóźnienie wystąpienia SRE jest większe niż w przypadku kwasu zoledronowego (ZOL). Denosumab i bisfosfoniany przyczyniają się do zmniejszenia nasilenia bólu, jednak nie są one rekomendowane jako pierwsza linia leczenia bólu nowotworowego. Mają one jedynie wspomagać kontrolę bólu.

Przy stosowaniu bisfosfonianów oraz denosumabu należy ponadto pamiętać, że ich przyjmowanie może wiązać się z wystąpieniem martwicy kości szczęki. Ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości szczęki wzrasta przy złym stanie uzębienia oraz przeprowadzaniu zabiegów stomatologicznych w czasie leczenia, wytyczne zalecają przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego i wyleczenie aktywnych zakażeń w jamie ustnej przed rozpoczęciem terapii. Dodatkowo w trakcie leczenia chorzy powinni dbać o higienę jamy ustnej i jeśli to możliwe powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Wytyczne zalecają także, aby przed rozpoczęciem leczenia denosumabem lub bisfosfonianami wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, elektrolitów, fosforanów, magnezu, hematokrytu i hemoglobiny oraz aby regularnie je kontrolować w trakcie leczenia ze względu na odnotowane przypadki hipofosfatemii i hipokalcemii. Zalecana jest także kontrola stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem bisfosfonianów z uwagi na ich możliwą toksyczność w obrębie nerek.

Zgodnie z zaleceniami terapię bisfosfonianami można rozpocząć, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min, jednak dawka musi zostać zmodyfikowana. W przypadku chorych leczonych bisfosfonianami, u których wystąpiło pogorszenie czynności

---

---

nerek bez określonej przyczyny, zalecane jest wstrzymanie podawania bisfosfonianów. Również u chorych z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min zaleca się wstrzymanie leczenia. Denosumab natomiast nie ma przeciwwskazań do stosowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek, a jego podanie nie wymaga dostosowania dawki.

Zgodnie z wytycznymi zaleca się dodatkową suplementację związkami wapnia i witaminą D<sub>3</sub>, w szczególności w przypadku przerzutów osteolitycznych lub przerzutów w obrębie obciążonych kości.

Zalecany czas leczenia bisfosfonianami to dwa lata. Nawet jeśli w tym czasie wystąpią powikłania kostne, zaleca się kontynuację leczenia.

Szczegółowy opis zagranicznych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
<b>Rak piersi</b>		
NCCN 2013 [57] <sup>^</sup>	<p>W zapobieganiu powikłaniom kostnym, tj. złamaniom kości, bólowi kości wymagającego napromieniania, uciskowi rdzenia kręgowego oraz hiperkalcemii zaleca się stosowanie bisfosfonianów (tj. kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego).</p> <p>Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wykazał w badaniu randomizowanym nie mniejszą skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu do wystąpienia powikłania kostnego u chorych na przerzutowego raka piersi. W żadnym z badań nie potwierdzono jednak wpływu denosumabu lub bisfosfonianów na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutami.</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów oraz denosumabu może skutkować wystąpieniem ONJ (ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> - martwica kości szczęki). Do czynników ryzyka wystąpienia ONJ zaliczane są: zły stan uzębienia oraz zabiegi stomatologiczne przeprowadzane w trakcie leczenia.</p> <p>Zalecane jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego oraz stosowanie profilaktyki stomatologicznej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami bądź denosumabem. W czasie leczenia należy unikać zabiegów stomatologicznych. Kolejne czynniki ryzyka rozwoju ONJ to: chemioterapia, leczenie kortykosteroidami lub nieprawidłowa higiena jamy ustnej wraz z chorobami przyzębia i ropniem okołożębowym.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami lub denosumabem należy przeprowadzić badanie radiograficzne, diagnostyczną TK lub MRI. Co więcej, należy wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, kreatyniny, fosforu oraz magnezu w surowicy. Zaleca się także częstą kontrolę stężenia wapnia, fosforu oraz magnezu ze względu na obserwowane przypadki hipofosfatemii oraz hipokalcemii.</p>	2A
	<p>W przypadku kobiet z przerzutowym rakiem piersi zalecane jest stosowanie bisfosfonianów dożylnie (np. kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego) oraz suplementację cytrynianem wapnia i witaminą D, a zwłaszcza jeśli u chorych występują przerzuty osteolityczne i/lub znajdują się w obrębie obciążonych kości, oczekiwany czas przeżycia wynosi co najmniej 3 miesiące, a stężenie kreatyniny wynosi poniżej 3,0 mg/dl.</p>	1
	<p>Badania randomizowane potwierdziły słuszość stosowania bisfosfonianów (kwasu zoledronowego, kwasu pamidronowego, kwasu klodronowego oraz kwasu ibandronowego) u chorych na raka z przerzutami do kości. Zastosowanie bisfosfonianów u tych chorych skutkuje mniejszą częstością występowania powikłań kostnych oraz złamań patologicznych oraz rzadszą koniecznością napromieniania kości lub zabiegów chirurgicznych w obrębie kości mających na celu leczenie bólu.</p> <p>Kwas zoledronowy oraz kwas pamidronowy stosuje się co 3-5 tygodni w skojarzeniu z leczeniem przeciwnowotworowym (tj. hormonoterapią, chemioterapią lub terapią biologiczną). W trakcie leczenia bisfosfonianami należy podawać codziennie wapń (1 200-1 500 mg) oraz witaminę D<sub>3</sub> (400-800 jednostek międzynarodowych (j.m.)).</p> <p>Zalecane dawki w Stanach Zjednoczonych:</p>	2A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kwas zoledronowy (4 mg i.v. przez 15 min);</li> <li>⊗ kwas pamidronowy (90 mg i.v. przez 2 godz.).</li> </ul> <p>W badaniach oceniających powyższe leki leczenie trwało do 24 miesięcy, dowody na bezpieczeństwo stosowania bisfosfonianów przez dłuższy okres są ograniczone.</p> <p>W trakcie przyjmowania bisfosfonianów konieczne jest kontrolowanie stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem leku ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności w obrębie nerek. <b>Dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać leczenie, jeśli czynność nerek jest ograniczona.</b></p> <p>Denosumab (120 mg podskórnym co 4 tyg.) jest zalecany u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Dowody na skuteczność denosumabu pochodzą z badania randomizowanego oceniającego denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym. W trakcie badania chorzy stosowali dodatkowo wapń oraz witaminę D. Denosumab w istotny sposób opóźnia wystąpienie powikłań kostnych. Czas trwania leczenia denosumabem nie został jeszcze określony.</p>	1
AHS 2012 [12]	<p>U chorych na raka piersi z przerzutami do kości zalecane jest stosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez 15 minut, co 4 tygodnie);</li> <li>⊗ kwas pamidronowy (90 mg dożylnie przez 2 godziny, co 4 tygodnie);</li> <li>⊗ kwas klodronowy (1 600 mg doustnie, 1x/dobę);</li> <li>⊗ denosumab (120 mg podskórnym co 4 tygodnie).</li> </ul>	b/d
ESMO 2012 [29]**	<p>Bisfosfoniany lub denosumab powinny być stosowane w leczeniu klinicznych objawów wskazujących na przerzuty do kości, celem łagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań kostnych.</p> <p>Terapia celowana w obrębie kości powinna być rozpoczęta po uprzednim rozpoznaniu obecności przerzutów do kości. Pomimo że optymalna długość leczenia nie jest znana, a korzyści ze stosowania leczenia przez okres co najmniej 2 lat nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, długookresowa terapia wydaje się właściwa, ponieważ ryzyko wystąpienia powikłań kostnych zmniejsza się, w szczególności w czasie progresji choroby.</p> <p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem bisfosfonianów oraz denosumabu (w tym martwica kości szczęki oraz nefrotoksyczność) są niewielkie i dla zdecydowanej większości chorych korzyści ze stosowania terapii przeważają ryzyko.</p> <p>Wybór między bisfosfonianami i denosumabem zależy od dostępności leku, ewentualnych przeciwwskazań (niewydolność nerek) oraz preferencji chorego.</p>	I, A
ASCO 2011 [13]	<p>U chorych na raka piersi z oznakami przerzutów do kości, zaleca się stosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ denosumab (120 mg podskórnym co 4 tygodnie);</li> <li>⊗ kwas pamidronowy (90 mg dożylnie przez co najmniej 2 godz. co 3-4 tygodnie);</li> <li>⊗ kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez co najmniej 15 minut co 3-4 tygodnie).</li> </ul>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>Według stanowiska zespołu ekspertów, rozpoczęcie terapii przy zastosowaniu leków modyfikujących metabolizm kości (BMA, ang. <i>bone-modifying agents</i>) jest właściwe u kobiet z litycznymi lub mieszanymi/blastycznymi zmianami, u których obserwuje się nieprawidłowości w wynikach scyntygrafii kości oraz uszkodzenie kości widoczne na podstawie MRI lub TK, przy jednoczesnych prawidłowych wynikach badania RTG. W przypadku obecności zmian jedynie w wynikach scyntygrafii kości, niezalecane jest rozpoczęcie terapii z użyciem BMA poza badaniami klinicznymi. Brak wystarczających dowodów, aby stwierdzić, który z BMA jest wykazuje największą skuteczność.</p> <p>U chorych z klirensem kreatyniny <math>&gt; 60</math> ml/min brak konieczności zmiany dawkowania, czasu infuzji ani przerw w podawaniu kolejnych dawek pamidronianu lub kwasu zoledronowego. <b>Zastosowanie BMA u chorych z ograniczoną czynnością nerek nie zostało dokładnie przebadane.</b> Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi stosowania kwasu zoledronowego, lek można podać, jeśli początkowy klirens kreatyniny wynosi <math>\geq 30</math> do <math>&lt; 60</math> ml/min.</p> <p>Należy unikać stosowania wlewów trwających krócej niż 2 godz. (kwas pamidronowy) oraz 15 min (kwas zoledronowy).</p> <p>Zespół ekspertów, zgodnie z zaleceniami FDA, zaleca kontrolę stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego.</p> <p>Należy regularnie kontrolować stężenie wapnia, elektrolitów, fosforu, magnezu i hemoglobiny/hematokrytu.</p> <p>Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w czasie leczenia denosumabem w dawce 120 mg co 4 tygodnie nie zostało dotychczas ocenione u chorych z klirensem kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min lub dializowanych. Zaleca się monitorowanie hipokalcemii u chorych z zaburzeniami klirensu kreatyniny.</p> <p>Martwica kości szczęki jest rzadko spotykaną, ale potencjalnie ciężką dolegliwością związaną ze stosowaniem BMA. Komisja ds. Aktualizacji przychyliła się zmian wprowadzonym przez FDA dla kwasu pamidronowego, kwasu zoledronowego i denosumabu oraz zaleca przeprowadzanie przeglądów stomatologicznych u wszystkich chorych na raka oraz zaleca stosowanie stomatologii zapobiegawczej przed rozpoczęciem terapii inhibitorami funkcji osteoklastów, chyba że istnieją czynniki uniemożliwiające ocenę stomatologiczną. Zalecenia te powinny być przestrzegane, o ile jest taka możliwość. W trakcie stosowania inhibitorów funkcji osteoklastów, chorzy powinni przestrzegać zasad higieny jamy ustnej i, o ile to możliwe, powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w obrębie kości szczęki lub okostnej.</p> <p>Większość przypadków ONJ odnotowano u chorych leczonych BMA lub bisfosfonianami dożylnie, u których przeprowadzono inwazyjny zabieg stomatologiczny, jednak przypadki ONJ zaobserwowano również u chorych leczonych BMA w innym podaniu, w tym bisfosfonianami stosowanymi doustnie oraz bezpośrednio działającymi inhibitorami osteoklastów.</p> <p>Zespół ekspertów sugeruje, że terapię z użyciem BMA należy kontynuować do czasu istotnego pogorszenia ogólnego stanu chorego. Zespół podkreśla, że należy przyjąć definicję co oznacza istotne pogorszenie stanu chorego. Brak dowodów odnoszących się do konsekwencji przerwania terapii z użyciem BMA po wystąpieniu jednego powikłania kostnego lub kolejnych powikłań.</p> <p>Zespół ekspertów, zgodnie z dobrą praktyką kliniczną, rekomenduje, aby w chwili pojawienia się nowotworowego bólu kostnego rozpocząć standardowe leczenie bólu w skojarzeniu z terapią z BMA. W ramach leczenia bólu nowotworowego podaje się NLPZ, opioidowe i nieopiodowe leki p/bólowe, kortykosteroidy, środki wspomagające, stosuje się zabiegi inwazyjne, radiofarmaceutyki działające ogólnoustrojowo, radioterapię miejscową, zabiegi chirurgiczne. BMA zalicza się do czynników wspomagających kontrolę bólu nowotworowego i nie są zalecane jako I linia leczenia bólu nowotworowego. Dożylnie podawany kwas pamidronowy lub kwas zoledronowy</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>mogą mieć korzystny wpływ u chorych odczuwających ból spowodowany przerzutem do kości. Ponadto mogą przyczynić się do złagodzenia bólu, jeśli są stosowane równocześnie z analgetykami, systemową chemioterapią, radioterapią i/lub terapią hormonalną.</p> <p>Markery biochemiczne nie są zalecane w rutynowym monitorowaniu terapii z zastosowaniem BMA.</p> <p>Ze względu na fakt, że w wielu badaniach klinicznych z udziałem BMA stosowano suplementację wapniem i witaminą D, nie podając jednocześnie wystarczających danych uzasadniających rekomendację określonego poziomu suplementacji, zespół ekspertów uzgodnił, że o ile nie istnieją przeciwwskazania, chorzy leczeni przy pomocy BMA powinni otrzymywać suplementację wapniem i witaminą D zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w badaniach klinicznych. Celem suplementacji jest wspieranie prawidłowego stanu układu kostnego oraz zmniejszanie ryzyka wystąpienia hipokalcemii związanej ze stosowaniem bisfosfonianów. W przypadku chorych na raka piersi, niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby oraz ze zmniejszonym wskaźnikiem przeżywalności. Witamina D wzmacnia wchłanianie wapnia w jelitach, utrzymuje prawidłowe stężenie wapnia i fosforu oraz normalizuje proces mineralizacji kości. Amerykański Departament ds. Zdrowia rekomenduje przyjmowanie co najmniej 200 j.m. (5g) witaminy D dziennie.</p>	
NICE 2009 [62]	<p>Rozważenie terapii bisfosfonianami u nowozdiagnozowanych chorych z przerzutami do kości jest zalecane, aby zapobiec powikłaniom kostnym i zmniejszyć nasilenie bólu. Wybór bisfosfonianu u chorych z przerzutami do kości powinien uwzględniać preferencje chorego oraz być ograniczony do leków, zarejestrowanych w tym wskazaniu. Napromienianie wiązką zewnętrzną z zastosowaniem pojedynczej dawki 8 Gy zaleca się w przypadku chorych z przerzutami do kości i odczuwających ból. Chirurg ortopeda powinien rozważyć profilaktyczny zabieg u wszystkich chorych, u których występuje ryzyko złamań kości długich.</p>	b/d
<b>Rak gruczołu krokowego</b>		
EAU 2013 [27]*	<p>U chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości można zastosować bisfosfoniany, aby zapobiec powikłaniom kostnym, mimo że nie ustalono najkorzystniejszego schematu dawkowania. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, bisfosfoniany powinny być stosowane co 3 tygodnie lub rzadziej. Ponadto należy uwzględnić ich toksyczność, m.in. wpływ na powstawanie martwicy kości szczęki (występującej szczególnie po zastosowaniu aminobisfosfonianów). Chorzy powinni przejść badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki może być wyższe u chorych po przebyłym urazie, stomatologicznym zabiegu chirurgicznym, zakażeniu zębopochodnym lub po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów w podaniu dożylnym.</p> <p>Bisfosfoniany wykazały wysoką skuteczność w zmniejszaniu bólu kości spowodowanego przerzutami do kości (dotychczas zostało to jednak potwierdzone tylko w badaniach otwartych prowadzonych na małych grupach chorych). Zgodnie z wynikami tych badań bisfosfoniany mają korzystny profil bezpieczeństwa, dzięki czemu są korzystną metodą leczenia w ramach terapii paliatywnej u chorych na raka gruczołu krokowego dającego przerzuty do kości. W leczeniu objawowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację leczenie należy rozważyć wczesne leczenie bisfosfonianami.</p>	b/d
	<p>Należy poinformować chorych z objawowymi lub rozległymi przerzutami do kości o tym, że dalsze leczenie nie przedłuży czasu przeżycia. Leczenie chorych z objawowymi lub rozległymi przerzutami do kości powinno być ukierunkowane na polepszenie jakości życia i zmniejszenie nasilenia bólu.</p> <p>Głównym celem leczenia jest osiągnięcie jak największej skuteczności przy jak najmniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych.</p>	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	Aby zapobiec wystąpieniu powikłań kostnych u chorych z przerzutami do kości, można zastosować bisfosfoniary (większość badań przeprowadzono dla kwasu zoledronowego). Należy mieć jednak na uwadze wpływ tych leków na występowanie martwicy kości szczęki.	A
	Zaleca się stosowanie denosumabu, ponieważ wykazuje on skuteczność w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości bądź ucisk rdzenia kręgowego), a także wydłuża czas do wystąpienia pierwszych lub kolejnych powikłań kostnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chorego o możliwych korzyściach i działaniach niepożądanych (w szczególności o martwicy kości szczęki).	A
	W leczeniu bolesnych przerzutów do kości należy zastosować wczesne leczenie paliatywne, m.in. przy zastosowaniu radionuklidów, napromieniowania wiązką zewnętrzną lub odpowiednimi lekami przeciwbólowymi.	B
ESMO 2013 [32]**	U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami kości, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych można stosować denosumab lub kwas zoledronowy. Wyniki dużego badania klinicznego wskazują, że denosumab znacznie bardziej wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych niż kwas zoledronowy. Jednak żaden z tych leków nie wpłynął na wydłużenie czasu przeżycia.	I, B
NCCN 2013a [56]^	<p>Chorym na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację należy podawać kwas zoledronowy co 3-4 tygodnie lub denosumab 120 mg co 4 tygodnie. Leki te są zalecane ze względu na fakt, że mogą opóźnić wystąpienie powikłań kostnych lub im zapobiegać.</p> <p>Do powikłań kostnych zalicza się złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność stosowania leczenia chirurgicznego bądź napromieniania kości.</p> <p>Nie ustalono optymalnego czasu trwania terapii kwasem zoledronowym lub denosumabem u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami.</p> <p>Zaleca się dbałość o higienę jamy ustnej oraz ocenę uzębienia u chorych szczególnie narażonych przed rozpoczęciem badania, a także unikanie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.</p> <p>Dawkowanie kwasu zoledronowego zależy od klirensu kreatyniny. <b>Dawkę kwasu zoledronowego należy zmniejszyć u chorych z upośledzoną czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny na poziomie 30-60 ml/min) oraz przerwać leczenie u chorych z klirensem kreatyniny &lt;30 ml/min.</b></p> <p><b>Chorym z upośledzoną czynnością nerek, w tym także chorym poddawanych hemodializie, można podawać denosumab.</b> Należy jednak mieć na uwadze, że chorzy ci są w większym stopniu narażeni na hipokalcemię i hipofosfatemię. W tej grupie nie ustalono dotychczas dawkowania, schematu leczenia oraz bezpieczeństwa denosumabu. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem należy wyrównać hipokalcemię. Należy także kontrolować stężenie wapnia w surowicy w przypadku stosowania denosumabu (w przypadku stosowania kwasu zoledronowego taka kontrola jest zalecana), przy czym poziom ten należy uzupełnić, jeśli zachodzi taka potrzeba.</p>	2A
SEOM 2012 [80]	Kwas zoledronowy zmniejsza odsetek chorych, u których dochodzi do rozwoju powikłań kostnych, przy czym denosumab wykazuje wyższą skuteczność niż kwas zoledronowy w zapobieganiu powstania powikłań kostnych.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
AHS 2011 [11]	<p>Kwas zoledronowy podawany chorym na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego może zmniejszyć częstość występowania powikłań kostnych.</p> <p>Dawkowanie kwasu zoledronowego należy dostosować do czynności nerek chorego (dawka początkowa powinna być uzależniona od klirensu kreatyniny).</p> <p>U chorych należy stale kontrolować czynność nerek.</p> <p>W przypadku gdy stan kliniczny chorego ulega pogorszeniu bądź pojawia się ból o ciężkim nasileniu (wymagane jest podanie opioidowych leków przeciwbólowych), należy ponownie rozważyć zastosowanie kwasu zoledronowego. Możliwe jest także wstrzymanie jego podawania.</p> <p>Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego. Chorych należy poddawać kontroli, a odpowiednie środki zapobiegawcze mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego zdarzenia.</p>	b/d
ACN 2010 [14]***	<p>Wykazano, że kwas zoledronowy podawany dożylnie w dawce 4 mg co 3 tygodnie przez 15 miesięcy istotnie zmniejsza występowanie powikłań kostnych u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na hormonoterapię przebiegającym bezobjawowo lub z łagodnymi objawami.</p>	II
	<p>U chorych, którzy początkowo nie mieli objawów przerzutów do kości bądź objawy te były łagodne, kwas zoledronowy wpływał na mniejsze nasilenie bólu w 21. i 24. mies. (z uwagi na fakt, że kontrolowanie bólu nie było głównym celem badań poziom tych dowodów jest obniżony).</p>	II
	<p>Kwas zoledronowy może być stosowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na hormonoterapię lub kastrację o przebiegu bezobjawowym lub z łagodnymi objawami. Chorzy powinni zostać poinformowani, że <math>NNT^{10}=9</math> (co oznacza, że 9 chorych musi zostać poddanych leczeniu, aby jeden chory uzyskał efekt korzystny) oraz że w czasie leczenia istnieje ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. Zaleca się przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia. Należy również kontrolować czynność nerek w czasie leczenia. Najlepiej stosować leczenie u chorych ze stężeniem kreatyniny poniżej 265 <math>\mu</math>mol/l w momencie rozpoczęcia terapii.</p>	B
	<p>Na podstawie dostępnych dowodów niezalecane jest stosowanie bisfosfonianów w rutynowej terapii paliatywnej objawowych przerzutów do kości u chorych z rakiem opornym na kastrację. Jedynym dopuszczalnym wyjątkiem jest kwas zoledronowy, ze względu na fakt, że istnieją dowody wskazujące na korzyści wynikające z terapii z jego zastosowaniem u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.</p>	C
NICE 2008 [61]	<p>Nie zaleca się stosowania bisfosfonianów w zapobieganiu bądź leczeniu powikłań kostnych spowodowanych przerzutami do kości u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię.</p>	b/d

<sup>10</sup> NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego)



Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
<b>Rak nerki</b>		
EAU 2013a [28]*	Radioterapia może redukować objawy miejscowe związane z wystąpieniem przerzutów raka do kości i mózgu.	3
NCCN 2013b [58]^	<p>W paliatywnym leczeniu raka nerki zalecane są m.in. bisfosfoniany, zwłaszcza, jeśli u chorego występują bolesne przerzuty do kości. Stosowanie bisfosfonianów zaleca się u chorych na raka z przerzutami do kości z klirensem kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min. Szczególnie zaleca się jednocześnie stosowanie wapnia oraz witaminy D.</p> <p>Skuteczność bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym została potwierdzona w badaniach klinicznych, natomiast skuteczności inhibitorów ligandu RANK (m.in. denosumabu) nadal jest przedmiotem badań klinicznych. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wykazał nie mniejszą skuteczność w opóźnieniu wystąpienia powikłań kostnych.</p>	2A
ESMO 2012a [33]**	Terapia z wykorzystaniem bisfosfonianów (kwasu zoledronowego) zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań kostnych u chorych na raka nerki z przerzutami do kości. Rekomendacja bisfosfonianów dla tej grupy została oparta na ocenie oczekiwanego czasu przeżycia i prawdopodobieństwie redukcji nasilenia objawów.	II, A
	Nowe opcje terapeutyczne inne niż bisfosfoniany (np. rad-223 i denosumab) są obecnie dostępne (lub będą dostępne w bliskiej przyszłości), ale ich stosowanie w raku nerki jest wciąż przedmiotem badań.	b/d
<b>Rak pęcherza moczowego</b>		
EAU 2013b [26]*	Terapia bisfosfonianami zmniejsza oraz opóźnia wystąpienie powikłań kostnych związanych z przerzutami raka do kości przez zahamowanie procesu resorpcji kości.	1
	Denosumab i kwas zoledronowy są rekomendowane w leczeniu przerzutów do kości.	B
	<p>Denosumab uznaje się jako nie mniej skuteczny w stosunku do kwasu zoledronowego, w przypadku redukcji lub opóźnienia wystąpienia powikłań kostnych u chorych z przerzutami raka do kości, w tym u chorych na raka nabłonka dróg moczowych.</p> <p>Chorzy leczeni kwasem zoledronowym lub denosumabem powinni zostać poinformowani o ewentualnych zdarzeniach niepożądanych oraz powinni otrzymać profilaktyczne leczenie martwicy kości szczęki i hipokalcemii, częściej występującej w przypadku terapii denosumabem. Rekomenduje się intensywną suplementację wapniem i witaminą D.</p> <p>Schemat dawkowania kwasu zoledronowego powinien być zgodny z zaleceniami i powinien być dostosowany do istniejących wcześniej stanów chorobowych. <b>W przypadku nieprawidłowości w czynności nerek, dostosowanie dawki denosumabu nie jest wymagane.</b></p>	b/d
<b>Niedrobnokomórkowy rak płuca</b>		
NCCN 2014 [59]^	W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości zalecane jest stosowanie paliatywnej radioterapii zewnętrznej wraz z ortopedycznym usztywnieniem kości, jeżeli istnieje ryzyko złamania. Należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub	2A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/siła dowodów
	<p>denosumabu.</p> <p>Denosumab może wydłużać czas przeżycia całkowitego w porównaniu do kwasu zoledronowego (9,5 vs. 8 mies.). Denosumab może wiązać się z ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, szczególnie u chorych z niedoczynnością tarczycy i niedoborem witaminy D.</p> <p>FDA zatwierdziła stosowanie kwasu zoledronowego u chorych z przerzutami guzów litych do kości.</p>	
ESMO 2012b [31]**	<p>Kwas zoledronowy jest zalecany w IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do kości. Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłania kostnego m.in. złamania patologicznego, ucisku rdzenia kręgowego, konieczności napromieniania i zabiegów chirurgicznych w obrębie kości.</p>	I, A
	<p>Denosumab wykazał nie mniejszą skuteczność (IA) oraz wykazał tendencję do większej skuteczności w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku płuc (IIB).</p>	I, A/II, B
<b>Guzy łite</b>		
ESMO 2012c [30]**	<p>W dwóch badaniach przeprowadzonych dla denosumabu wykazano, że istotnie statycznie bardziej wydłuża on czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego niż kwas zoledronowy u chorych na raka gruczołu krokowego lub raka piersi, u których doszło do rozwoju przerzutów do kości. Jednak w badaniu przeprowadzonym dla chorych z przerzutami do kości powstającymi w przebiegu innych guzów litych niż rak piersi i rak gruczołu krokowego denosumab wykazał skuteczność nie gorszą od skuteczności kwasu zoledronowego.</p>	b/d
	<p>Przed rozpoczęciem stosowania denosumabu konieczne jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego.</p>	III, A
	<p>Należy rozważyć zastosowanie denosumabu jako alternatywy dla bisfosfonianów chorych z guzami litymi z przerzutami do kości bez względu na występowanie bólu.</p>	I, A
	<p>Rola denosumabu w wydłużaniu czasu do wystąpienia bólu kostnego jest obiecująca, jednak wymaga dalszych badań.</p>	III, B
	<p>Należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów jako część terapii chorych z przerzutami do kości bez względu na występowanie bólu.</p>	II, B
	<p>Przed rozpoczęciem stosowania bisfosfonianów konieczne jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego.</p>	III, A
SEOM 2012a [81]	<p>Terapia bisfosfonianami powinna być kontynuowana przez dwa lata, nawet jeśli dojdzie do rozwoju powikłań kostnych. Przy rozważaniu kontynuacji leczenia przy użyciu bisfosfonianów należy wziąć pod uwagę indywidualną ocenę ryzyka takiej terapii dla chorego. Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności, chorzy przed podaniem bisfosfonianów powinni zostać nawodnieni. <b>W przypadku chorych z upośledzeniem czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawki bisfosfonianów, wydłużenie czasu infuzji bądź wybór innej terapii np. przy zastosowaniu denosumabu.</b></p> <p>Dodatkowa suplementacja wapniem i witaminą D powinna być rozważona już w momencie rozpoczęcia leczenia bisfosfonianami.</p> <p>Z uwagi na ryzyko rozwoju hipofosfatemii i hipokalcemii stężenie wapnia, magnezu i fosforu powinno być stale monitorowane w czasie leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia przy zastosowaniu bisfosfonianów zalecane jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego. Należy również poinformować chorych o konieczności utrzymania dobrego stanu jamy ustnej w czasie leczenia.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>Denosumab zmniejsza resorpcję kości i redukuje indukowaną nowotworem destrukcję kości. Jest on rekomendowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych, u których występują guzy lite oraz u których doszło do rozwoju przerzutów do kości. <b>Dodatkowe korzyści ze stosowania denosumabu to podskórna forma podania oraz brak konieczności dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem czynności nerek.</b></p>	
<p>BOGOCOA 2010 [16]</p>	<p>Bisfosfoniany hamują resorpcję kości, dlatego stosowane są one w leczeniu osteolizy spowodowanej nowotworem oraz hiperkalcemii, co z kolei przekłada się na zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych.</p> <p>Bisfosfoniany zmniejszają nasilenie bólu i zapobiegają złamaniom patologicznym, a także przedłużają czas przeżycia u większości chorych na raka piersi, gruczołu krokowego z przerzutami, a także szpiczaka mnogiego.</p> <p>Zalecane bisfosfoniany w przypadku widocznych uszkodzeń osteolitycznych w badaniu radiograficznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kwas pamidronowy (90 mg dożylnie przez 2 godz. co 4 tygodnie);</li> <li>⊗ kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez 15 min. co 3-4 tygodnie).</li> </ul> <p>Leczenie bisfosfonianami zalecane jest również w przypadku nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego badania radiograficznego, zniszczenia kości widocznego w badaniu tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.</p> <p>Leczenie bisfosfonianami nie jest zalecane w przypadku nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego badania radiograficznego oraz jeśli nie stwierdzono uszkodzeń kości w badaniu TK lub MRI.</p>	<p>b/d</p>
<p>NICE 2008a [63]</p>	<p>U chorych na szpiczaka lub raka piersi z zajęciem kręgów zalecane jest stosowanie bisfosfonianów, aby zmniejszyć nasilenie bólu i ograniczyć ryzyko złamania/splaszczenia kręgów.</p> <p>Nie należy stosować bisfosfonianów w leczeniu bólów kręgosłupa u chorych z zajęciem kręgów w guzach pierwotnych innych niż szpiczak, rak piersi lub rak gruczołu krokowego (jeśli konwencjonalne leczenie przeciwbólowe nie jest wystarczające) lub aby zapobiec uciskowi kręgów spowodowanego przerzutem (wyjątkiem stanowi zastosowanie w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną). Rekomendacje powstały w oparciu o dane zaczerpnięte z wysokiej jakości metaanalizy, przeglądów systematycznych badań randomizowanych i badań randomizowanych z małym ryzykiem błędu systematycznego.</p>	<p>b/d</p>
<p>IEP 2007 [42]</p>	<p>U chorych na raka piersi z przerzutami do kości zaleca się stosowanie aminobisfosfonianów. Preferowane jest podanie dożylnie, jednak należy rozważyć podanie doustne u chorych, którzy nie mogą bądź nie muszą być poddawani regularnej hospitalizacji.</p> <p>W przypadku chorych na raka płuc, raka nerki oraz z inne guzy lite (oprócz raka piersi i raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości) należy rozważyć podanie kwasu zoledronowego w oparciu o ocenę ogólnego stanu chorego i oczekiwanego czasu przeżycia.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem bisfosfonianów należy do głównych czynników przyczyniających się do kontroli bólu u chorych z przerzutami do kości spowodowanymi nowotworem.</p> <p>W celu zmaksymalizowania korzyści z leczenia bisfosfonianami, rozpoczęcie terapii jest zalecane już w chwili rozpoznania przerzutów do kości przy użyciu technik radiograficznych, nawet jeśli przerzuty są bezobjawowe.</p> <p>Przy określaniu schematu dawkowania bisfosfonianów należy mieć na uwadze dane naukowe oraz zalecenia dotyczące dawkowania w</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>przypadku obecności chorób wcześniej istniejących.</p> <p>Zalecany czas trwania leczenia to 2 lata, nawet jeśli u chorego dojdzie do rozwoju powikłania kostnego. Zaleca się podjęcie decyzji o kontynuacji leczenia w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka. Przejściowe reakcje ostrej fazy nie stanowią przesłanek do przerwania leczenia, a w celu zapobiegania ich wystąpienia lub leczenia zaleca się stosowanie analgetyków np. paracetamolu lub ibuprofenu.</p> <p>W przypadku podania doustnego bisfosfonianów należy poinformować chorych o prawidłowym dawkowaniu leków, aby uniknąć zdarzeń żołądkowo-jelitowych oraz aby prawidłowo stosować się do zaleceń.</p> <p>Podawanie wapnia i witaminy D<sub>3</sub> należy rozważyć od początku leczenia bisfosfonianami.</p> <p><b>U chorych z niewydolnością nerek zaleca się obniżenie dawki podawanych dożylnie bisfosfonianów, wydłużenie czasu trwania infuzji i wybór bisfosfonianu z najkorzystniejszą możliwą tolerancją nerkową (np. kwas ibandronowy).</b> Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności, u chorych przed rozpoczęciem leczenia zaleca się odpowiednie nawodnienie i monitorowanie stężenia kreatyniny.</p> <p>Chorzy przed rozpoczęciem terapii z aminobisfosfonianami powinni poddać się kontroli stomatologicznej oraz odpowiedniemu leczeniu stomatologicznemu, a także powinni zostać poinformowani o konieczności utrzymania właściwej higieny jamy ustnej.</p> <p>W przypadku chorych z martwicą kości szczęki, powinno się ocenić stosunek korzyści do ryzyka, aby podjąć decyzję o kontynuacji lub tymczasowym przerwaniu stosowania bisfosfonianów.</p>	

^ Poziomy rekomendacji: Poziom 1 - rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; Poziom 2A - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; Poziom 2B - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, decyzja na drodze konsensusu NCCN do zasadności rekomendacji;

\* Poziomy rekomendacji: Poziom A – rekomendacja oparta na wynikach badań klinicznych dobrej jakości, odwołująca się do konkretnych zaleceń, oparta na wynikach z co najmniej 1 badania randomizowanego; Poziom B – rekomendacja oparta na wynikach prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych, brak badań randomizowanych; 1a – na podstawie metaanalizy badań randomizowanych;

1b – na podstawie co najmniej 1 badania randomizowanego; 3 – na podstawie prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, np. badań porównawczych, badań korelacji oraz opisów przypadków;

\*Siła dowodu: – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnego przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. *bias*) lub metaanaliza dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań; 2 – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem wystąpienia obciążenia wyników błędem systematycznym (ang. *bias*) – badania niższej jakości lub metaanaliza tych badań lub badań ze stwierdzoną heterogenicznością; 3 – dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych; Poziomy rekomendacji: Poziom A – rekomendacja oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana; Poziom B – rekomendacja oparta na dowodach o dużej lub umiarkowanej sile, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia zazwyczaj rekomendowana

\*\*\*II – na podstawie badania randomizowanego z grupą kontrolną; B – dowody są wiarygodne w praktyce klinicznej w większości przypadków; C – dowody stanowią częściowe potwierdzenie dla rekomendacji, jednak należy zachować ostrożność w stosowaniu ich w praktyce;

---

### 3.8.2 Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym (oraz ich leczeniu) u chorych z przerzutami guzów litych do kości

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym (oraz ich leczeniu) u chorych z przerzutami guzów litych do kości:

#### **rekomendacje dotyczące denosumabu:**

- ⊕ Rekomendacja *Haute Autorite de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2012 dotycząca chorych z guzami litymi [38];
- ⊕ Rekomendacja *National Health Service* (NHS, brytyjski system służby zdrowia) z 2012 roku dotycząca chorych z guzami litymi (poza rakiem gruczołu krokowego) oraz chorych na raka gruczołu krokowego [66];
- ⊕ Rekomendacja NICE z roku 2012 dotycząca chorych z guzami litymi (poza rakiem gruczołu krokowego) oraz chorych na raka gruczołu krokowego [60];
- ⊕ Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2011 dotycząca chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [20];
- ⊕ Rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2011 dotycząca chorych na raka piersi [69];
- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2011 roku dotycząca chorych z guzami litymi [77].

#### **rekomendacje dotyczące kwasu zoledronowego:**

- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2013 dotycząca chorych z guzami litymi [35];
  - ⊕ Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2010 roku dotycząca chorych na raka nerki [53];
-

- ⊕ Rekomendacja SMC z roku 2004 dotycząca chorych na raka gruczołu krokowego [78].

#### **rekomendacja dotycząca kwasu klodronowego:**

- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2010 dotycząca chorych na nowotwór złośliwy [37].

#### **rekomendacja dotycząca kwasu ibandronowego:**

- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2010<sup>11</sup> dotycząca chorych na raka piersi [36].

Denosumab uzyskał 4 pozytywne rekomendacje, jedną rekomendację częściowo negatywną (w zależności od populacji) oraz jedną rekomendację negatywną we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z guzami litymi oraz z przerzutami do kości. Ponadto w 2012 roku w rekomendacji wydanej przez HAS zalecono u wszystkich chorych dodatkową suplementację wapniem (w dawce przynajmniej 500 mg) oraz witaminą D (400 j.m.). NICE w 2012 roku zarekomendował stosowanie denosumabu u dorosłych chorych na raka piersi bądź z innymi guzami litymi (innymi niż rak gruczołu krokowego) z przerzutami do kości, pod warunkiem, że jako alternatywa mogą być zastosowane bisfosfoniary oraz jeśli zostanie przez producenta zapewniony dostęp do leczenia denosumabem po niższej cenie. Nie zalecił natomiast stosowania denosumabu u chorych na raka gruczołu krokowego, z uwagi na niekorzystny stosunek kosztów leczenia denosumabem w porównaniu z leczeniem objawowym względem jego skuteczności w tej populacji chorych. W roku 2011 CADTH zarekomendował stosowanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, których stan sprawności w skali ECOG<sup>12</sup> wynosi 0,1 lub 2. Z kolei w 2011 PBAC zarekomendował włączenie denosumabu do programu świadczeń farmaceutycznych (PBS, ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*), jako kontynuacji leczenia w przerzutach do kości u chorych na raka piersi oraz raka gruczołu krokowego.

SMC w wydał w 2011 negatywną rekomendację dla denosumabu, powołując się na NICE, który w chwili wydania rekomendacji był w trakcie analizy oceniającej skuteczność denosumabu. Do czasu ogłoszenia wyników analizy SMC przyjął negatywną rekomendację dla denosumabu w tym chorych z przerzutami guzów litych do kości.

---

<sup>11</sup> HAS 2010a

<sup>12</sup> ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

---

Kwas zoledronowy uzyskał dwie pozytywne rekomendacje i jedną rekomendację negatywną. W 2013 roku HAS zalecił utrzymanie na liście leków refundowanych kwasu zoledronowego we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na nowotwór złośliwy z przerzutami do kości. CCO w 2010 roku zaleciła stosowanie kwasu zoledronowego w leczeniu chorych na raka nerki z przerzutami do kości. Z uwagi na brak wystarczających dowodów świadczących o skuteczności kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz niewystarczającą jakością raportu ekonomicznego złożonego przez producenta, SMC w roku 2004 podjął decyzję o nierekomendowaniu stosowania kwasu zoledronowego w omawianym wskazaniu.

Kwas klodronowy otrzymał jedną pozytywną rekomendację wydaną przez HAS w 2010 roku. Zalecono w niej utrzymanie kwasu klodronowego na liście leków refundowanych w leczeniu paliatywnym chorych z osteolizą spowodowaną nowotworem złośliwym z hiperkalcemią lub bez niej jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem guza.

Kwas ibandronowy uzyskał jedną pozytywną rekomendację wydaną przez HAS w 2010 roku, w której zalecono utrzymanie w wykazie leków refundowanych kwasu ibandronowego we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami raka piersi do kości.

Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania opisanych opcji terapeutycznych przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 7.**

**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym (oraz ich leczenia) u chorych z przerzutami guzów litych do kości**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<b>Denosumab</b>		
HAS 2012 [38]	Pozytywna	HAS zaleca włączenie denosumabu na listę leków refundowanych we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, napromienianie kości, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny w obrębie kości) u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości. Zaleca się podawanie denosumabu w dawce 120 mg co 4 tygodnie, w postaci pojedynczej podskórnej iniekcji w udo, brzuch lub przedramię. U wszystkich chorych dodatkowo wymagana jest suplementacja wapniem (w dawce przynajmniej 500 mg) oraz witaminą D (400 j.m.).
NHS 2012 [66]	Pozytywna	Uwaga: rekomendacja odwołuje się do rekomendacji NICE 2012 uwzględnionej poniżej.
NICE 2012 [60]	Pozytywna/ Negatywna	Denosumab jest rekomendowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych na raka piersi bądź z innymi guzami litymi (innymi niż rak gruczołu krokowego) z przerzutami do kości, o ile: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ bisfosfoniany mogłyby być podane jako leczenie alternatywne;</li> <li>⊗ producent zapewni dostęp do leku po ustalonej niższej cenie.</li> </ul> Denosumab nie jest zalecany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości z uwagi na niekorzystny stosunek kosztów leczenia denosumabem w porównaniu z leczeniem objawowym względem jego skuteczności w tej populacji chorych. Dorośli z guzami litymi oraz przerzutami do kości otrzymujący denosumab w celu zapobiegania powikłaniom kostnym we wskazaniu innym niż przedstawiony powyżej, powinni kontynuować leczenie do czasu aż lekarz uzna za stosowne przerwanie terapii.
CADTH 2011 [20]	Pozytywna	CADTH rekomenduje umieszczenie denosumabu na liście leków refundowanych we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0, 1 lub 2.
PBAC 2011 [69]	Pozytywna	W oparciu o analizę kosztów porównującą denosumab (koncentrat do sporządzania wlewu dożylnego, 120 mg) i kwas zoledronowy (koncentrat do sporządzania wlewu dożylnego, 4 mg) zarekomendowano włączenie denosumabu do wykazu leków refundowanych w leczeniu przerzutów do kości u chorych na raka piersi oraz raka gruczołu krokowego. PBAC rekomenduje włączenie denosumabu na listę leków PBS, do przepisywania przez praktykujące pielęgniarki w ramach umów o współpracy (ang. <i>collaborative agreements</i> ) jedynie jako kontynuacja terapii.



Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2011 [77]	Negatywna	SMC nie rekomenduje stosowania denosumabu w ramach NHS Szkocji we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, napromienianie kości, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny w obrębie kości) u dorosłych chorych z guzami litymi oraz z przerzutami do kości. SMC powołuje się na NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu. Do czasu ogłoszenia raportu SMC przyjmuje negatywną rekomendację dla denosumabu w powyższym wskazaniu.
<b>Kwas zoledronowy</b>		
HAS 2013 [35]	Pozytywna	Komitet Przejrzystości zaleca utrzymać na liście leków refundowanych kwas zoledronowy we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, napromienianie kości lub zabiegi chirurgiczne w obrębie kości, hiperkalcemia spowodowana chorobą nowotworową) u dorosłych chorych na nowotwór złośliwy z przerzutami do kości.</li> </ul>
CCO 2010 [53]	Pozytywna	Kwas zoledronowy jest rekomendowany w leczeniu chorych na raka nerki z przerzutami do kości.
SMC 2004 [78]	Negatywna	SMC nie rekomenduje stosowania kwasu zoledronowego w ramach NHS Szkocji w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Pomimo że kwas zoledronowy wykazuje redukcję występowania powikłań kostnych w stosunku do grupy placebo (PLC), jego całkowity wpływ na liczbę powikłań jest niewielki i wymagana jest ostrożność przy uznawaniu wyników tego badania jako wystarczającego dowodu, na podstawie którego kwas zoledronowy zostałby wprowadzony jako standardowa praktyka leczenia chorych z przerzutami w przebiegu raka gruczołu krokowego. Jakość raportu ekonomicznego złożonego przez producenta jest niewystarczająca, aby określić opłacalność leku w stosunku do standardowej praktyki stosowanej w Szkocji dla tego wskazania.
<b>Kwas kłodronowy</b>		
HAS 2010 [37]	Pozytywna	Komitet Przejrzystości zaleca utrzymać kwas kłodronowy (kapsułki 400 mg, tabletki powlekane 800 mg) na liście leków refundowanych we wskazaniu: leczenie paliatywne chorych z osteolizą spowodowaną nowotworem złośliwym z hiperkalcemią lub bez niej jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem guza.
<b>Kwas ibandronowy</b>		
HAS 2010a [36]	Pozytywna	Komisja Przejrzystości zaleca utrzymanie kwasu ibandronowego w wykazie leków refundowanych we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami raka piersi do kości.

Źródło: opracowanie własne

### **3.8.3 Polskie wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 1 dokument wydany przez Polską Unię Onkologii (PUO) z 2013 [70], opisujący aktualne standardy postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym.

U chorych z rakiem piersi oraz u chorych z rakiem gruczołu krokowego PUO zaleca stosowanie denosumabu w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej w celu opóźnienia wystąpienia powikłań kostnych. Denosumab rekomendowany jest zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów ze względu na niewydolność nerek, ponieważ w przypadku denosumabu nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. W czasie przyjmowania denosumabu zalecana jest dodatkowa suplementacja wapniem i witaminą D, z uwagi na ryzyko wystąpienia hipokalcemii. Denosumab zalecany jest także w przypadku chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości.

PUO zaleca także stosowanie u chorych na raka piersi, raka gruczołu krokowego oraz raka płuca bisfosfonianów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych przerzutów do kości i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszenia nasilenie bólu i poprawy jakości życia chorych. Należy jednak podkreślić, że według PUO stosowanie pamidronianu lub kłodronianu u chorych na raka gruczołu krokowego jest uzasadnione tylko w leczeniu hiperkalcemii.

W zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi PUO zaleca następujący sposób dawkowania bisfosfonianów:

- ⊗ kwas pamidronowy 90 mg podawany dożylnie w co najmniej 90-minutowym wlewie co 28-42 dni lub 60 mg podawany dożylnie co 21 dni (rak piersi);
- ⊗ kwas kłodronowy 1500 mg dożylnie, wlew co najmniej 2-godzinny co 28-42 dni lub 1600 mg doustnie (w 1-2 dawkach) codziennie (rak piersi);
- ⊗ kwas zoledronowy 4 mg podawany dożylnie, wlew 15-minutowy co 28-42 dni (rak gruczołu krokowego i rak piersi).

Zgodnie z wytycznymi PUO bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D i jeśli to możliwe, należy je łączyć z leczeniem przyczynowym. Bisfosfoniany nie są zalecane u chorych z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny  $>3,0$  mg/dl) – należy podkreślić, że denosumab jest zalecany u tych chorych. Podczas stosowania tych leków zalecana jest, w odstępach 2-3 miesięcznych, ocena stężenia kreatyniny i stanu kości szczęki.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Zalecenia dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2013 r.**

Opis terapii
Rak piersi
<p>Denosumab zmniejsza i opóźnia ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnych różnic pod względem czasu przeżycia. W czasie stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. <b>W związku z tym denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów ze względu na niewydolność nerek.</b> Denosumab należy podawać z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie: 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej.</p> <p>Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów do kości i związanych z nimi powikłań. Ponadto zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia chorych.</p> <p>W leczeniu przerzutów do kości bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny <math>&gt;3,0</math> mg/dl). O ile to możliwe, bisfosfoniany należy stosować z leczeniem przyczynowym. Podczas stosowania tych leków należy w odstępach 2-3 miesięcznych oceniać stężenie kreatyniny i stan kości szczęki.</p> <p>Zaleca się następujący sposób dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kwas pamidronowy 90 mg podawany dożylnie w co najmniej 90 minutowym wlewie co 28-42 dni lub 60 mg podawany dożylnie co 21 dni;</li> <li>⊗ kwas kłodronowy 1500 mg dożylnie, wlew co najmniej 2-godzinny co 28-42 dni lub 1600 mg doustnie (w 1-2 dawkach) codziennie;</li> <li>⊗ kwas zoledronowy 4 mg podawany dożylnie, wlew 15-minutowy co 28-42 dni.</li> </ul>
Rak gruczołu krokowego
<p>Denosumab w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych (mediana 21 i 17 mies.), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych leczonych denosumabem częściej niż u chorych przyjmujących kwas zoledronowy występuje hipokalcemia (odpowiednio 13% i 6%). Lek podaje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. U około 5% chorych leczonych denosumabem wystąpiła martwica kości szczęki.</p> <p>Kwas zoledronowy stosowany dożylnie w dawce 4 mg co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA opóźnia wystąpienie powikłań kostnych (różnice dotyczące częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Nieuzasadnione jest podawanie kwasu zoledronowego chorym skutecznie leczonym terapią hormonalną. Leczenie bisfosfonianami nie wpływa na późnienie progresji choroby, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. <b>Kwasu zoledronowego nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</b></p> <p>Stosowanie pamidronianu lub kłodronianu u chorych na raka gruczołu krokowego jest uzasadnione tylko w leczeniu hiperkalcemii, z uwagi na brak wpływu tych leków na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych.</p>

Opis terapii
Rak płuca
Wyniki badań III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości może opóźnić występowanie powikłań kostnych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [70]

### 3.8.4 Polskie rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym przeszukano stronę internetową AOTM.

Poniżej opisano stanowiska i uchwały Rady Konsultacyjnej lub Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące finansowania technologii stosowanych w omawianym wskazaniu.

#### Denosumab

W odniesieniu do denosumabu odnaleziono 2 dokumenty wydane przez Prezesa AOTM oraz 1 dokument wydany przez Radę Przejrzystości AOTM:

- ⊗ Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał negatywną rekomendację (Rekomendacja nr 51/2012) dla preparatu Xgeva® (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, ze względu na jedynie nieznaczną różnicę w skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym dla denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego oraz brak potwierdzenia efektywności kosztowej preparatu Xgeva® w porównaniu z leczeniem objawowym. W rekomendacji wskazano ponadto na konieczność przeprowadzenia porównania kosztów leczenia denosumabem i leczenia objawowego, podkreślając użyteczność takiej analizy w związku z faktem, że oceniana technologia nie wydłuża całkowitego przeżycia, a jedynie czas do pierwszego SRE oraz wielokrotnych SRE w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym [2].
- ⊗ W rekomendacji nr 30/2012 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przychylając się do Stanowiska Rady Przejrzystości, zarekomendował usunięcie

preparatu Xgeva<sup>®</sup> (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, ze względu na brak potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych. W rekomendacji wskazano ponadto na konieczność przeprowadzenia dalszych badań potwierdzających wyższą skuteczność denosumabu w stosunku do innych, już stosowanych technologii medycznych [1].

- ⊕ 25 czerwca 2012 roku (Stanowisko nr 38/2012) Rada Przejrzystości AOTM wydała negatywne stanowisko, w którym uznano za zasadne usunięcie preparatu Xgeva<sup>®</sup> (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Decyzję uzasadniono brakiem potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych i korzystnego wpływu na jakość życia chorych. W rekomendacji wskazano ponadto na konieczność przeprowadzenia dalszych badań potwierdzających wyższą skuteczność denosumabu w stosunku do innych, już stosowanych technologii medycznych [4].

### **Kwas zoledronowy**

W odniesieniu do kwasu zoledronowego odnaleziono 4 dokumenty wydane przez Radę Przejrzystości AOTM, 1 dokument wydany przez Radę Konsultacyjną AOTM oraz 1 dokument wydany przez Prezesa AOTM:

- ⊕ Rada Przejrzystości wydała 24 lutego 2014 trzy stanowiska (Stanowiska nr 60/2014, 61/2014 i 62/2014), w których uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Zoledronic acid Actavis<sup>®</sup> (kwas zoledronowy) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. W uzasadnieniu podkreślono przewagę zoledronianu w stosunku do pamidronianu pod kątem czasu jego podawania, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz umożliwia stosowanie leku w warunkach domowych. Ma to bardzo istotne znaczenie dla chorych z ograniczoną mobilnością lub zagrożonych złamaniami. Refundację

kwasu zoledronowego we wnioskowanym wskazaniu poparli eksperci kliniczni, a analiza wpływu na budżet pozwoliła wnioskować, że taka decyzja przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego [6, 7, 8].

- ⊗ 24 czerwca 2013 Rada Przejrzystości wydała Stanowisko (stanowisko nr 97/2013), w sprawie oceny preparatu Zomikos<sup>®</sup> (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Rada uznała za zasadne finansowanie preparatu Zomikos<sup>®</sup> w powyższym wskazaniu i zaleciła jego umieszczenie w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową, w grupie innych bisfosfonianów, pod warunkiem, że jego cena zostanie obniżona do poziomu efektywności kosztowej lub zastosowania efektywniejszych instrumentów dzielenia ryzyka. W uzasadnieniu podkreślono udokumentowaną skuteczność kwasu zoledronowego w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej [9].
- ⊗ W stanowisku nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 roku Rada Konsultacyjna AOTM podała, że nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa<sup>®</sup>) w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z powodu niepełnych danych na temat efektywności kosztowej. Jednocześnie Rada rekomendowała niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa<sup>®</sup>) w prewencji powikłań kostnych u chorych z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi. W uzasadnieniu podano, że jedyną grupą chorych, u których kwas zoledronowy jest bardziej efektywny klinicznie od innych bisfosfonianów, są najprawdopodobniej chorzy z rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne. Dane dotyczące kosztów tej terapii są jednak niepełne i nieaktualne. W pozostałych wskazaniach, objętych wnioskiem, nie udowodniono większej efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z innymi bisfosfonianami dożylnymi, co przy wysokiej cenie leku nie uzasadnia finansowania go ze środków publicznych [5];
- ⊗ Prezes AOTM zarekomendował w wydanej 24 czerwca 2013 roku Rekomendacji nr 69/2013 objęcie refundacją produktu leczniczego Zomikos<sup>®</sup> (kwas zoledronowy) 4 mg/5ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. W rekomendacji podkreślono, że warunkiem finansowania leku, poprzez umieszczenie go w wykazie leków refundowanych

wydawanych za opłatą ryczałtową w grupie innych bisfosfonianów, jest obniżenie kosztów terapii poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie korzystnych instrumentów dzielenia ryzyka tak, aby uzyskać poziom efektywności kosztowej określony obowiązującymi przepisami prawa. W uzasadnieniu podkreślono, że kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej [3].

## 4. Interwencja – denosumab

Xgeva® (denosumab) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 lipca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Produkt leczniczy Xgeva® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jedna fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) denosumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04 [23].

### 4.1 Działanie leku

RANKL występuje w postaci przezbłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku mnogim. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór [23].

---

## 4.2 Zarejestrowane wskazanie

Denosumab wskazany jest w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych chorych przerzutami guzów litych do kości [23].

## 4.3 Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka produktu Xgeva® wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia.

### Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

**Brak konieczności dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek.** Doświadczenie w stosowaniu produktu u chorych otrzymujących dializoterapię lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) jest ograniczone.

Podawanie produktu Xgeva® powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia [23].

## 5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

W celu identyfikacji stosowanego obecnie sposobu postępowania w populacji ogólnej: zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości przeanalizowano zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne oraz rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w omawianej populacji.

W polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych szczególnie zaleca się stosowanie:

- ⊕ **denosumabu;**
- ⊕ **kwasy zoledronowego;**
- ⊕ **kwasy klodronowego;**



- ⊗ **kwasy pamidronowego;**
- ⊗ **kwasy ibandronowego;**
- ⊗ **radioterapii.**

Zgodnie z zaleceniami terapię bisfosfonianami można rozpocząć, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min, jednak wymagane jest dostosowanie dawki. W przypadku chorych leczonych bisfosfonianami, u których wystąpiło pogorszenie czynności nerek bez określonej przyczyny, zalecane jest wstrzymanie podawania bisfosfonianów. Przykładowo dawkę kwasu zoledronowego należy zmniejszyć u chorych z upośledzoną czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny na poziomie 30-60 ml/min) oraz przerwać leczenie u chorych z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min. Natomiast chorym z upośledzoną czynnością nerek, w tym także chorym poddawany hemodializie, można podawać denosumab.

W części wytycznych podkreślono też zasadność stosowania paliatywnej radioterapii w omawianej populacji chorych, celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamania w obrębie kości, a także radioterapii miejscowej, aby ograniczyć ból.

Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi finansowania opcji terapeutycznych w omawianej populacji ogólnej chorych zalecane jest stosowanie: denosumabu, kwasu zoledronowego, kwasu kłodronowego i kwasu ibandronowego (u chorych z rakiem piersi). Nie odnaleziono natomiast rekomendacji odnoszącej się do kwasu pamidronowego.

Ze względu na fakt, że populację docelową wskazaną w analizie stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek stanowiącymi ograniczenie w stosowaniu bisfosfonianów, wybór kwasu zoledronowego, pamidronowego, kłodronowego oraz ibandronowego jako potencjalnych komparatorów nie byłby zasadny.

Z kolei radioterapia nie stanowi komparatora, ponieważ zalecana jest jedynie jako prewencja złamań oraz leczenie przeciwbólowe. Nie może natomiast stanowić alternatywy dla denosumabu, który zapobiega szerszemu spektrum powikłań kostnych. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że konieczność naświetlania kości klasyfikuje się jako jedno z powikłań kostnych.

**W związku z powyższym obecnie nie istnieje żadna technologia opcjonalna dla denosumabu we wskazanej populacji.** Postanowiono zatem wskazać jako potencjalny komparator dla denosumabu w tak zdefiniowanej populacji docelowej **leczenie objawowe.**

---

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych [10] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [64] w populacji ogólnej (zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości) refundowane są jedynie bisfosfoniary, tj.:

- ⊗ kwas zoledronowy (prewencja powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości);
- ⊗ kwas pamidronowy (przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych);
- ⊗ kwas kłodronowy (przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych).

Wymienione technologie nie mogą stanowić komparatorów dla denosumabu we wskazanej populacji docelowej, gdyż obejmuje ona jedynie chorych z zaburzeniami funkcji nerek.

W oparciu o analizę wytycznych i rekomendacji stwierdzono zatem, że denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w prewencji powikłań kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek. Komparatorem dla denosumabu w populacji docelowej jest zatem **leczenie objawowe**.

Powyższy wybór komparatorów jest zgodny z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [74] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [84] zgodnie z którymi w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

---

## 7. Analiza systemu refundacji

### 7.1 Sposób finansowania denosumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że denosumab znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [64] (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Denosumab jest finansowany we wskazaniu: osteoporoza u chorych w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA<sup>13</sup>), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

---

<sup>13</sup> DXA (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*) – densytometria kostna

---

---

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1 Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa denosumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 8.2 Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

---

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2, 8.4.2 i 8.5.2.

## 8.3 I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 8.3.1 Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z przerzutami guzów litych do kości) oraz interwencji badanej (denosumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje podzielone na odpowiednie kategorie pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key word*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej (denosumab) oraz nazwy handlowej (Xgeva®), w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.3.

---

### 8.3.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>14</sup> z metaanalizą lub bez niej) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [74]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja**<sup>15</sup>: dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>16</sup>;
- ⊗ **interwencja**: denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva*<sup>17</sup>;
- ⊗ **metodyka**: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez przerzutów guzów litych do kości;
- ⊗ **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona, DEN w dawce 60 mg;
- ⊗ **metodyka**: opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

---

<sup>14</sup> przeglądy spełniające kryteria Cooka [25]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

<sup>15</sup> populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤60ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od zaburzeń funkcji nerek, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama;

<sup>16</sup> wskazanie: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości). Nie wykluczano także leczenia powikłań kostnych.

<sup>17</sup> zalecana dawka produktu Xgeva® wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. Brak konieczności dostosowania dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

### 8.3.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>18</sup>) odnaleziono 85 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 45 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (*Ford 2013* [90], *Ford 2013a* [91], *Gartrell 2013* [92], *Kyrgidis 2013*<sup>19</sup> [94], *Peddi 2013* [95], *Qi 2013* [97], *Qi 2013a* [96], *Seal 2013* [98], *Sun 2013* [99], *Huang 2012* [93] oraz *Wong 2012* [100]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w podrozdziale 8.8. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w ramach włączonych przeglądów zostało zakończone przed końcem roku 2012. W związku z tym uznano, że opracowania te mogą być nieaktualne.

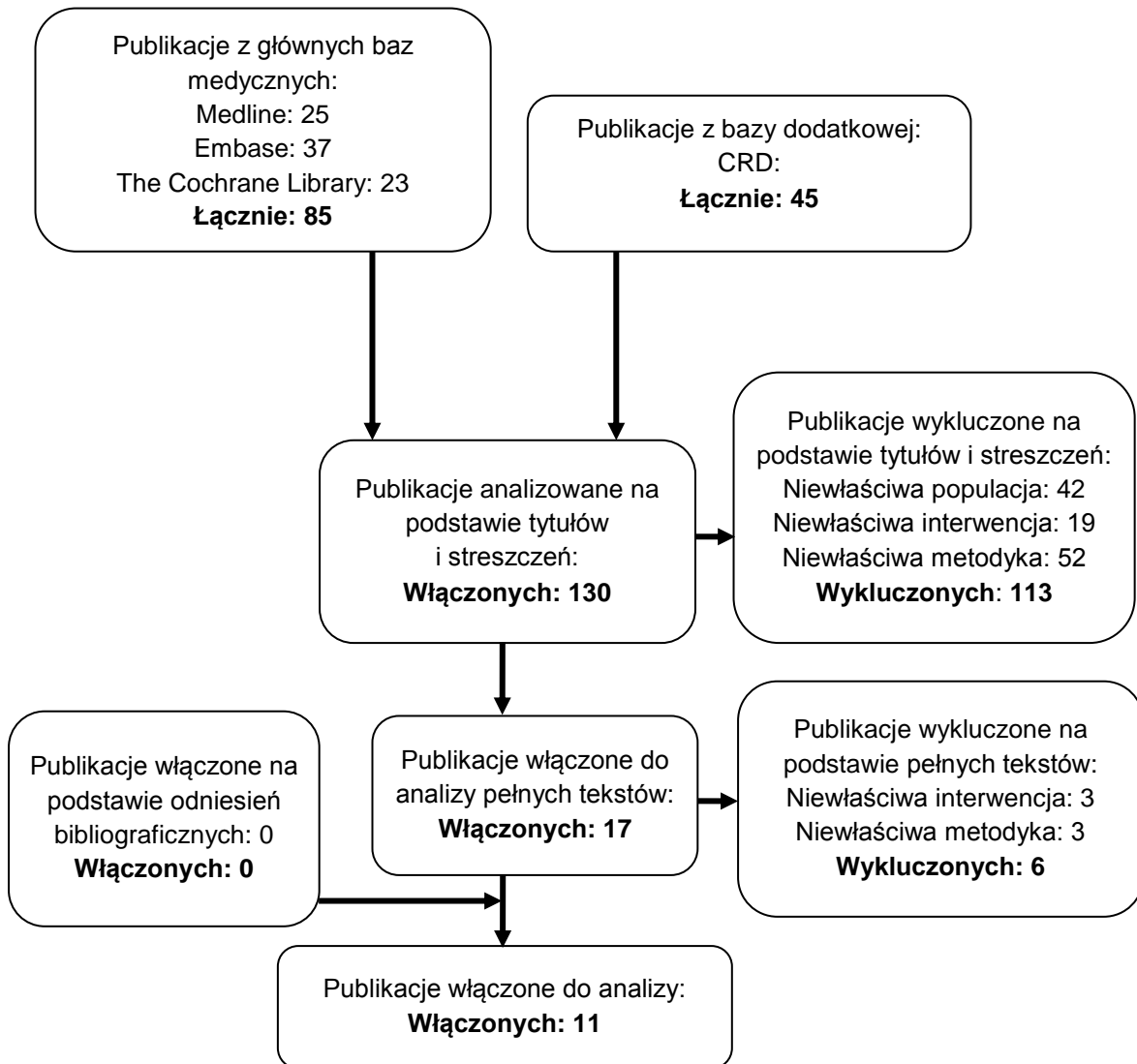
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>20</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.6.

<sup>18</sup> uwzględniono publikacje z zakładek: Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments

<sup>19</sup> brak dostępu do publikacji

<sup>20</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [71]



---

## 8.4 II etap przeglądu – badania pierwotne

### 8.4.1 Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z przerzutami guzów litych do kości) oraz interwencji badanej (denosumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednich. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości w porównaniu z leczeniem objawowym, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu z leczeniem objawowym oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym

---

komparatorem, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.3.

### 8.4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>21</sup>;
- ⊗ **interwencja:** denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva®*;
- ⊗ **komparator:** leczenie objawowe (w badaniach utożsamiane z placebo), a w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie którego będzie można wykonać porównanie pośrednie;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;

---

<sup>21</sup> populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤60ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od tego, czy występowały u nich zaburzenia funkcji nerek, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama;

- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez przerzutów guzów litych do kości;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. DEN w dawce 60 mg;
- ⊕ **komparator:** kwas pamidronowy, nie ograniczono wyboru ze względu na komparator w przypadku porównania pośredniego;
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>22</sup>;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, badania jednoramienne, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania denosumabu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

<sup>22</sup> punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

### Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>23</sup>;
- ⊗ **interwencja:** denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva<sup>®</sup>*;
- ⊗ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

### Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez przerzutów guzów litych do kości;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊗ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona.

### 8.4.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>24</sup>) odnaleziono 1031 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

---

<sup>23</sup> populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od tego, czy występowały u nich zaburzenia funkcji nerek, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama;

<sup>24</sup> uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 38 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 15 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIPB, w której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 badania wraz z 3 dodatkowymi publikacjami porównujące DEN vs ZOL w populacji chorych z przerzutami guzów litych do kości:

- ⊗ badanie *Fizazi 2011* [102];
- ⊗ badanie *Henry 2011* [104] wraz z publikacjami *Henry 2014* [103] oraz *Vadhan-Raj 2012* [107];
- ⊗ badanie *Stopeck 2010* [106] wraz z publikacją *Martin 2012* [105].

Dodatkowo włączono jedną publikację (*EMA 2011* [101]) na podstawie odniesień bibliograficznych, w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań: *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2010*.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xgeva®* [117], *FDA 2013* [118], *URPLWMIPB 2013* [115] oraz *URPLWMIPB 2012* [114].

Ponadto od Zamawiającego otrzymano dodatkową publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, tj. okresową ocenę bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (*PBRER/PSUR*, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*) z 2013 roku [116].

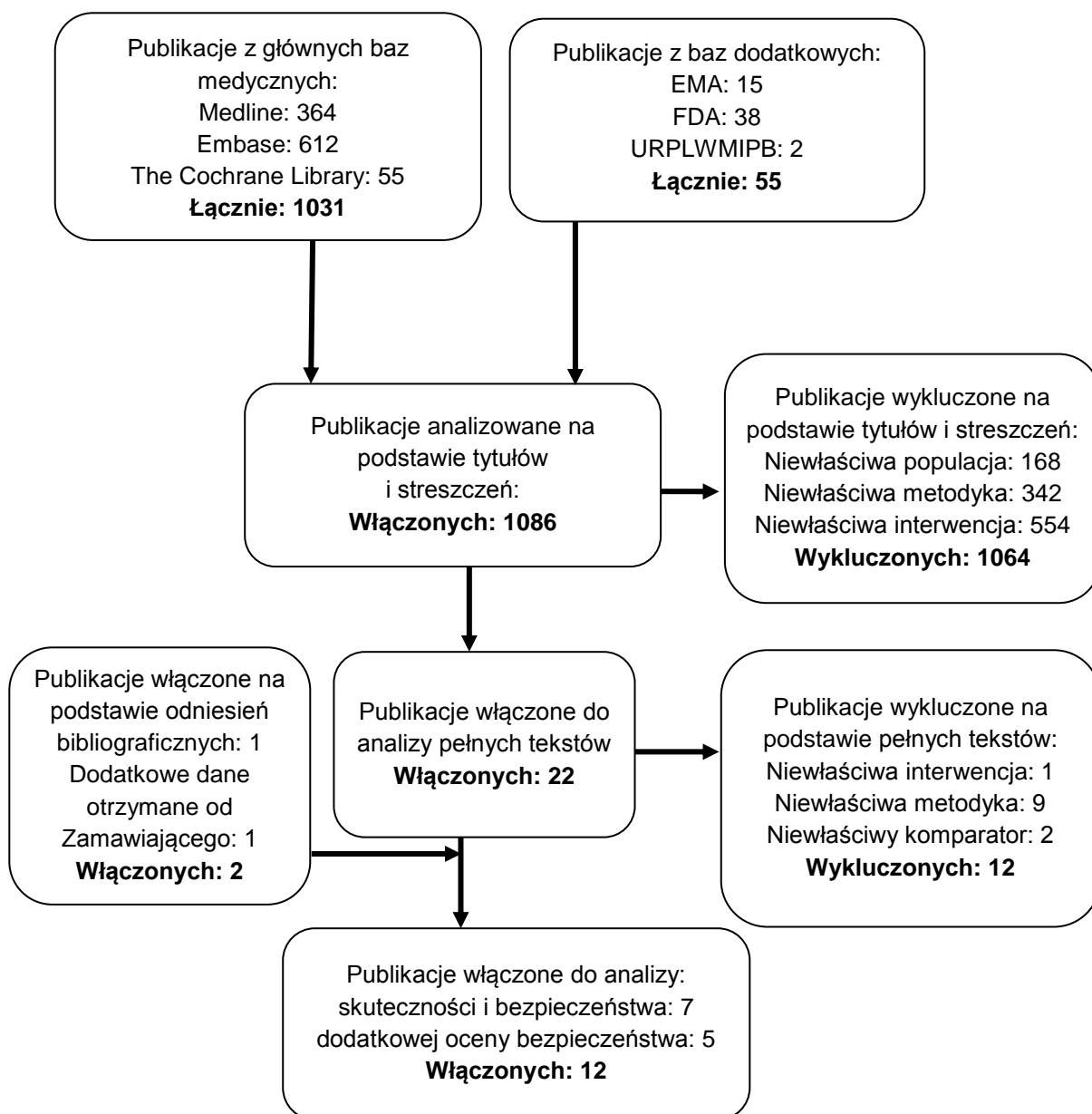
W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono publikacji opisujących nieopublikowane bądź trwające badania kliniczne dla porównania denosumabu z leczeniem objawowym.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.6.

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [71]

---

## 8.5 III etap przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w etapie II (szczegółowy opis etapu II zamieszczono w Rozdziale 8.4.) w populacji docelowej zidentyfikowano jedynie badania randomizowane porównujące DEN z ZOL.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DEN vs PLC w populacji docelowej wykonano kolejny etap przeglądu. W ramach etapu III podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego DEN z PLC przez wspólną grupę referencyjną jaką jest ZOL. W związku z tym w III etapie wyszukiwano badania dla porównania PLC vs ZOL.

### 8.5.1 Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z przerzutami guzów litych do kości) oraz do interwencji (placebo), a także dla wspólnej referencji (kwas zoledronowy). W bazie Embase i Medline również wykorzystano zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje podzielone na kategorie pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

Celem strategii było odnalezienie badań randomizowanych, w których porównywano leczenie objawowe (placebo) z kwasem zoledronowym, umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego DEN z leczeniem objawowym (wspólną referencję stanowił ZOL).

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2.

## 8.5.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>25</sup>;
- ⊕ **interwencja:** leczenie objawowe (w badaniach utożsamiane z placebo);
- ⊕ **komparator:** kwas zoledronowy<sup>26</sup>;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe odpowiadające pod względem definicji i okresu obserwacji punktom końcowym analizowanym w badaniach włączonych w II etapie przeglądu;
- ⊕ **metodyka:** metodyka badań odpowiadająca metodyce badań włączonych w II etapie przeglądu: badania randomizowane z grupą kontrolną, w której stosowano ZOL (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### Kryteria wykluczenia:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy bez przerzutów do kości;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. kwas pamidronowy;
- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony, np. kwas klodronowy;

<sup>25</sup> populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤60ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od tego, czy występowały u nich zaburzenia funkcji nerek, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama;

<sup>26</sup> Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.



- ⊗ **punkty końcowe:** niezgodne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach włączonych do analizy w II etapie przeglądu pod względem definicji bądź różniące się pod względem okresu obserwacji<sup>27</sup>;
- ⊗ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 8.5.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>28</sup>) odnaleziono 681 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

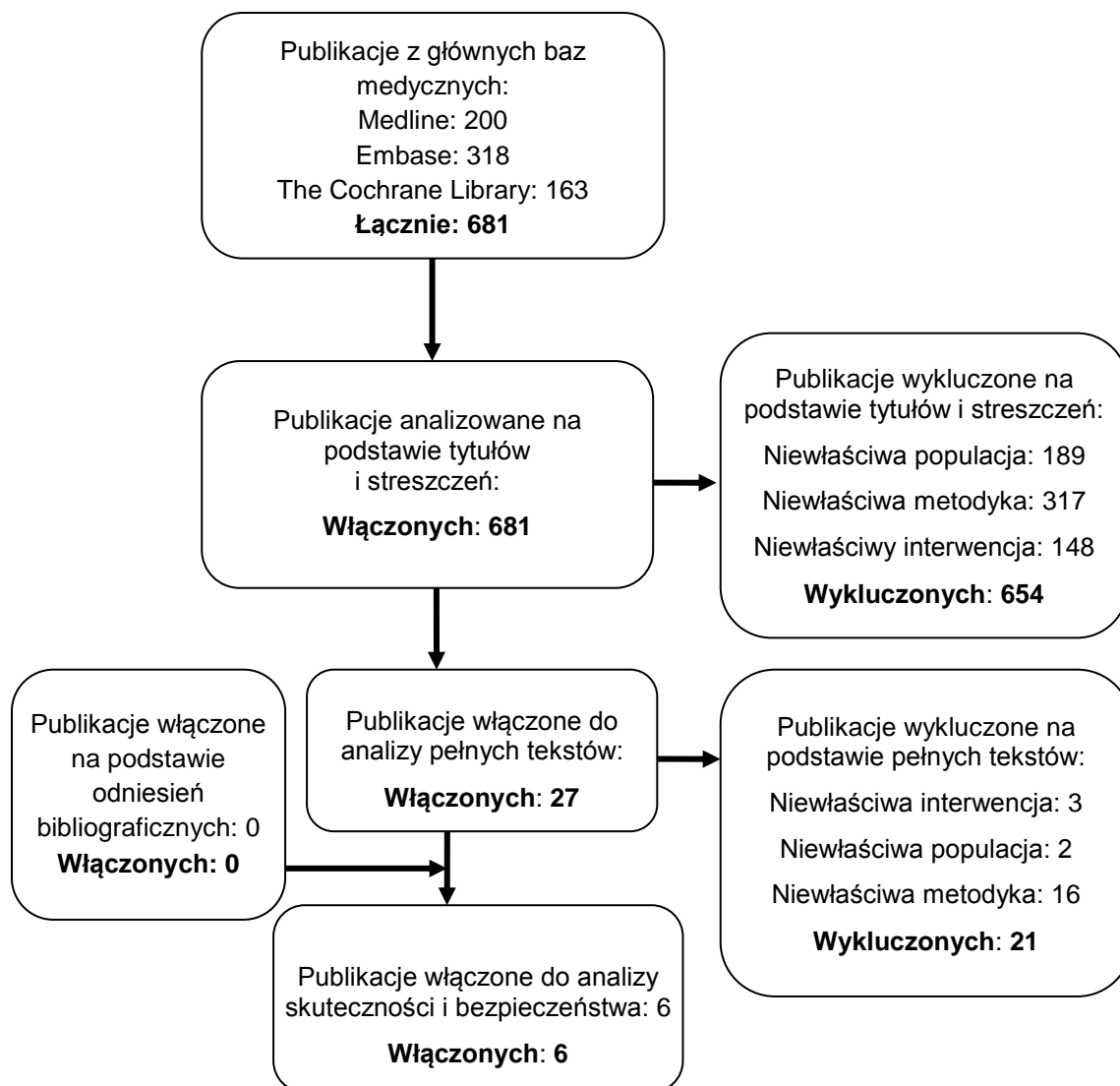
W wyniku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano 4 badania randomizowane wraz z 2 dodatkowymi publikacjami tj. badanie *Zaghloul 2010* [113], badanie *Kohno 2005* [108], badanie *Rosen 2003* [110] wraz z publikacją *Lipton 2003* [109], badanie *Saad 2002* [111] wraz z publikacją *Saad 2004* [112], porównujące PLC względem ZOL w populacji docelowej, których wyniki mogły zostać zestawione z wynikami badań włączonych w II etapie wyszukiwania.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.6.

<sup>27</sup> dopuszczono maksymalną 3 miesięczną różnicę w odniesieniu do okresów obserwacji między poszczególnymi raportowanymi punktami końcowymi;

<sup>28</sup> uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [71]

---

## 8.6 Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cooka [25]. W załączniku 12.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 130).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [43]. W załączniku 12.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 131).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [34]. W załączniku 12.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 132).

## 8.7 Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania denosumabu oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>29</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego) oraz dla punktu końcowego częstość występowania powikłań kostnych obliczano współczynnik częstości występowania SRE.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT

---

<sup>29</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

---

interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych wyrażona jest jako liczba zdarzeń podzielona przez liczbę pacjentolat, w których były one obserwowane. Wielkość wskaźnika może przyjmować dowolną wartości nieujemną, jednak nie ma górnej granicy na poziomie 1, tak jak w przypadku zmiennych losowych dychotomicznych. W związku z tym, że zarówno liczba zdarzeń jak i liczba pacjentolat są losowe, do prawidłowego wyznaczenia przedziałów ufności należy zastosować wzory przybliżone. Poniższe wzory zaczerpnięto i opracowano na podstawie dostępnej publicznie dokumentacji programu Statsdirect® [83].

Dla danych:

**Tabela 9.**  
**Dane wykorzystane w analizie**

Obserwowany wynik	Interwencja (I)	Komparator (K)
Zdarzenia	SRE <sub>I</sub>	SRE <sub>K</sub>
Pacjentolata	PT <sub>I</sub>	PT <sub>K</sub>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [83]

Można określić różnicę stóp zapadalności (IRD – ang. *incidence rate difference*) oraz IRD<sub>L</sub>, IRD<sub>U</sub> (odpowiednio dolny i górny próg przedziału ufności) za pomocą następujących wzorów:

$$IRD = \frac{SRE_I}{PT_I} - \frac{SRE_K}{PT_K}$$

$$\chi = \left( SRE_I - \frac{SRE \cdot PT_I}{PT} \right)^2 / \left( \frac{SRE \cdot PT_I \cdot PT_K}{PT^2} \right)$$

$$IRD_{L,U} = IRD \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{IRD^2 / \chi^2}$$

Gdzie:

$Z_{\frac{\alpha}{2}}$  – kwantyl dystrybuany rozkładu normalnego, ok. 1,96

$$SRE = SRE_I + SRE_K$$

$$PT = PT_I + PT_K$$

W celu określenia IRR (ang. *incidence rate ratio*, ratio stóp zapadalności), wraz z przedziałem ufności ( $IRR_L$ ,  $IRR_U$ ) posłużono się następującymi wzorami:

$$IRR = \frac{\frac{SRE_1}{PT_1}}{\frac{SRE_2}{PT_2}}$$

$$IRR_L = \left( \frac{PT_2}{PT_1} \right) \left( \frac{SRE_1}{SRE_2 + 1} \right) \frac{1}{F_{\alpha/2, 2(SRE_2+1), 2SRE_1}}$$

$$IRR_U = \left( \frac{PT_2}{PT_1} \right) \left( \frac{SRE_1 + 1}{SRE_2} \right) F_{\alpha/2, 2(SRE_1+1), 2SRE_2}$$

Dla wspólnych punktów końcowych w ramach porównań bezpośrednich (tj. DEN vs ZOL oraz PLC vs ZOL) wykonano metaanalizę. Dane cząstkowe wykorzystane do tego celu przedstawiono w formie tabelarycznej wraz z wykresami typu *forest plot* w załączniku 12.5.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzono metodą efektów stałych. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [86].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

## 8.8 Charakterystyka i wnioski z włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 11 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: opisane w rozdziale 8.3 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to publikacje: *Ford 2013* wraz z przeglądem *Ford 2013a*, *Gartrell 2013*, *Kyrgidis 2013*<sup>30</sup>, *Peddi 2013*, *Qi 2013*, *Qi 2013a*, *Seal 2013*, *Sun 2013*, *Huang 2012*, *Wong 2012*.

Do wszystkich analizowanych przeglądów włączono badania przeprowadzone dla porównania DEN vs ZOL. Dodatkowo w przeglądzie *Ford 2013* wykonano metaanalizę sieciową, na podstawie której analizowano skuteczność DEN vs PLC.

Szczegółową ocenę skuteczności denosumabu w porównaniu z placebo na podstawie metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie systematycznym *Ford 2013* omówiono w podrozdziale 8.8.1.

Na podstawie analizy pozostałych wyników przedstawionych w przeglądzie *Ford 2013* oraz wyników przedstawionych w innych przeglądach włączonych do analizy, można stwierdzić, że w przypadku większości analizowanych populacji chorych, DEN w porównaniu do ZOL istotnie wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE, a ryzyko rozwoju pierwszego i kolejnych SRE jest mniejsze w przypadku terapii z zastosowaniem DEN w porównaniu do ZOL. W większości przeglądów wykazano ponadto, że częstość występowania powikłań kostnych w grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano ZOL. Podawanie denosumabu jest również związane z większym obniżeniem średniej wartości wskaźnika rocznej chorobowości kostnej w porównaniu do ZOL w populacji chorych na raka piersi oraz RGK.

Denosumab przyczynia się do wydłużenia czasu do wystąpienia nasilenia bólu. W odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby

---

<sup>30</sup>Brak dostępu do publikacji, jednak zgodnie z wnioskami autorów na podstawie abstraktu można wywnioskować, że denosumab w porównaniu z kwasem kłodronowym oraz kwasem pamidronowym częściej powoduje występowanie ONJ. Redukcja dawek tych leków może zapobiec występowaniu tych zdarzeń.

---

wykazano jedynie niewiele większy wpływ DEN w porównaniu do ZOL lub brak różnic między grupami.

Pod względem profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic dla porównania DEN i ZOL w przypadku częstości występowania najpowszechniejszych zdarzeń niepożądanych tj. niedokrwistości, bólu pleców, utraty apetytu, nudności, zmęczenia, zaparć i bólu kości. Jedynie hipokalcemia była obserwowana znacznie częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL u chorych na raka piersi, RGK oraz z guzami litymi i NDRP. Martwica kości szczęki pojawiała się równie często w obu grupach lub nieznacznie częściej w grupie chorych przyjmujących denosumab.

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z upośledzeniem funkcji nerek występowały u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, jednak w przeciwieństwie do ZOL, DEN nie upośledza czynności nerek i może być stosowany u chorych z ciężką niewydolnością nerek. Wymagana jest jedynie kontrola stężenia wapnia. Odnotowano, że chorzy przyjmujący ZOL znacznie częściej wymagają modyfikacji dawki leku z uwagi na wzrastające stężenie kreatyniny niż chorzy przyjmujący DEN.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 11.**  
**Charakterystyka oraz wnioski z przeglądów systematycznych oceniających denosumab u chorych z przerzutami guzów litych do kości**

Badanie	Włączone badania	Wnioski
<p><i>Ford 2013</i> <i>oraz Ford 2013a</i></p>	<p>Włączono 39 badań wraz z publikacjami (badania RCT<sup>31</sup>, obserwacyjne i przeglądy systematyczne). Do metaanalizy sieciowej włączono 8 badań typu RCT, w tym 3 badania dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (rak gruczołu krokowego);</li> <li>⊗ <i>Henry 2011</i> (guzy lite +/- szpiczak mnogi i NDRP bez raka piersi i RGK);</li> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul> <p>W analizie uwzględniono także dane przedstawione przez producenta.</p> <p>Ze względu na fakt, że wnioski przedstawione w przeglądzie <i>Ford 2013a</i> pokrywają się z wnioskami zawartymi w przeglądzie <i>Ford 2013</i>, uwzględniono jedynie wnioski z przeglądu <i>Ford 2013</i>.</p>	<p><b><u>Analiza skuteczności DEN vs PLC na podstawie wyników metaanalizy sieciowej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ szczegółowe wnioski dla punktów końcowych, dla których wykonano w przeglądzie metaanalizę sieciową dla porównania DEN vs PLC, zostały przedstawione w podrozdziale 8.8.1</li> </ul> <p><b><u>Powikłania kostne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN w porównaniu do ZOL wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE. Różnica między grupami była istotna w przypadku większości populacji chorych analizowanych w przeglądzie. W przypadku chorych na RGK nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych z SRE w wywiadzie. Różnicy nie wykazano także w przypadku chorych na NDRP. Gdy czas trwania terapii przedłużono o 4 miesiące, w grupie stosującej DEN mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była o 5 miesięcy dłuższa niż w grupie przyjmującej ZOL u chorych na raka piersi;</li> <li>⊗ wykazano, że ryzyko rozwoju pierwszego i kolejnych SRE jest istotnie statystycznie mniejsze w przypadku terapii z zastosowaniem DEN w porównaniu do ZOL w większości populacji. W przypadku chorych na RGK nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do tego punktu końcowego w podgrupie chorych z SRE w wywiadzie. W odniesieniu do raka piersi, ryzyko to jest wyższe w grupie z wcześniejszymi SRE. Różnicy nie wykazano także w przypadku chorych na NDRP oraz u chorych z guzami litymi +/-NDRP (bez raka piersi, gruczołu krokowego oraz szpiczaka mnogiego) W fazie przedłużonej o 4 miesiące u chorych na raka piersi oraz u chorych z guzami litymi (w tym z NDRP) bez raka piersi, gruczołu krokowego oraz szpiczaka mnogiego) ryzyko to było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN niż w grupie ZOL.</li> <li>⊗ DEN w porównaniu z ZOL wykazuje większą skuteczność w odniesieniu do czasu do wystąpienia naświetlenia kości u chorych na raka piersi; u chorych na guzy lite w tym na NDRP i szpiczaka mnogiego (bez raka piersi i RGK) DEN zredukował istotnie statystycznie ryzyko naświetlenia kości w porównaniu z ZOL;</li> <li>⊗ liczba chorych z pierwszym SRE była zbliżona w grupach DEN i ZOL, przy czym najczęściej występowały: naświetlenie kości oraz złamania patologiczne w populacji chorych na raka piersi, RGK oraz na guzy lite w tym na NDRP (bez szpiczaka mnogiego, raka piersi oraz RGK);</li> <li>⊗ liczba chorych z pierwszym oraz kolejnym SRE była zbliżona w grupach DEN i ZOL, przy czym najczęściej występowały: naświetlenie kości oraz złamania patologiczne w populacji chorych na raka piersi oraz na RGK.</li> </ul> <p><b><u>Ból kości</u></b></p>

<sup>31</sup> randomizowane badanie kliniczne

Badanie	Włączone badania	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki badań wskazują, że wśród chorych na raka piersi odczuwających brak bólu lub ból o łagodnym nasileniu na początku badania, ból zwiększył nasilenie do średniego lub silnego u mniejszego odsetka chorych w grupie DEN w porównaniu z grupą ZOL (u chorych na RGK oraz chorych na guzy lite w tym NDRP (bez raka piersi i RGK) wynik był istotny statystycznie), u tych chorych na raka piersi mediana czasu do pojawienia się bólu była dłuższa w grupie DEN niż w grupie ZOL (istotnie statystycznie u chorych na raka piersi).</li> <li>⊗ mediana czasu do pogorszenia bólu o <math>\geq 2</math> punkty w skali BPI-SF (ang. <i>brief pain inventory</i> – skala nasilenia bólu w ocenie chorego) w porównaniu z początkiem badania wskazywała na przewagę DEN w porównaniu z ZOL, lecz nie była istotna statystycznie; u chorych na RGK wynik ten był zbliżony dla obu grup, z kolei u chorych na guzy lite i NDRP +/- szpiczak mnogi (bez raka piersi i RGK) wynik ten był istotny statystycznie;</li> <li>⊗ mediana czasu do złagodzenia bólu była porównywalna między grupami u chorych na raka piersi oraz RGK;</li> <li>⊗ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do stosowania silnych leków przeciwbólowych u chorych na raka piersi RGK oraz na guzy lite i NDRP (bez raka piersi, RGK oraz szpiczaka mnogiego).</li> </ul> <p><b><u>Wskaźnik chorobowości kostnej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wykazano istotnie statystycznie większe obniżenie średniej wartości wskaźnika rocznej chorobowości kostnej w przypadku DEN w porównaniu do ZOL w populacji chorych na raka piersi oraz RGK.</li> </ul> <p><b><u>Współczynnik częstości występowania SRE:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku raka piersi SRE występowały u 30,7% w grupie DEN oraz u 36,5% w grupie ZOL;</li> <li>⊗ wyniki na korzyść DEN odnotowano także w odniesieniu do rocznego współczynnika częstości występowania SRE u chorych na raka piersi oraz RGK.</li> </ul> <p><b><u>Jakość życia i analiza przeżycia całkowitego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku populacji chorych na raka piersi DEN nieznacznie wydłuża OS w porównaniu do ZOL, jednak nie wykazano, by różnica ta była istotna statystycznie; z kolei u chorych na NDRP różnica ta była istotna statystycznie; dla pozostałych populacji chorych nie odnotowano różnicy między DEN a ZOL pod względem wpływu na czas przeżycia całkowitego;</li> <li>⊗ większy odsetek chorych w ciągu 18 miesięcy terapii doświadczył poprawy jakości życia w grupie chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa (działania niepożądane):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ hipokalcemia była obserwowana częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL u chorych na raka piersi, RGK oraz guzy lite i NDRP, zwykle nie było to działanie o ciężkim nasileniu, było przejściowe i ustępowało po zastosowaniu leczenia lub spontanicznie;</li> <li>⊗ w grupie DEN odnotowano większy spadek stężenia wapnia o co najmniej 3 stopniu nasilenia w porównaniu z grupą ZOL u chorych na RGK oraz na guzy lite i NDRP;</li> <li>⊗ ONJ pojawiała się równie często u chorych stosujących ZOL, jak i stosujących DEN u chorych na raka piersi oraz na guzy lite i NDRP, zaś lokalne infekcje i ograniczone zabiegi chirurgiczne częściej były związane z leczeniem ZOL;</li> <li>⊗ u chorych na RGK ONJ pojawiała się częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL, jednak różnica nie była istotna statystycznie, należy podkreślić, że u chorych, u których odnotowano ONJ w przeszłości przeprowadzano ekstrakcję</li> </ul>

Badanie	Włączone badania	Wnioski
		<p>zęba, zastosowanie przyrządów stomatologicznych lub odnotowano nieprawidłową higienę zębów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z upośledzeniem funkcji nerek był obserwowany dla DEN w porównaniu do ZOL u chorych na raka piersi; częstość występowania działań niepożądanych w obrębie nerek u chorych na raka piersi z klirensem kreatyniny <math>\leq 60</math> ml/min był niższy w grupie DEN niż w grupie ZOL. Większy odsetek chorych na raka piersi doświadczył obniżenia stężenia kreatyniny w porównaniu do wartości początkowych w grupie stosującej ZOL niż w grupie DEN; działania niepożądane w obrębie nerek (w tym ciężkie) również występowały częściej u chorych na guzy lite i NDRP;</li> <li>⊗ u chorych na RGK działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane w obrębie nerek odnotowano u podobnego odsetkach chorych;<sup>32</sup></li> <li>⊗ reakcje ostrej fazy pojawiające się w ciągu trzech pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia były częstsze w przypadku ZOL w porównaniu do DEN u chorych na raka piersi, RGK oraz guzy lite i NDRP;</li> <li>⊗ ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do zgonu, CTCAE<sup>33</sup> w stopniu 3. i 4 raportowano u podobnego odsetka chorych na raka piersi oraz RGK w grupie DEN i ZOL;</li> <li>⊗ u chorych na guzy lite i NDRP ciężkie działania niepożądane występowały częściej u chorych w grupie ZOL niż w grupie DEN, a w przypadku gorączki i niedokrwistości różnica ta była istotna statystycznie;</li> <li>⊗ niedokrwistość u chorych na RGK odnotowano u takiego samego odsetkach chorych w grupie DEN i ZOL;</li> </ul>
<p><i>Gartrell 2013</i></p>	<p>Włączono 4 badania RCT, dla których przedstawiono szczegółową charakterystykę, w tym 1 badanie dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK). Dodatkowo autorzy przeglądu odwołują się do innych publikacji, dla których szczegółowa charakterystyka nie została przedstawiona.</li> </ul>	<p><b>Powikłania kostne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN w porównaniu do ZOL istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE.</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano istotnych różnic w grupie DEN w porównaniu do ZOL w przypadku częstości występowania najpowszechniejszych zdarzeń niepożądanych tj. niedokrwistości, bólu pleców, utraty apetytu, nudności, zmęczenia, zaparć i bólu kości;</li> <li>⊗ hipokalcemia ogółem oraz hipokalcemia o co najmniej 3 stopniu nasilenia wystąpiła u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie przyjmującej DEN w porównaniu do ZOL;</li> <li>⊗ martwica kości szczęki została odnotowana częściej w przypadku chorych stosujących DEN niż w przypadku chorych przyjmujących ZOL, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie. Ponadto u większości chorych, u których doszło do rozwoju martwicy kości szczęki znajdowało się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju tego zdarzenia niepożądanego z uwagi na zabieg ekstrakcji w wywiadzie, niedostateczną higienę jamy ustnej oraz stosowanie przyrządów stomatologicznych;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z upośledzeniem funkcji nerek wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach;</li> </ul>

<sup>32</sup> można przypuszczać, że w związku z obserwowanymi zdarzeniami większy odsetek chorych w grupie ZOL niż w grupie DEN wymagał dostosowania dawki

<sup>33</sup> ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych

Badanie	Włączone badania	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reakcje ostrej fazy pojawiające się w ciągu pierwszych trzech dni terapii dotyczyły znacznie mniejszego odsetka chorych w grupie DEN niż w grupie ZOL</li> <li>⊗ odnotowano, że chorzy przyjmujący ZOL znacznie częściej wymagają modyfikacji dawki z uwagi na wzrastające stężenie kreatyniny niż chorzy przyjmujący DEN;</li> <li>⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane oraz przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u zbliżonych odsetków chorych w grupach DEN i ZOL.</li> </ul>
<p><i>Peddi 2013</i></p>	<p>Do analizy włączono 6 badań RCT (14 publikacji), w tym 3 badania dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK);</li> <li>⊗ <i>Henry 2011</i> (guzy lite oraz szpiczak mnogi, bez raka piersi i RGK);</li> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p><b><u>Powikłania kostne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania powikłań kostnych w grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano ZOL;</li> <li>⊗ DEN w porównaniu do ZOL wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE.</li> </ul> <p><b><u>Ból kości</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN w porównaniu z ZOL istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pogorszenia (wzrostu o co najmniej 4 punkty na skali BPI) nasilenia bólu.</li> </ul> <p><b><u>Jakość życia i czas przeżycia całkowitego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano różnicy między DEN a ZOL w odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego. W jednym z badań wykazano istotny statycznie wpływ DEN na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do ZOL w podgrupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>⊗ również w odniesieniu do całkowitej progresji choroby nie wykazano różnic między grupami leczonymi DEN i ZOL;</li> <li>⊗ wykazano większą częstość pięciopunktowego zwiększenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQL – <i>Health Related Quality of Life</i>) w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Markery obrotu kostnego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano różnic między ZOL a DEN w odniesieniu do wpływu na zmianę stężenia markera resorpcji kostnej w moczu względem wartości początkowych oraz zmianę stężenia kostnej frakcji fosfaty zasadowej.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano istotnych różnic w grupie DEN w porównaniu do ZOL w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych według kryteriów CTCAE (<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>) trzeciego stopnia;</li> <li>⊗ wykazano w badaniu istotnie mniejszą toksyczność w obrębie nerek oraz istotnie rzadsze występowanie reakcji ostrej fazy w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL;</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane takie jak ONJ, infekcje oraz rozwój nowego nowotworu pojawiały się równie często u chorych stosujących DEN, jak i stosujących ZOL;</li> <li>⊗ hipokalcemia była obserwowana częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL.</li> </ul>
<p><i>Qi 2013</i></p>	<p>Do analizy włączono 7 badań RCT, w tym 3 badania dla porównania DEN vs ZOL:</p>	<p><b><u>Hipokalcemia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia hipokalcemii ogółem w porównaniu do grupy ZOL;</li> <li>⊗ DEN istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia hipokalcemii o ciężkim stopniu nasilenia w porównaniu do</li> </ul>

Badanie	Włączone badania	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK);</li> <li>⊗ <i>Henry 2011</i> (guzy lite i szpiczak mnogi, bez raka piersi i RGK);</li> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p>grupy ZOL.</p>
<i>Qi 2013a</i>	<p>Do analizy włączono 7 badań RCT, w tym 3 badania dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK);</li> <li>⊗ <i>Henry 2011</i> (guzy lite i szpiczak mnogi, bez raka piersi i RGK);</li> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p><b><u>Martwica kości szczęki</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zarówno w populacji chorych na raka piersi jak i populacji chorych na RGK wykazano, że podawanie denosumabu jest związane z większym ryzykiem występowania martwicy kości szczęki niż w przypadku ZOL, jednak jedynie w przypadku populacji chorych na raka prostaty wynik ten był istotny statystycznie;</li> <li>⊗ w populacji chorych na inne guzy lite lub na szpiczaka mnogiego wykazano, że ryzyko występowania ONJ jest większe w grupie ZOL niż w grupie DEN.</li> </ul>
<i>Seal 2013</i>	<p>Do analizy włączono 36 publikacji w tym 9 przeglądów, 21 badań z komparatorem lub badań jednoramiennych oraz 6 dodatkowych publikacji, odnalezionych w wyniku drugiego wyszukiwania, w tym 1 badanie dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK).</li> </ul>	<p><b><u>Powikłania kostne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN w porównaniu do ZOL istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE.</li> </ul> <p><b><u>Czas przeżycia całkowitego oraz czas do progresji nowotworu</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano różnicy między DEN a ZOL w odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ hipokalcemia była obserwowana częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL;</li> <li>⊗ ONJ pojawiała się równie często u chorych stosujących ZOL;</li> <li>⊗ najczęściej obserwowano zdarzenia to niedokrwistość, ból pleców, utrata apetytu, nudności, zmęczenie, zaparcia i ból kości;</li> <li>⊗ w przeciwieństwie do ZOL, DEN nie upośledza czynności nerek i może być stosowany u chorych z ciężką niewydolnością nerek, jednak wymagana jest kontrola stężenia wapnia.</li> </ul>
<i>Sun 2013</i>	<p>Do analizy włączono 3 badania RCT (7 publikacji) dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Fizazi 2011</i> (RGK);</li> <li>⊗ <i>Henry 2011</i> (guzy lite i szpiczak mnogi, bez raka piersi i RGK);</li> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p><b><u>Powikłania kostne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego oraz pierwszego i kolejnych SRE w porównaniu do ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Czas przeżycia całkowitego oraz progresji choroby</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w zakresie czasu przeżycia całkowitego i progresji choroby osiągnięto zbliżone rezultaty w obu badanych grupach. Jedynie w przypadku analizy wyników w podgrupie chorych na szpiczaka mnogiego wykazano, że ZOL korzystniej wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego niż DEN.</li> </ul> <p><b><u>Ból kości</u></b></p>

Badanie	Włączone badania	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wykazano, że denosumab znamienne statystycznie wydłuża czas do wystąpienia istotnego pogorszenia nasilenia bólu;</li> <li>⊗ w zakresie wpływu na zmniejszenie nasilenia odczuwanego przez chorego bólu nie wykazano różnic między grupami.</li> </ul> <p><b><u>Jakość życia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odsetek chorych, odczuwających znaczącą poprawę jakości życia był większy w grupie chorych stosujących DEN w porównaniu do chorych leczonych ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ZOL i DEN wykazują zbliżone profile bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami była zbliżona dla DEN i ZOL, przy czym zdarzenia związane z nefrotoksycznością występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych ZOL;</li> <li>⊗ odsetek chorych, u których rozwinęła się ONJ był mniejszy w przypadku terapii z zastosowaniem ZOL niż DEN, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.</li> </ul>
<p><i>Huang 2012</i></p>	<p>Do analizy włączono 7 badań RCT, w tym 1 badanie dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p><b><u>Jakość życia oraz czas przeżycia całkowitego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ podanie DEN wiąże się z istotnie statystycznie większym wpływem na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia niż podanie ZOL, jednak różnica ta jest niewielka;</li> <li>⊗ w zakresie wpływu na przeżycie wolne od nawrotu nie wykazano różnic między grupami.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki w ocenie bezpieczeństwa podano łącznie dla wszystkich badań włączonych do analizy, brak oddzielnych wyników dla DEN.</li> </ul>
<p><i>Wong 2012</i></p>	<p>Do analizy włączono 34 badania RCT, w tym 1 badanie dla porównania DEN vs ZOL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Stopeck 2010</i> (rak piersi).</li> </ul>	<p><b><u>Powikłania kostne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN istotnie statystycznie silniej redukuje ryzyko rozwoju w porównaniu do ZOL;</li> <li>⊗ Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była istotnie statystycznie dłuższa w grupie stosującej DEN niż w grupie przyjmującej ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Wskaźnik chorobowości kostnej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wykazano istotnie statystycznie większe obniżenie średniej wartości wskaźnika rocznej chorobowości kostnej w przypadku DEN w porównaniu do ZOL w populacji chorych na raka piersi.</li> </ul> <p><b><u>Ból kości</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie wykazano różnic w terapiach ZOL i DEN w zakresie nasilenia odczuwanego bólu (ogółem), jednak porównanie obu terapii w zakresie bólu o średnim i dużym nasileniu u chorych nieodczuwających bólu na początku badania wykazało, że w przypadku stosowania DEN obserwuje się istotnie statystycznie dłuższą medianę czasu do wystąpienia bólu i mniejszy odsetek chorych, u których on wystąpił w 73 tygodniu trwania badania.</li> </ul> <p><b><u>Jakość życia oraz czas przeżycia całkowitego</u></b></p>

Badanie	Włączone badania	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ DEN nie zwiększa znacznie mediany czasu przeżycia w porównaniu do ZOL.</li> </ul> <p><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania ONJ jest większa, gdy stosuje się leczenie z wykorzystaniem DEN w porównaniu do ZOL;</li> <li>⊗ ból zęba i hipokalcemia były obserwowane nieznacznie rzadziej w grupie przyjmującej ZOL w porównaniu do DEN;</li> <li>⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych jest zbliżona dla ZOL i DEN, jednak dla DEN obserwowano mniej przypadków reakcji ostrej fazy oraz mniejszy wskaźnik upośledzenia czynności nerek;</li> <li>⊗ terapia DEN wiązała się również z mniejszym odsetkiem infekcji miejscowych oraz z mniejszym odsetkiem ograniczonych zabiegów chirurgicznych.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

## 8.8.1 Wyniki przeglądu *Ford 2013* (metaanaliza sieciowa dla porównania DEN vs PLC)

W przeglądzie systematycznym *Ford 2013* przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem była ocena skuteczności denosumabu względem placebo. Metaanaliza została przeprowadzona w podziale na pięć populacji:

- ⊗ rak piersi;
- ⊗ rak gruczołu krokowego;
- ⊗ niedrobnokomórkowy rak płuca;
- ⊗ inne guzy lite (bez raka piersi, raka gruczołu krokowego, szpiczaka mnogiego i niedrobnokomórkowego raka płuca);
- ⊗ inne guzy lite oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (bez raka piersi, raka gruczołu krokowego i szpiczaka mnogiego).

Metaanaliza zawierała porównania oceniające inne bisfosfoniany niż kwas zoledronowy, tj. kwas pamidronowy, kwas ibandronowy, kwas kłodronowy. Ze względu na fakt, że nie stanowią one wspólnej referencji dla porównania DEN vs PLC, w poniższych rozdziałach nie przedstawiano wyników porównań, jeśli dotyczyły jedynie tych bisfosfonianów. Należy jednak mieć na uwadze, że wynik ostateczny porównania pośredniego uwzględnił wyniki także dla porównań z tymi bisfosfonianami (dot. populacji chorych na raka piersi).

Wyniki oceny skuteczności DEN względem PLC znajdują się w poniższych podrozdziałach. Dodatkowo przedstawiono dane cząstkowe, tj. wyniki dla porównań DEN vs ZOL oraz ZOL vs PLC. W ramach metaanalizy sieciowej zestawiano punkty końcowe bez względu na okres obserwacji badań, w których były rozpatrywane, w związku z czym wiążą się z tym określone ograniczenia.

### 8.8.1.1 Rak piersi

Metaanaliza sieciowa została przeprowadzona na podstawie następujących porównań:

- ⊗ porównanie DEN vs ZOL (badanie *Stopeck 2010* włączone do analizy klinicznej);
- ⊗ porównanie ZOL vs PLC (badanie *Kohn 2005* włączone do analizy klinicznej);
- ⊗ porównanie ZOL vs kwas pamidronowy (PAM);
- ⊗ PAM vs PLC.



Ponadto włączono 18 dodatkowych publikacji do włączonych badań oraz publikację Amgen Ltd., *Multiple Technology Appraisal: Denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours* (unpublished report), London: National Institute for Health and Care Evidence, 2011).

Skuteczność została oceniona względem wymienionych poniżej punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊗ ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- ⊗ roczny wskaźnik chorobowości kostnej;
- ⊗ liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE;

#### 8.8.1.1.1 Czas do wystąpienia pierwszego SRE

Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC.

Należy także wskazać, że DEN wykazał istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do tego punktu końcowego, nie tylko dla porównania z PLC, ale także dla porównania z ZOL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**

**Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	0,82 (0,71; 0,95)	0,56 (0,36; 0,86)	0,46 (0,29; 0,72)*	TAK

\*wynik uwzględniał także wyniki z badań dotyczących pamidronianu, w związku z czym nie jest on w pełni zgodny z przedstawionym w analizie klinicznej

Źródło: opracowanie własne

#### 8.8.1.1.2 Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej DEN istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE nie tylko w porównaniu z PLC, ale także z ZOL.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

**Tabela 13.**

**Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE	0,77 (0,66; 0,89)	0,59 (0,37; 0,91)	0,45 (0,28; 0,72)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.1.3 Roczny wskaźnik chorobowości kostnej

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej, w grupach stosujących denosumab roczny wskaźnik chorobowości kostnej był istotnie statystycznie niższy niż w grupach stosujących PLC.

Wyniki metaanalizy sieciowej znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**

**Roczny wskaźnik chorobowości kostnej na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Roczny wskaźnik chorobowości kostnej	0,90 (0,67; 1,09)	0,52 (0,32; 0,70)	0,47 (0,25; 0,67)*	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.1.4 Liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE

Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla żadnego z punktów końcowych oceniających liczbę chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, poszczególne powikłania nie powinny być porównywane ze sobą, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**

**Liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych z SRE ogółem	0,77 (0,11; 4,86)	0,47 (0,09; 2,23)	0,36 (0,03; 3,96)	NIE

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych ze złamaniem patologicznym	0,80 (0,06; 10,11)	0,53 (0,04; 6,89)	0,42 (0,01; 15,96)	NIE
Liczba chorych wymagających napromieniania kości	0,72 (0,06; 8,62)	0,43 (0,03; 6,28)	0,31 (0,01; 12,48)	NIE
Liczba chorych wymagających przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w obrębie kości	1,03 (0,08; 13,15)	0,37 (0,01; 12,97)	0,38 (0,00; 30,47)	NIE
Liczba chorych z uciskiem rdzenia kręgowego	1,30 (0,10; 17,94)	0,26 (0,02; 3,89)	0,34 (0,01; 14,73)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.2 Rak gruczołu krokowego

Metaanaliza została przeprowadzona na podstawie następujących porównań:

- ⊗ porównanie DEN vs ZOL (badanie *Fizazi 2011* włączone do analizy klinicznej);
- ⊗ porównanie ZOL vs PLC (badanie *Saad 2002*) włączone do analizy klinicznej);

Ponadto włączono 15 dodatkowych publikacji do włączonych badań.

W przeglądzie zaznaczono, że definicja SRE między włączonymi badaniami nie była zgodna, w związku z czym wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Skuteczność została oceniona względem wymienionych poniżej punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊗ ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- ⊗ roczny wskaźnik chorobowości kostnej;
- ⊗ liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE.

#### 8.8.1.2.1 Czas do wystąpienia pierwszego SRE

Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej wykazano, że DEN w porównaniu z PLC istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE.

Istotną statystycznie przewagę DEN wykazano także dla porównania z ZOL.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

**Tabela 16.**

**Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	0,82 (0,71; 0,95)	0,68 (0,50; 0,91)	0,56 (0,40; 0,77)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.2.2 Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE

Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej DEN istotnie statystycznie bardziej zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE w porównaniu z PLC.

Ryzyko to było także istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej DEN niż w grupie stosującej ZOL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE	0,82 (0,71; 0,94)	0,64 (0,48; 0,85)	0,53 (0,39; 0,72)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.2.3 Roczny wskaźnik chorobowości kostnej

Metaanaliza sieciowa wykazała, że roczny wskaźnik chorobowości kostnej jest istotnie statystycznie niższy w grupie stosującej DEN niż w grupie stosującej PLC.

Wyniki metaanalizy sieciowej znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

**Roczny wskaźnik chorobowości kostnej na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Roczny wskaźnik chorobowości kostnej	0,95 (0,46; 1,47)	0,54 (0,11; 0,83)	0,52 (0,07; 0,82)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.2.4 Liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania kostne. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że wyniki zostały porównane bez względu na okres trwania badania. Ponadto podkreślono małą liczbę zdarzeń, która stanowi znaczne ograniczenie w interpretacji wyników.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**

**Liczba chorych z SRE oraz w podziale na poszczególne SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych z SRE ogółem	0,81 (0,07; 10,40)	0,64 (0,05; 7,51)	0,53 (0,01; 18,80)	NIE
Liczba chorych z SRE ogółem bez obecności powikłań kostnych w przeszłości	0,82 (0,06; 10,01)	0,65 (0,05; 8,72)	0,53 (0,01; 19,50)	NIE
Liczba chorych SRE ogółem z obecnością powikłań kostnych w przeszłości	0,81 (0,07; 10,27)	0,65 (0,05; 8,29)	0,53 (0,01; 19,57)	NIE
Liczba chorych ze złamaniem patologicznym	0,91 (0,07; 12,06)	0,53 (0,04; 7,06)	0,48 (0,01; 18,46)	NIE
Liczba chorych wymagających napromieniania kości	0,79 (0,06; 10,16)	0,72 (0,06; 8,87)	0,57 (0,02; 19,20)	NIE
Liczba chorych wymagających przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w obrębie kości	0,58 (0,04; 7,34)	0,68 (0,05; 10,20)	0,39 (0,01; 15,95)	NIE
Liczba chorych z uciskiem rdzenia kręgowego	0,73 (0,06; 9,65)	0,60 (0,05; 7,80)	0,44 (0,01; 16,32)	NIE

Zródło: opracowanie własne

### 8.8.1.3 Niedrobnokomórkowy raka płuca

Ocena została przeprowadzona na podstawie następujących porównań:

- ⊕ porównanie DEN vs ZOL (badanie *Henry 2011* włączone do analizy klinicznej);
- ⊕ porównania ZOL vs PLC (badanie *Rosen 2003* włączone do analizy klinicznej).

Skuteczność została oceniona względem wymienionych poniżej punktów końcowych:

- ⊕ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊕ ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;

⊕ liczba chorych z SRE ogółem.

### 8.8.1.3.1 Czas do wystąpienia pierwszego SRE

Zgodnie z wynikami metaanalizy, DEN opóźnił czas do SRE w porównaniu z PLC, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	0,84 (0,64; 1,10)	0,81 (0,59; 1,11)	0,68 (0,45; 1,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.3.2 Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE

Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że DEN w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE.

Wyniki metaanalizy sieciowej znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**

**Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE	0,87 (0,68; 1,12)	0,73 (0,52; 1,02)	0,63 (0,42; 0,97)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.3.3 Liczba chorych z SRE ogółem

Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu dla liczby chorych z SRE ogółem między DEN a PLC. Należy jednak wskazać, że mimo braku istotności statystycznej, wynik metaanalizy wskazywał na większą skuteczność DEN. Autorzy badania zaznaczają, że należy przyjąć ostrożne podejście do interpretacji wyników ze względu na brak rozróżnienia okresu obserwacji włączonych do metaanalizy sieciowej badań.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**

**Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych z SRE ogółem	0,96 (0,08; 11,7)	0,87 (0,07; 11,2)	0,83 (0,02; 30,6)	NIE

Źródło: opracowanie własne

#### 8.8.1.4 Inne guzy lite (bez raka piersi, raka gruczołu krokowego, szpiczaka mnogiego i niedrobnokomórkowego raka płuca)

Ocena została przeprowadzona na podstawie następujących porównań:

- ⊗ porównanie DEN vs ZOL (badanie *Henry 2011* włączone do analizy klinicznej);
- ⊗ porównania ZOL vs PLC (badanie *Rosen 2003* włączone do analizy klinicznej).

Skuteczność została oceniona względem wymienionych poniżej punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊗ ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- ⊗ liczba chorych z SRE ogółem.

##### 8.8.1.4.1 Czas do wystąpienia pierwszego SRE

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC.

Czas do wystąpienia pierwszego SRE był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku DEN także w porównaniu z ZOL.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

**Tabela 23.**

**Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	0,79 (0,62; 0,99)	0,37 (0,14; 1,01)	0,30 (0,11; 0,82)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.4.2 Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE

Zgodnie z wynikiem metaanalizy sieciowej, ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE jest istotnie statystycznie niższe w grupie DEN niż w grupie PLC.

Wyniki metaanalizy sieciowej znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**

**Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE	0,83 (0,67; 1,03)	0,74 (0,49; 1,10)	0,61 (0,39; 0,97)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.4.3 Liczba chorych z SRE ogółem

Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu dla liczby chorych z SRE ogółem między grupą stosującą DEN a grupą stosującą PLC. Należy jednak wskazać, że mimo braku istotności statystycznej, wynik metaanalizy wskazywał na większą skuteczność DEN. Autorzy badania podkreślają, że przy interpretacji wyników należy zachować ostrożność ze względu na brak rozróżnienia okresu obserwacji włączonych do metaanalizy sieciowej badań.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

**Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych z SRE ogółem	0,68 (0,05; 8,81)	0,65 (0,05; 8,19)	0,44 (0,01; 17,13)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.1.5 Inne guzy lite oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)

Ocena została przeprowadzona na podstawie następujących porównań:

- ⊗ porównanie DEN vs ZOL (badanie *Henry 2011* włączone do analizy klinicznej);
- ⊗ porównania ZOL vs PLC (badanie *Rosen 2003* włączone do analizy klinicznej).



Skuteczność została oceniona względem wymienionych poniżej punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊗ ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- ⊗ liczba chorych z SRE ogółem.

#### 8.8.1.5.1 Czas do wystąpienia pierwszego SRE

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej, DEN istotnie statystycznie bardziej wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE nie tylko w porównaniu z PLC, ale także w porównaniu z ZOL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	0,81 (0,68; 0,96)	0,60 (0,38; 0,93)	0,49 (0,30; 0,78)	TAK

Źródło: opracowanie własne

#### 8.8.1.5.2 Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE

Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że DEN istotnie statystycznie bardziej zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE w porównaniu z PLC.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 27.

Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE	0,85 (0,72; 1,00)	0,73 (0,56; 0,95)	0,62 (0,46; 0,85)	TAK

Źródło: opracowanie własne

#### 8.8.1.5.3 Liczba chorych z SRE ogółem

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby chorych z SRE ogółem dla porównania DEN vs PLC. Mimo braku istotności statystycznej,

wynik wskazywał na przewagę DEN. Wynik ten należy poddawać ostrożnej interpretacji, ponieważ metaanalizowane badania różnią się znacznie pod względem okresu obserwacji.

Wyniki metaanalizy sieciowej znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

**Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC**

Punkt końcowy	DEN vs ZOL	ZOL vs PLC	DEN vs PLC	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	IS
Liczba chorych z SRE ogółem	0,79 (0,07; 9,45)	0,74 (0,06; 8,83)	0,58 (0,02; 19,48)	NIE

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.8.2 Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej na podstawie przeglądu systematycznego *Ford 2013*

Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC, zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, obniża roczny wskaźnik chorobowości kostnej we wszystkich analizowanych w ramach przeglądu populacjach (u chorych na NDRP nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE). Należy mieć na uwadze, że w przypadku raka piersi wynik uwzględniał także porównanie DEN vs PAM. Ponadto ramach metaanalizy sieciowej zestawiano punkty końcowe bez względu na okres obserwacji badań, w których były rozpatrywane, co stanowi ograniczenie w interpretacji.

Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania. Jednak zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń oraz znaczne różnice w okresach obserwacji.

Należy także podkreślić, że zgodnie z wynikami metaanalizy *Ford 2013* można także wnioskować o większej skuteczności DEN nad ZOL.

Zgodnie z uwagami autorów przeglądu, rozbieżności w okresach obserwacji stanowią ograniczenie w interpretacji wyników. Należy podkreślić, że ograniczenie jest tym większe, że wyniki analizowano w ramach takich samych nowotworów. Wydaje się zatem korzystniej przyjąć założenie sugerowane w niniejszej analizie o przyjęciu dopuszczalnej różnicy w okresie obserwacji wynoszącej 3 miesiące i wykorzystanie najlepszych dostępnych dowodów (jeśli jest to możliwe dla tego samego nowotworu, natomiast jeśli nie jest to możliwe również na dla różnych typów nowotworów).

---

## 8.9 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono łącznie 7 badań randomizowanych wraz z 6 publikacjami, dla następujących porównań:

- ⊕ DEN vs ZOL:
  - ⊙ badanie *Fizazi 2011*;
  - ⊙ badanie *Henry 2011* wraz z publikacją *Henry 2014* oraz publikacją *Vadhan-Raj 2012*;
  - ⊙ badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacją *Martin 2012*;
  - ⊙ publikacja *EMA 2011* (dodatkowe dane do badań *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2010*);
- ⊕ PLC vs ZOL:
  - ⊙ badanie *Zaghloul 2010*;
  - ⊙ badanie *Kohn 2005*;
  - ⊙ badanie *Rosen 2003* wraz z publikacją *Lipton 2003*;
  - ⊙ badanie *Saad 2002* wraz z publikacją *Saad 2004*.

W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, jedynie w przypadku badania *Fizazi 2011* i badania *Henry 2011* wraz z publikacjami oraz badania *Zaghloul 2010* zastosowano odpowiednio potrójne i co najmniej pojedyncze zaślepienie. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach dla porównania PLC vs ZOL miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*), a w przypadku badań dla porównania DEN vs ZOL zastosowano zaś podejście *non-inferiority* dla pierwszorzędowego lub głównego punktu końcowego oraz *superiority* dla pozostałych punktów końcowych.

Wszystkie badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną liczbę punktów (5 punktów) dla badania *Fizazi 2011*, badania *Henry 2011* wraz z publikacjami, oraz badania *Saad 2002* wraz z publikacją *Saad 2004*. Badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacją *Martin 2012* i badanie *Kohn 2005* oceniano na 4 punkty. Odpowiednio 3 i 2 punkty przyznano badaniu *Rosen 2003* wraz z publikacją *Lipton 2003* oraz badaniu *Zaghloul 2010*.

Badania nie odbiegały od siebie pod względem sposobu podania denosumabu (podskórnie) i kwasu zoledronowego (dożylnie), a także pod kątem stosowanej dawki DEN (120 mg) oraz

---

ZOL (4 mg). We wszystkich badaniach stosowano w każdej z grup placebo, aby utrzymać zaślepienie.

Badania różniły się pod względem rodzaju nowotworu pierwotnego, jednak w przypadku każdego z badań włączano do badania jedynie chorych z rozpoznaniem obecności przerzutów guzów litych do kości.

Liczebność populacji w badaniach dla porównania DEN vs ZOL była stosunkowo duża (około 800 - 1000 chorych). W badaniach porównujących PLC vs ZOL populacja chorych była znacznie mniejsza (około 100-250 chorych). Wyniki dla najmniejszej liczby chorych zostały przedstawione w badaniu *Zaghloul 2010* oraz w publikacji *Lipton 2003* (tj. ok 20 chorych w każdej z grup).

Chorzy włączani do analizowanych badań byli w porównywalnym wieku, tj. ok. 50-70 lat. Należy zdecydowanie podkreślić, że przeważająca większość chorych w analizowanych badaniach miała stan sprawności w skali ECOG  $\leq 1$  (około 80- 90% chorych). Można zatem założyć, że zbieżność w stanie sprawności może w znacznym stopniu zniwelować fakt, że analizowano różne rodzaje nowotworów.

Chociaż w badaniach widoczne były różnice w zakresie mediany czasu od rozpoznania przerzutów lub rozpoznania nowotworu do randomizacji, to odsetki chorych z powikłaniami w przeszłości były bardzo zbliżone (około 30-50% chorych). Jedynie w badaniach *Fizazi 2011* oraz *Rosen 2003* wraz z publikacją *Lipton 2003* odsetki chorych z powikłaniami kostnymi w wywiadzie odbiegają od pozostałych i dotyczą odpowiednio około 25% i 65-95% chorych.

Wstępną charakterystykę badań włączonych, na podstawie których wykonano ocenę homogeniczności (podrozdział 8.9.1) pod względem populacji oraz metodyki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29), natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (12.4).

---

**Tabela 29.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Dane demograficzne**										Metodyka
	N	Wiek, mediana [lata]	Mężczyźni, (%)	Rozpoznanie	SRE w przeszłości, n (%)	Czas od rozpoznania przerzutów do kości do randomizacji [mies.]	Czas od rozpoznania nowotworu do randomizacji [mies.]	Stan sprawności w skali ECOG, n (%)			
								$\leq 1$	$\geq 2$		
<b>DEN vs ZOL</b>											
<i>Fizazi 2011 wraz z publikacją EMA 2011</i>	DEN	950	71,0 (64,0; 77,0)	100,0	Rak gruczołu krokowego	232 (24,4)	3,94 (1,22; 15,67)	37,5 (18,1; 75,4)	882 <sup>a</sup> (92,8)	68 <sup>a</sup> (7,2)	Randomizacja: tak Zaślepienie: potrójne Ocena wiarygodności: 5/5 Liczba ośrodków: 342 Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędownego punktu końcowego, <i>superiority</i> dla drugorzędownego punktu końcowego
	ZOL	951	71,0 (66,0; 77,0)	100,0		231 (24,3)	5,19 (1,31; 16,10)	41,2 (18,3; 82,0)	886 <sup>a</sup> (93,2)	65 <sup>a</sup> (6,8)	
<i>Henry 2011 wraz z publikacjami Vadhan-Raj 2012 i EMA 2011</i>	DEN	886	60 (52,0; 67,0) <sup>a</sup>	66,4	Guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	440 (49,7)	2 (0; 152)*	b/d	748 (84,4)	728 (81,8)	Randomizacja: tak Zaślepienie: potrójne Ocena wiarygodności: 5/5 Liczba ośrodków: 321 Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędownego pk, <i>superiority</i> dla drugorzędownego pk
	ZOL	890	61 (53,0; 69,0) <sup>a</sup>	62,0		446 (50,1)	2 (0; 130)*		136 (15,3)	157 (17,6)	
<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	DEN	800 <sup>b</sup>	59 (18; 89)*	66,4	Guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	379 (47,4)	1,8 (0,9; 3,8)	b/d	678 (84,8)	b/d	
	ZOL	797 <sup>b</sup>	61 (22; 87)*	62,5		381 (47,8)	1,8 (0,9; 3,9)		654 (82,1)	b/d	
<i>Stopeck 2010 wraz z</i>	DEN	1026	57,0 (49,0; 65,0)	0,8	Rak piersi	378 (36,8)	2,1 (1,0; 5,1)	b/d	955 (93,1) <sup>a</sup>	69 (6,7) <sup>a</sup>	Randomizacja: tak Zaślepienie: podwójne

Badanie	Dane demograficzne**										Metodyka
	N		Wiek, mediana [lata]	Mężczyźni, (%)	Rozpoznanie	SRE w przeszłości, n (%)	Czas od rozpoznania przerzutów do kości do randomizacji [mies.]	Czas od rozpoznania nowotworu do randomizacji [mies.]	Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
									$\leq 1$	$\geq 2$	
publikacjami Martin 2012 i EMA 2011	ZOL	1020	56,0 (49,0; 65,0)	0,9		373 (36,6)	2,0 (1,1; 4,9)	b/d	932 (91,4) <sup>a</sup>	84 (8,2) <sup>a</sup>	Ocena wiarygodności: 4/5 Liczba ośrodków: 332 Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> dla głównego pk, <i>superiority</i> dla pozostałych pk
PLC vs ZOL											
Zaghloul 2010	PLC	20	55 (41; 66)*	80,0	Rak pęcherza moczowego	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	Randomizacja: tak Zaślepienie: co najmniej pojedyncze Ocena wiarygodności: 2/5 Liczba ośrodków: 1 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
	ZOL	20	53 (42; 70)*	75,0		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	
Kohno 2005	PLC	113	53,5 (b/d) <sup>d</sup>	b/d	Rak piersi	47 (41,6) <sup>e</sup>	3,9 (b/d)	44,0 (b/d)	101 (89,4)	12 (10,6)	Randomizacja: tak Zaślepienie: podwójne Ocena wiarygodności: 4/5 Liczba ośrodków: 51 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
	ZOL	114	54,3 (b/d) <sup>d</sup>	b/d		39 (34,2) <sup>e</sup>	3,9 (b/d)	41,3 (b/d)	101 (88,6)	13 (11,4)	
Rosen 2003	PLC	247	64 (b/d)	64,4	Guzy lite bez raka piersi i raka gruczołu krokowego	179 (72,5)	b/d	2,5 (b/d)	215 (87,0)	32 (13,0)	Randomizacja: tak Zaślepienie: podwójne Ocena wiarygodności: 3/5 Liczba ośrodków: brak danych Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
	ZOL	254	64 (b/d)	62,2		166 (65,4)		3,8 (b/d)	211 (83,1)	42 (16,5)	
Rosen 2003 (publikacja)	PLC	19	65 (b/d)	89,5	Rak nerki	18 (94,7)	b/d	21,2 (b/d)	18 (89,5)	1 (5,3)	

Badanie	Dane demograficzne**										Metodyka
	N		Wiek, mediana [lata]	Mężczyźni, (%)	Rozpoznanie	SRE w przeszłości, n (%)	Czas od rozpoznania przerzutów do kości do randomizacji [mies.]	Czas od rozpoznania nowotworu do randomizacji [mies.]	Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
									$\leq 1$	$\geq 2$	
<i>Lipton 2003</i>	ZOL	27	64 (b/d)	66,7		22 (81,5)		25,5 (b/d)	21 (77,8)	5 (18,5)	
<i>Saad 2002 wraz z publikacją Saad 2004</i>	PLC	208	73,0 (b/d)	100,0	Rak gruczołu krokowego	78 (37,5)	17,8 (b/d)	56,9 (b/d)	190 (91,3)	18 (8,7)	Randomizacja: tak Zaślepienie: podwójne Ocena wiarygodności: 5/5 Liczba ośrodków: b/d Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
	ZOL	214	72,0 (b/d)	100,0		66 (30,8)	16,1 (b/d)	51,8 (b/d)	197 (92,1)	17 (7,9)	

\* w badaniu lub publikacji podano zakres;

\*\*o ile nie podano inaczej, mediana (kwartył I, kwartył III)

<sup>a</sup> dane opracowane na podstawie publikacji *EMA 2011*;

<sup>d</sup> średnia;

<sup>e</sup> bez uwzględnienia HCM;

Źródło: opracowanie własne



---

### 8.9.1 Punkty końcowe oraz cena homogeniczności

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości, oraz na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego DEN vs PLC, dla którego wspólną referencję stanowił ZOL, tj.:

- ⊕ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊕ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊕ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊕ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Pozostałe punkty oceniane w badaniach, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego DEN vs PLC (rozbieżność w okresie obserwacji, w czasie którego były oceniane bądź rozbieżność w definicji), nie zostały uwzględnione w analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych analizowanych w poszczególnych badaniach (Tabela 30).

---

**Tabela 30.**  
**Definicje punktów końcowych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Powikłania kostne ogółem</b>			
<i>Fizazi 2011</i>	Definiowane jako złamanie patologiczne (z wykluczeniem złamań spowodowanych urazem o ciężkim nasileniu), napromienianie kości (w tym stosowanie radioizotopów), zabieg chirurgiczny w obrębie kości oraz ucisk rdzenia kręgowego.	Im mniejsza jest liczba chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno powikłanie kostne, tym lepsza jest skuteczność stosowanej interwencji, w profilaktyce występowania powikłań kostnych.	Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej.
<i>Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012)</i>	Definiowane jako złamanie patologiczne (złamania kręgów i złamania inne niż złamania kręgów), napromienianie kości (w tym stosowanie radioizotopów), zabieg chirurgiczny w obrębie kości oraz ucisk rdzenia kręgowego.		
<i>Kohn 2005</i>	Definiowane jako złamanie patologiczne, napromienianie kości, zabieg chirurgiczny w obrębie kości, ucisk rdzenia kręgowego oraz HCM (wyłącznie analiza drugorzędowych punktów końcowych). Z uwagi na uwodnioną skuteczność ZOL w leczeniu HCM, nie była ona włączona do analizy pierwszorzędowych punktów końcowych. Nowe kompresyjne złamania kręgów było rozpoznawane, jeśli dochodziło do zmniejszenia całkowitej, przedniej lub tylnej wysokości kręgów o 25% względem wartości wyjściowych. Terminem zabieg chirurgiczny w obrębie kości określano procedury wykonywane w celu umiejscowienia lub stabilizacji złamań patologicznych lub powierzchni ucisku rdzenia kręgowego oraz procedury stosowane w celu prewencji wystąpienia mogących pojawić się w niedługim czasie złamań lub ucisku rdzenia. Napromienianiem kości określano napromienianie stosowane w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych, w leczeniu złamań patologicznych lub ich zapobieganiu oraz napromienianie stosowane w zapobieganiu wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego.		
<i>Rosen 2003</i>	Definiowane jako złamanie patologiczne, napromienianie kości, zabieg chirurgiczny w obrębie kości, ucisk rdzenia kręgowego oraz HCM (wyłącznie analiza drugorzędowych punktów końcowych). Z uwagi na uwodnioną skuteczność ZOL w leczeniu HCM, nie była ona włączona do analizy pierwszorzędowych punktów końcowych.		

Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Napromienianie kości</b>			
<i>Saad 2002</i>	Definiowane jako napromienianie stosowane w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych, w leczeniu złamań patologicznych lub ich zapobieganiu oraz napromienianie stosowane w zapobieganiu wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego.	Im mniejsza jest liczba chorych, wymagających stosowania napromieniania kości tym lepsza jest skuteczność stosowanej interwencji, w profilaktyce występowania powikłań kostnych.	Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej.
<b>Współczynnik częstości występowania SRE</b>			
<i>Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012)</i>	Wskaźnik definiowany jako liczba powikłań kostnych (złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny w obrębie kości oraz naświetlanie kości) przypadających na jednego chorego w czasie, w którym występuje ryzyko wystąpienia powikłań kostnych. Tylko jedno powikłanie kostne uwzględniano w ocenianym okresie (21 dni).	Im niższy współczynnik częstości występowania SRE, tym mniejsza liczba powikłań kostnych przypadająca na jednego chorego na pacjentorok; tym samym oznacza to większą skuteczność stosowanej interwencji w zapobieganiu występowaniu powikłań kostnych.	Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej.
<i>Kohno 2005</i>	Wskaźnik definiowany jako całkowita liczba powikłań kostnych (złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny w obrębie kości oraz naświetlanie kości) przypadających na jednego chorego w czasie całkowitej liczby lat trwania badania.		

Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono zestawienie, w którym oceniano homogeniczność badań, dla których wykonano metaanalizy wspólnych punktów końcowych. Kwalifikację badań do metaanaliz dokonano na podstawie oceny długości okresów obserwacji oraz wspólnych punktów końcowych. Ponadto zestawiano jedynie punkty końcowe pochodzące z badań o homogenicznej metodycy, populacji oraz interwencji. Charakterystyka badań służąca do oceny homogeniczności znajduje się w podrozdziale 8.9 (Tabela 29).

Homogeniczność wszystkich metaanaliz oraz porównań pośrednich została oceniana jako co najmniej średnia, gdyż nie stwierdzono, innych niż wyżej wymienione, znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

Wszystkie punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego były zgodne w odniesieniu do definicji. Różnica w długości okresów obserwacji dla ocenianych punktów końcowych nie była dłuższa niż 3 miesiące. W części włączonych do analizy badań raportowano okresy obserwacji na dwa sposoby (okres obserwacji będący całkowitym czasem trwania badania oraz okres obserwacji będący medianą czasu trwania badania). O ile było to możliwe, przyjmowano zatem dwa okresy obserwacji, w związku z tym część punktów końcowych analizowano w dwóch alternatywnych okresach obserwacji.

Założenie o dopuszczalnej 3-miesięcznej różnicy w okresach obserwacji wydaje się słuszne, szczególnie mając na uwadze włączony do analizy przegląd *Ford 2013*, w którym wykonano porównanie pośrednie nieuwzględniające różnic w okresie obserwacji. Zgodnie z uwagami autorów stanowi to ograniczenie w interpretacji wyników. W ramach niniejszej analizy zdecydowano, że można uniknąć tego ograniczenia, przyjmując wspomnianą wyżej dopuszczalną różnicę w okresach obserwacji wynoszącą maksymalnie 3 miesiące. Przy tym założeniu analiza wyników jedynie w ramach tych samych nowotworów byłaby możliwa jedynie dla raka gruczołu krokowego, co znacznie ograniczyłoby dowody naukowe (populację docelową stanowią chorzy ze wszystkimi rodzajami guzów litych).

Metaanalizie poddawano zatem wyniki badań niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego. Na uwagę zasługuje fakt, że wszyscy chorzy włączani do badań mieli przerzuty do kości i zdecydowana ich większość miała taki sam stan sprawności w skali ECOG, w związku z czym populację można uznać za spójną. Przyjęto ponadto, że choroba nie powinna mieć znaczącego wpływu na ocenę homogeniczności, ponieważ głównym celem denosumabu jest zapobieganie powikłaniom kostnym, a nie leczenie choroby podstawowej (tj. nowotworu pierwotnego). Potwierdza to fakt, że w ramach analizy nie były oceniane takie punkty jak czas przeżycia całkowitego czy progresja choroby. Należy mieć na uwadze, że

---

analizowane nowotwory mają różne mediany czasu przeżycia, jednak w ramach analizy skuteczności nie zestawiano wyników dla nowotworów o skrajnie różnych medianach czasu przeżycia (np. wyniki dla chorych na raka nerki lub płuc z wynikami dla chorych na raka gruczołu krokowego). Z kolei w analizie bezpieczeństwa tego typu porównania należą do nielicznych, a co najważniejsze w zdecydowanej większości z nich nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Celem analizy było jednak przedstawienie wyników z możliwie najszerszej perspektywy, dlatego na wykresach *forest-plot* przedstawiono wyniki w podgrupach ze względu na rodzaj nowotworu, a w przypadku, gdy było to możliwe w ramach porównania pośredniego wyodrębniano wynik dla danego typu nowotworu.

Ponadto wykonano ocenę jakości wyników oraz wagi punktów końcowych w skali GRADE [34].

Nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń we włączonych do analizy badaniach. Są to badania wielośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe. Nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. W związku z powyższym jakość danych ze wszystkich badań oceniono jako wysoką.

Zgodnie z zaleceniami GRADE w przypadku, gdy prezentowane wyniki nie pochodzą z porównania bezpośredniego, po rozważeniu w jakim stopniu uzyskane wyniki obciążone są ryzykiem błędu systematycznego, ich jakość powinna zostać obniżona. Mając na uwadze wszystkie ograniczenia badań włączonych do porównania pośredniego, uznano, że jakość jego wyników można ocenić jako średnią.

Waga wszystkich analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, gdyż są one miarodajnymi wyznacznikami skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę homogeniczności badań oraz ocenę jakości wyników oraz wagi punktów końcowych w skali GRADE dla poszczególnych metaanaliz oraz porównania pośredniego (Tabela 31).

---

**Tabela 31.**  
**Ocena homogeniczności badań, ocena jakości wyników oraz wagi punktów końcowych w skali GRADE**

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
<b>Ocena skuteczności</b>					
Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego – porównanie dla raka gruczołu krokowego (24-27 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002 (publikacja Saad 2004)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (24-27 mies.)	Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011, Henry 2011 (publikacja Henry 2014) i Stopeck 2010</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002 (publikacja Saad 2004)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Metaanaliza badań <i>Kohno 2005 i Rosen 2003</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Liczba chorych wymagających napromieniania kości – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010 (publikacja Martin 2012)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Współczynnik częstości występowania	<i>Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
powikłań kostnych – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (pacjentorok)	<i>Kohn 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ocena bezpieczeństwa					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Niedokrwistość – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Niedokrwistość – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Niedokrwistość – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Niedokrwistość – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Neutropenia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Spadek łaknienia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Odwodnienie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Odwodnienie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Jadłowstręt – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Hipokalcemia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6-9 mies.)	Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011 i Henry 2011</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Hipokalcemia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	



Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Bezsenna – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Bezsenna – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból głowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból głowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zawroty głowy – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Zawroty głowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Saad 2002</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zawroty głowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Parestezje – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Parestezje – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Duszność – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Duszność – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Kaszel – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Kaszel – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zapalenie płuc – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zapalenie płuc – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja EMA 2011)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja Lipton 2003)	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zapalenie nosogardzieli – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja EMA 2011)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Nudności – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Nudności – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja Henry 2014)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Nudności – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Nudności – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zaparcia – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Zaparcia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zaparcia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zaparcia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Saad 2002</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zaparcia – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Biegunka – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Biegunka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Biegunka – porównanie niezależnie od	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Biegunka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)	<b>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Saad 2002</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Biegunka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<b>Stopeck 2010</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Saad 2002</b>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Wymioty – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<b>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Saad 2002</b>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Wymioty – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<b>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Rosen 2003</b>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Wymioty – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<b>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Wymioty – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)	<b>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</b>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Saad 2002</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Wymioty – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból brzucha – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból brzucha – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból w nadbrzuszu – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Niestrawność – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Niestrawność – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zapalenie jamy ustnej – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Łysienie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Kohno 2005</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból kości – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Ból kości – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból kości – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Rosen 2003</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból kości – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Metaanaliza badań Kohno 2005 i Saad 2002</i>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból kości – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból stawów – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Ból stawów – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<b>Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i>)</b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból mięśniowy – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Ból mięśniowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból mięśniowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Ból mięśniowy – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Martwica kości szczęki – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (12 mies.)	<b>Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Stopeck 2010</i></b>	Średnia	Wysoka	Wysoka	Krytyczna
	<i>Zaghloul 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Średnia	Średnia	
Niewydolność nerek – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )	n/d	n/d	Wysoka	



Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zmęczenie – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Zmęczenie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja Henry 2014)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zmęczenie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Zmęczenie – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Gorączka – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Gorączka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	<b>Porównanie pośrednie</b>	Średnia	Wysoka	Średnia	
Gorączka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003</i>	n/d	n/d	Wysoka	

Punkt końcowy*	Porównywane badania	Homogeniczność		Ocena w skali GRADE	
		Populacja	Metodyka	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Gorączka – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Wzrost stężenia kreatyniny – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Utrata masy ciała – porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Wysoka	Wysoka	Średnia	
Utrata masy ciała – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)	<i>Henry 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Utrata masy ciała – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)	<i>Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	
Utrata masy ciała – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)	<i>Stopeck 2010 (publikacja EMA 2011)</i>	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>Saad 2002</i>	n/d	n/d	Wysoka	
	Porównanie pośrednie	Średnia	Wysoka	Średnia	

Źródło: opracowanie własne

## 8.10 Ocena skuteczności denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym

W ramach oceny skuteczności w czasie porównania pośredniego przyjęto następujące założenia:

- ⊗ Wyniki zestawiano bez podziału na typ nowotworu, a jeśli było to możliwe zestawiano także wyniki dla takich samych populacji chorych (przykładowo wyniki badania *Fizazi 2011* (rak gruczołu krokowego) w porównaniu z wynikami badania *Saad 2002* (rak gruczołu krokowego).
- ⊗ Zestawiano punkty o możliwie najbardziej zbliżonym okresie obserwacji, tj. w ramach oceny skuteczności dopuszczano 3-miesięczną różnicę w okresach obserwacji.
- ⊗ Nie analizowano punktów znacznie różniących się w definicji (np. dla punktu końcowego częstość występowania powikłań kostnych ogółem nie łączono wyników badań, w których uwzględniano w wyniku HCM z tymi nieuwzględniającymi HCM).
- ⊗ Nie analizowano punktów końcowych, na podstawie których nie było możliwe wykonanie obliczeń, np. bez miar rozrzutu lub wyników przedstawionych za pomocą median.
- ⊗ Uwzględniono punkt końcowy czas do wystąpienia powikłania kostnego z publikacji *Saad 2004* do badania *Saad 2002*, mimo nieznaczonej różnicy w definicji względem definicji z badań dla porównania DEN vs ZOL. W publikacji tej w definicji SRE uwzględniano także zmianę terapii przeciwnowotworowej, jednak chorzy z tym powikłaniem stanowili nieznaczny odsetek, a dodatkowo nie można określić, u ilu chorych pierwszym występującym powikłaniem była zmiana terapii przeciwnowotworowej (najprawdopodobniej odsetek chorych był jeszcze niższy).
- ⊗ Dla każdego z badań, o ile było to możliwe, przyjęto dwa okresy obserwacji, tj. okres obserwacji będący całkowitym czasem trwania badania oraz okres obserwacji będący medianą czasu trwania badania (uczestniczenia chorych w badaniu); nie uwzględniano natomiast (median) czasu trwania leczenia chorych. W związku z tym część punktów końcowych analizowano w dwóch alternatywnych okresach obserwacji.
- ⊗ Ze względu na fakt, że współczynnik częstości występowania SRE jest jednym z najbardziej miarodajnych punktów końcowych postanowiono uwzględnić go w analizie (szczegółowy opis w podrozdziale 8.10.4)

Ocena skuteczności denosumabu została wykonana na podstawie porównania pośredniego z placebo. Wspólną referencję dla tego porównania stanowił ZOL. Porównanie to przeprowadzono na podstawie wyników skuteczności przedstawionych w badaniach i publikacjach wymienionych poniżej:

- ⊗ badanie *Fizazi 2011*;
- ⊗ badanie *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*);
- ⊗ badanie *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*);
- ⊗ badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacją *Martin 2012*;
- ⊗ *Kohno 2005*;
- ⊗ *Rosen 2003*;
- ⊗ *Saad 2002* wraz z publikacją *Saad 2004*.

Ocenę skuteczności wykonano dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊗ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊗ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych.

Uwzględnienie innych punktów końcowych pochodzących z analizowanych badań nie było możliwe, ze względu na formanie przyjęte założenia opisane powyżej.

W ramach analizy skuteczności oceniano tylko jeden punkt końcowy, dla którego przedstawiono parametr HR (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego).

Interpretacja wyników dla HR jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wynik poniżej 1, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 1. W przypadku parametru HR dla czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego u chorych na raka gruczołu krokowego w czasie 24-27 mies. jego wartość wyniosła 0,55 (95% CI: 0,40; 0,77), co oznacza, że podanie chorym DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego o 45% w porównaniu z zastosowaniem PLC. Przedział ufności niezawierający 0 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnego punktu końcowego wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Przykładowo dla punktu końcowego liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem w grupie chorych z różnymi rodzajami nowotworów w czasie 7-9 mies. parametr OR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,42; 0,94), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej denosumabem stanowi 63% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 również wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Przykładowo parametr RD wyniósł -0,11 (95% CI: -0,20; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w grupie PLC jest o 11% większe niż w grupie DEN. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 50), co oznacza, że należy 10 chorych poddać leczeniu denosumabem zamiast stosować placebo, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego powikłania kostnego w czasie 7-9 mies.

W przypadku punktu końcowego częstość występowania SRE, wartość współczynnika częstości występowania SRE wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Przykładowo wartość tego współczynnika wyniosła w analizie 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67) i oznacza, że podanie chorym DEN istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania SRE w porównaniu z zastosowaniem PLC. Przedział ufności niezawierający 0 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD zamieszczono w rozdziale 8.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **8.10.1 Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego**

Wyniki dotyczące punktu końcowego czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego przedstawiono możliwie najszerszej, tj. zestawiono wyniki dla porównania w tej samej populacji (badanie *Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego w porównaniu z publikacją *Saad 2004* do badania *Saad 2002* – rak gruczołu krokowego) oraz ogółem tj. wyniki kumulowano niezależnie od rodzaju nowotworu.

W przypadku tego punktu końcowego zestawiano wyniki przedstawione za pomocą parametru HR (*Hazard Ratio*) w estymowanych okresach obserwacji (wyjątek stanowiła publikacja Saad 2004 do badania Saad 2002, w której okres nie był estymowany). Zgodnie z przyjętymi założeniami dopuszczalna różnica w okresach obserwacji wynosiła 3 miesiące.

W badaniu *Fizazi 2011* omawiany punkt końcowy analizowany był zgodnie z podejściem *non-inferiority*, a po potwierdzeniu tej hipotezy, także zgodnie z podejściem *superiority*. W pozostałych badaniach podejście do testowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

### 8.10.1.1 Porównanie dla raka gruczołu krokowego (24-27 mies.)

Wynik porównania pośredniego w okresie obserwacji 24-27 mies. wskazuje na istotną statycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Oznacza to, że DEN znacznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w porównaniu z PLC.

Na podstawie danych cząstkowych stwierdzono, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w czasie 24-27 miesięcy także w porównaniu z ZOL.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

**Tabela 32.**

**Porównanie pośrednie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002* (publikacja *Saad 2004*)**

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego			<i>Saad 2002</i> (publikacja <i>Saad 2004</i> ) ** – rak gruczołu krokowego			Wynik porównania pośredniego	
	DEN	ZOL	HR (95% CI)	PLC	ZOL	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	N	N		N	N			
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	950	951	0,82 (0,71; 0,95)	208	214	1,48 (1,10; 1,98)	0,55 (0,40; 0,77)	TAK

\*estymowany okres obserwacji 27 mies.; \*\*okres obserwacji 24 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.1.2 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (24-27 mies.)

Wynik porównania pośredniego w okresie obserwacji 24-27 mies. wskazuje na istotną statycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC niezależnie od rodzaju nowotworu złośliwego.

Istotną statystycznie przewagę DEN odnotowano także dla porównania z ZOL.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli oraz w załączniku 12.5.

**Tabela 33.**

**Porównanie pośrednie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011*, *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) i *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002* (publikacja *Saad 2004*)**

Punkt końcowy	Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011</i> * - rak gruczołu krokowego, <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )** – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego) i <i>Stopeck 2010</i> *- rak piersi			<i>Saad 2002</i> (publikacja <i>Saad 2004</i> )*** – rak gruczołu krokowego			Wynik porównania pośredniego	
	DEN	ZOL	HR (95% CI)	PLC	ZOL	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	N	N		N	N			
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	2776	2768	0,82 (0,76; 0,88)	208	214	1,48 (1,10; 1,98)	0,55 (0,41; 0,75)	TAK

\*estymowany okres obserwacji 27 mies.; \*\*estymowany okres obserwacji 24 mies.; \*\*\*okres obserwacji 24 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.2 Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem

Częstość występowania powikłań kostnych rozpatrywano w populacji chorych niezależnie od rodzaju nowotworu. Zgodnie z definicją SRE uwzględnioną w badaniu *Fizazi 2011*, analizowano jedynie wyniki dotyczące częstości występowania powikłań kostnych bez uwzględnienia hiperkalcemii.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotną statycznie przewagę DEN względem PLC w okresie od 7 do 9 miesięcy oraz 9 do 12 miesięcy. Oznacza to, że częstość występowania powikłań kostnych jest znacznie niższa u chorych stosujących DEN w porównaniu z chorymi niestosującymi profilaktyki.

W opinii analityków, stosunkowo niskie wartości NNT mogą wskazywać na dużą siłę interwencji.

Istotną statystycznie przewagę DEN odnotowano także dla porównania z ZOL w obu analizowanych okresach obserwacji (od 7 do 9 miesięcy oraz od 9 do 12 miesięcy).

---

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się na w tabelach poniżej oraz w załączniku 12.5.

---



### 8.10.2.1 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 34.

Porównanie pośrednie liczby chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 7-9 mies. na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Vadhan-Raj 2012</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				OR/RD (95% CI)	<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				OR/RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL			PLC		ZOL			OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Powikłania kostne	278 (31,4)	886	323 (36,3)	890	OR=0,80 (0,66; 0,98) RD=-0,05 (-0,09; -0,01)	109 (43,6)	250	97 (37,7)	257	OR=1,28 (0,89; 1,82) RD=0,06 (-0,03; 0,14)	OR=0,63 (0,42; 0,94) RD=-0,11 (-0,20; -0,02)	10 (5; 50)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.2.2 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 35.

Porównanie pośrednie liczby chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> – rak gruczołu krokowego*				OR/RD (95% CI)	Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				OR/RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego***			
	DEN		ZOL			PLC		ZOL			OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Powikłania kostne	341 (35,9)	950	386 (40,6)	951	OR=0,82 (0,68; 0,99)	165 (45,5)	363	131 (35,3)	371	OR=1,65 (0,93; 2,95)	OR=0,50 (0,27; 0,91)	6 (4; 34)	TAK	

Punkt końcowy	Fizazi 2011 – rak gruczołu krokowego*					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego***		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
					RD=-0,05 (-0,09; -0,003)					RD=0,12 (-0,01; 0,26)	RD=-0,17 (-0,31; -0,03)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies. (średnia z median okresu obserwacji dla grupy badanej i kontrolnej); \*\*okres obserwacji 12 mies.; okres obserwacji 9 mies.; \*\*\*wynik istotny statystycznie również dla porównania z każdym z badań osobno, tj. porównanie rak gruczołu krokowego vs rak piersi oraz rak gruczołu krokowego vs rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)

Źródło: opracowanie własne

---

### **8.10.3 Liczba chorych wymagających napromieniania kości w czasie 15-17 miesięcy**

W odniesieniu do liczby chorych wymagających napromieniania odnotowano w czasie 15-17 miesięcy istotną statystycznie różnicę na korzyść DEN.

Istotną statystycznie przewagę DEN wykazano także w porównaniu z ZOL.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

---

### 8.10.3.1 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 36.

Porównanie pośrednie liczby chorych wymagających napromienienia kości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* (publikacja *Martin 2012*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010 (publikacja Martin 2012)* – rak piersi				OR/RD (95% CI)	Saad 2002** – rak gruczołu krokowego				OR/RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego		IS
	DEN		ZOL			PLC		ZOL			OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Napromienianie kości	123 (12,0)	1026	162 (15,9)	1020	OR=0,72 (0,56; 0,93)	61 (29,3)	208	49 (22,9)	214	OR=1,40 (0,90; 2,16)	OR=0,51 (0,31; 0,85)	10 (6; 100)	TAK
					RD=-0,04 (-0,07; -0,01)					RD=0,06 (-0,02; 0,15)	RD=-0,10 (-0,19; -0,01)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.4 Współczynnik częstości występowania powikłań kostnych

Współczynnik częstości występowania powikłań kostnych oceniano na podstawie porównania pośredniego wyników z badań *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz *Kohno 2005*. Mimo znacznych rozbieżności w okresach obserwacji analizowanych badań, postanowiono o porównaniu wyników ze względu na istotność kliniczną tego punktu końcowego. Dodatkowo wyniki przedstawione są jako liczba zdarzeń na pacjentorok, w związku z czym podejście to wydaje się uzasadnione.

Zestawiano jedynie punkty końcowe o takiej samej definicji oraz które umożliwiały obliczenie przedziałów ufności [83].

Zgodnie z analizą porównania pośredniego, DEN znamienne statystycznie silniej redukował częstość występowania powikłań kostnych w porównaniu z PLC, co oznacza, że w grupie badanej rzadziej obserwowano powikłania kostne.

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść DEN odnotowano także w porównaniu z ZOL.

**Tabela 37.**  
Porównanie pośrednie wyników na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz badania *Kohno 2005*

Porównanie DEN vs ZOL <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Vadhan-Raj 2012</i> ) – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi oraz raka gruczołu krokowego)		Porównanie PLC vs ZOL <i>Kohno 2005</i> – rak piersi		Współczynnik częstości występowania powikłań kostnych (SRE rate ratio)	IS
DEN vs ZOL		PLC vs ZOL			
Zdarzenia/pacjentorok (95% CI)	N	Zdarzenia/ pacjentorok (95% CI)	N		
0,83 (0,72; 0,95)	1786	1,74 (1,27; 2,41)	227	0,47 (0,33; 0,67)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.11 Podsumowanie oceny skuteczności denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym

Skuteczność denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań randomizowanych oceniających DEN vs ZOL:

badanie *Fizazi 2011*, badanie *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badanie *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*), badanie *Stopeck 2010* oraz badanie *Stopeck 2010* (publikacja *Martin 2012*) oraz badań randomizowanych oceniających PLC vs ZOL: badanie *Kohno 2005*, badanie *Rosen 2003*, badanie *Saad 2002* oraz badanie *Saad 2002* (publikacja *Saad 2004*).

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊗ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊗ częstość występowania powikłań kostnych.

Wynik porównania pośredniego dla raka gruczołu krokowego oraz niezależnie od rodzaju nowotworu złośliwego, wskazuje że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w porównaniu z PLC, a także zmniejsza liczbę chorych z powikłaniami kostnymi ogółem. Analiza przeprowadzona dla liczby chorych wymagających napromieniania kości oraz częstości występowania powikłań kostnych również potwierdziła istotną przewagę denosumabu względem PLC.

We wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących skuteczności, na podstawie danych cząstkowych, stwierdzono istotną statystycznie przewagę DEN nad ZOL.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania denosumabu względem PLC oceniono według zaleceń GRADE [34]. Szczegółowy opis znajduje się w podrozdziale 8.9.1.

**Tabela 38.**  
**Podsumowanie skuteczności dla porównania denosumabu względem leczenia objawowego**

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla DEN (przewaga DEN)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla DEN (przewaga PLC)	
	RD/HR/Współczynnik częstości (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/HR Współczynnik częstości (95% CI)	NNH (95% CI)
Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 mies. (rak gruczołu krokowego)	HR=0,55 (0,40; 0,77)	n/d	n/d	n/d

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla DEN (przewaga DEN)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla DEN (przewaga PLC)	
	RD/HR/Współczynnik częstości (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/HR Współczynnik częstości (95% CI)	NNH (95% CI)
Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 mies. (niezależnie od rodzaju nowotworu)	HR=0,55 (0,41; 0,75)	n/d	n/d	n/d
Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem w czasie 7-9 mies. (niezależnie od rodzaju nowotworu)	RD=-0,11 (-0,20; -0,02)	NNT=10 (5; 50)	n/d	n/d
Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem w czasie 9-12 mies. (niezależnie od rodzaju nowotworu)*	RD=-0,17 (-0,31; -0,03)	NNT=6 (4; 34)	n/d	n/d
Liczba chorych wymagających napromieniania kości w czasie 15-17 mies. (niezależnie od rodzaju nowotworu)	RD=-0,10 (-0,19; -0,01)	NNT=10 (6; 100)	n/d	n/d
Częstość występowania powikłań kostnych na pacjentorok	Współczynnik częstości występowania SRE 0,47 (0,33; 0,67)	n/d	n/d	n/d

\*brak homogeniczności wyników dla parametru OR i RD, zastosowano metodę *random*; pozostałe wyniki były homogeniczne

Źródło: opracowanie własne

## 8.12 Ocena bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym

W ramach oceny bezpieczeństwa w czasie porównania pośredniego przyjęto następujące założenia:

- ⊗ Wyniki zestawiano bez podziału na typ nowotworu, a jeśli było to możliwe zestawiano także wyniki dla takich samych populacji chorych (przykładowo wyniki badania *Fizazi 2011* (rak gruczołu krokowego) w porównaniu z wynikami badania *Saad 2002* (rak gruczołu krokowego).
- ⊗ Zestawiano punkty o możliwie najbardziej zbliżonym okresie obserwacji, tj. w ramach oceny bezpieczeństwa dopuszczano 3-miesięczną różnicę w okresie obserwacji.
- ⊗ Nie analizowano punktów znacznie różniących się w definicji (np. zdarzenia niepożądane o różnym stopniu nasilenia).
- ⊗ Nie analizowano punktów końcowych, na podstawie których nie było możliwe wykonanie obliczeń, np. odsetki chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie podane w przybliżeniu.
- ⊗ Dla każdego z badań, o ile było to możliwe, przyjęto dwa okresy obserwacji, tj. okres obserwacji będący całkowitym czasem trwania badania oraz okres obserwacji będący medianą czasu trwania badania (uczestniczenia chorych w badaniu); nie uwzględniano natomiast (median) czasu trwania leczenia chorych. W związku z tym część punktów końcowych analizowano w dwóch alternatywnych okresach obserwacji.

Ocena bezpieczeństwa denosumabu została wykonana na podstawie porównania pośredniego z PLC. Wspólną referencją dla tego porównania stanowił ZOL. Porównanie to przeprowadzono na podstawie wyników bezpieczeństwa przedstawionych w badaniach i publikacjach wymienionych poniżej:

- ⊗ badanie *Fizazi 2011* wraz z publikacją *EMA 2011*;
- ⊗ badanie *Henry 2011* wraz z publikacjami *Henry 2014* oraz *EMA 2011*;
- ⊗ badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacją *EMA 2011*;
- ⊗ badanie *Zaghloul 2010*;
- ⊗ badanie *Kohn 2005*;
- ⊗ badanie *Rosen 2003* wraz z publikacją *Lipton 2003*;
- ⊗ badanie *Saad 2002*.



Porównanie przeprowadzono dla następujących punktów końcowych w ramach następujących kategorii zaburzeń zgodnie z klasyfikacją MedDRA:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane:
  - ⊗ zaburzenia krwi i układu chłonnego;
  - ⊗ zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
  - ⊗ zaburzenia psychiczne;
  - ⊗ zaburzenia układu nerwowego;
  - ⊗ zaburzenia serca;
  - ⊗ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
  - ⊗ zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
  - ⊗ zaburzenia żołądka i jelit;
  - ⊗ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
  - ⊗ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
  - ⊗ zaburzenia nerek i dróg moczowych;
  - ⊗ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
  - ⊗ badania diagnostyczne.

Uwzględnienie innych punktów końcowych pochodzących z analizowanych badań nie było możliwe, ze względu na formanie przyjęte założenia opisane powyżej.

Według Cochrane Handbook [39] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa *zdarzenie niepożądane* z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to *działanie niepożądane*.

Dla punktów końcowych, dla których podano zmienne dychotomiczne, obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. ból brzucha), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść interwencji badanej.

---

Przykładowo, dla punktu końcowego ból brzucha u chorych niezależnie od rodzaju nowotworu (porównanie w czasie 9-11,7 mies.) parametr OR wyniósł 7,31 (95% CI: 0,90; 59,74) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej denosumabem jest 7,31 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,16 (95% CI: 0,01; 0,31), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 16% większe w grupie leczonej denosumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Parametr NNH wynosi 6 (95% CI: 3; 100). Oznacza to, że poddanie 6 chorych terapii DEN zamiast PLC, może wiązać się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku bólu brzucha w czasie 9-11,7 mies.

Z kolei, gdy wartość parametru OR jest niższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego ból kości u chorych na raka gruczołu krokowego w czasie 11,7-15 mies. parametr OR wyniósł 0,62 (95% CI: 0,40; 0,96). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej denosumabem stanowi 62% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wynosiła -0,12 (95% CI: -0,22; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 12% mniejsze w grupie leczonej denosumabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 50). Oznacza to, że 9 chorych należy poddać terapii DEN zamiast PLC, aby uniknąć wystąpienia jednego przypadku bólu w obrębie kości w czasie 11,7-15 mies.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów RD, NNT i NNH zamieszczono w podrozdziale 8.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

---

### 8.12.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W okresie od 6,6-9 mies. oraz od 9 do 11,7 mies. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą DEN a grupą PLC.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

---

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 39.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	502 (63,4)	792	534 (67,9)	786	OR=0,82 (0,66; 1,01)	13 (68,4)	19	13 (48,1)	27	OR=2,33 (0,68; 7,96)	OR=0,35 (0,10; 1,23)	NIE
					RD=-0,05 (-0,09; 0,001)					RD=0,20 (-0,08; 0,48)		

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 40.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	594 (63,0)	943	568 (60,1)	945	OR=1,13 (0,94; 1,36)	13 (68,4)	19	13 (48,1)	27	OR=2,33 (0,68; 7,96)	OR=0,48 (0,14; 1,68)	NIE
					RD=0,03 (-0,02; 0,07)					RD=0,20 (-0,08; 0,48)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.12.2 Zdarzenia niepożądane

### 8.12.2.1 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Na podstawie wyników porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Dla częstości występowania niedokrwistości wynik był nieistotny statystycznie zarówno u chorych na raka gruczołu krokowego, jak i u chorych niezależnie od rodzaju raka odpowiednio w żadnym z analizowanych okresów obserwacji.

W przypadku neutropenii również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

---

### 8.12.2.1.1 Niedokrwistość

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 41.

Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	337 (35,7)	943	341 (36,1)	945	OR=0,99 (0,82; 1,19)	37 (17,8)	208	57 (26,6)	214	OR=0,60 (0,37; 0,95)	OR=1,65 (0,99; 2,74)	NIE
					RD=-0,004 (-0,05; 0,04)					RD=-0,09 (-0,17; -0,01)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 42.

Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) * – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	219 (27,7)	792	250 (31,8)	786	OR=0,82 (0,66; 1,02)	82 (33,2)	247	94 (37,0)	254	OR=0,85 (0,59; 1,22)	OR=0,96 (0,63; 1,47)	NIE

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,04 (-0,09; 0,004)					RD=-0,04 (-0,12; 0,05)	RD=0,00 (-0,10; 0,10)	

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 43.

Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	337 (35,7)	943	341 (36,1)	945	OR=0,99 (0,82; 1,19)	82 (33,2)	247	94 (37,0)	254	OR=0,85 (0,59; 1,22)	OR=1,16 (0,77; 1,75)	NIE
					RD=-0,004 (-0,05; 0,04)					RD=-0,04 (-0,12; 0,05)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 44.

Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010* – rak piersi					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niedokrwistość	192 (18,8)	1020	232 (22,9)	1013	OR=0,78 (0,63; 0,97)	37 (17,8)	208	57 (26,6)	214	OR=0,60 (0,37; 0,95)	OR=1,30 (0,77; 2,18)	NIE
					RD=-0,04 (-0,08; -0,01)					RD=-0,09 (-0,17; -0,01)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.1.2 Neutropenia

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)

Tabela 45.

Porównanie pośrednie częstości występowania neutropenii w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Kohno 2005*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Kohno 2005** – rak piersi					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Neutropenia	53 (5,6)	943	46 (4,9)	945	OR=1,16 (0,78; 1,75)	19 (16,8)	113	18 (15,8)	114	OR=1,08 (0,53; 2,18)	OR=1,07 (0,48; 2,43)	NIE
					RD=0,01 (-0,01; 0,03)					RD=0,01 (-0,09; 0,11)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.

Źródło: opracowanie własne



---

### 8.12.2.2 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego dla punktów końcowych spadek łaknienia oraz odwodnienie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w okresie 11,7-12 mies. (spadek łaknienia) oraz 7-9 mies. i 9-11,7 mies. (odwodnienie).

Z kolei w przypadku hipokalcemii odnotowano w okresach 6-9 mies. i 9-11,7 mies., że zdarzenie to występuje istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących DEN.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej oraz w załączniku 12.5.

---

### 8.12.2.2.1 Spadek łaknienia

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)

Tabela 46.

Porównanie pośrednie częstości występowania spadku łaknienia w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Kohno 2005*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Kohno 2005** – rak piersi					Wynik porównania pośredniego		IS
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Spadek łaknienia	267 (28,3)	943	274 (29,0)	945	OR=0,97 (0,79; 1,18) RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	34 (30,1)	113	28 (24,6)	114	OR=1,32 (0,74; 2,38) RD=0,06 (-0,06; 0,17)	OR=0,73 (0,40; 1,36) RD=-0,07 (-0,19; 0,05)	NIE	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.2.2 Odwodnienie

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 47.

Porównanie pośrednie częstości występowania odwodnienia w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Odwodnienie	68 (7,7)	878	70 (8,0)	878	OR=0,97	41	247	40 (15,7)	254	OR=1,06	OR=0,92	NIE

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					(0,68; 1,37)	(16,6)				(0,66; 1,71)	(0,51; 1,65)	
					RD=-0,002 (-0,03; 0,02)					RD=0,01 (-0,06; 0,07)	RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

#### Tabela 48.

Porównanie pośrednie częstości występowania odwodnienia w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Odwodnienie	65 (6,9)	943	52 (5,5)	945	OR=1,27 (0,87; 1,85) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	41 (16,6)	247	40 (15,7)	254	OR=1,06 (0,66; 1,71) RD=0,01 (-0,06; 0,07)	OR=1,20 (0,65; 2,20) RD=0,00 (-0,07; 0,07)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.2.3 Jadłowstręt

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 49.

Porównanie pośrednie częstości występowania jadłowstrętu w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Jadłowstręt	151 (19,1)	792	182 (23,2)	786	OR=0,78 (0,61; 1,00) RD=-0,04 (-0,08; -0,0007)	62 (25,1)	247	58 (22,8)	254	OR=1,13 (0,75; 1,71) RD=0,02 (-0,05; 0,10)	OR=0,69 (0,43; 1,12) RD=-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.2.4 Hipokalcemia

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6-9 mies.)

Tabela 50.

Porównanie pośrednie częstości występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011* i *Henry 2011* oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011</i> <sup>*^</sup> – rak gruczołu krokowego i <i>Henry 2011</i> <sup>**</sup> – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) <sup>***</sup> – rak nerki					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Hipokalcemia	177 (9,7)	1821	82 (4,5)	1823	OR=2,29 (1,75; 3,00) RD=0,05 (0,04; 0,07)	0 (0,0)	19	5 (18,5)	27	OR=0,15 (0,02; 1,00) RD=-0,19 (-0,35; -0,02)	OR=15,27 (2,12; 109,96) RD=0,24 (0,07; 0,41)	4 (2; 14)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 6 mies.; \*\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.; <sup>^</sup>większość przypadków była bezobjawowa i żaden nie zakończył się zgonem;

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 51.

Porównanie pośrednie częstości występowania hipokalcemii ogółem w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> <sup>*^</sup> – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) <sup>**</sup> – rak nerki					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Hipokalcemia ogółem	121 (12,8)	943	55 (5,8)	945	OR=2,38 (1,71; 3,32)	0 (0,0)	19	5 (18,5)	27	OR=0,15 (0,02; 1,00)	OR=15,87 (2,18; 115,37)	3 (2; 11)	TAK

Punkt końcowy	Fizazi 2011 * <sup>^</sup> – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) ** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
					RD=0,07 (0,04; 0,10)					RD=-0,19 (-0,35; -0,02)	RD=0,26 (0,09; 0,43)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.; <sup>^</sup> większość przypadków była bezobjawowa i żaden nie zakończył się zgonem;  
Źródło: opracowanie własne

---

### 8.12.2.3 Zaburzenia psychiczne

Na podstawie wyników porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń psychicznych.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej oraz w załączniku 12.5.

---

### 8.12.2.3.1 Bezsenność

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 52.

Porównanie pośrednie częstości występowania bezsenności w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Bezsenność	89 (10,1)	878	94 (10,7)	878	OR=0,94 (0,69; 1,28) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	30 (12,1)	247	42 (16,5)	254	OR=0,70 (0,42; 1,16) RD=-0,04 (-0,11; 0,02)	OR=1,34 (0,74; 2,43) RD=0,03 (-0,04; 0,10)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 53.

Porównanie pośrednie częstości występowania bezsenności w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Rosen 2003* i *Kohno 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Bezsenność	89 (9,4)	943	94 (9,9)	945	OR=0,94 (0,70; 1,28)	55 (15,3)	360	62 (16,8)	368	OR=0,93 (0,50; 1,75)	OR=1,01 (0,50; 2,03)	NIE



Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Rosen 2003*** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,01 (-0,03; 0,02)					RD=-0,01 (-0,10; 0,08)	RD=0,00 (-0,09; 0,09)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.4 Zaburzenia układu nerwowego**

Na podstawie wyników porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu nerwowego, zarówno w populacji chorych na raka gruczołu krokowego, jak i chorych niezależnie od rodzaju raka. Jedynie w odniesieniu do bólu głowy u chorych niezależnie od rodzaju nowotworu odnotowano istotną statystycznie różnicę w okresie 7-9 mies. na niekorzyść DEN.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej oraz w załączniku 12.5.

---

### 8.12.2.4.1 Ból głowy

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 54.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu głowy w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				Wynik porównania pośredniego				
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból głowy	101 (11,5)	878	96 (10,9)	878	OR=1,06 (0,79; 1,42) RD=0,01 (-0,02; 0,04)	26 (10,5)	247	42 (16,5)	254	OR=0,59 (0,35; 1,00) RD=-0,06 (-0,12; -0,0005)	OR=1,80 (0,98; 3,28) RD=0,07 (0,003; 0,14)	14 (7; 333)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 55.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu głowy w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Rosen 2003* i *Kohno 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				Wynik porównania pośredniego			
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból głowy	62 (6,6)	943	72 (7,6)	945	OR=0,85 (0,60; 1,21)	58 (16,1)	360	76 (20,7)	368	OR=0,73 (0,49; 1,07)	OR=1,16 (0,69; 1,97)	NIE

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Rosen 2003*** – rak płuc i inne guzy łone (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,01 (-0,03; 0,01)					RD=-0,05 (-0,10; 0,01)	RD=0,04 (-0,02; 0,10)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; okres obserwacji 12 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.  
Źródło: opracowanie własne

#### 8.12.2.4.2 Zawroty głowy

##### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 56.

Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zawroty głowy	56 (5,9)	943	65 (6,9)	945	OR=0,85 (0,59; 1,24)	24 (11,5)	208	38 (17,8)	214	OR=0,60 (0,35; 1,05)	OR=1,42 (0,73; 2,75)	NIE
					RD=-0,01 (-0,03; 0,01)					RD=-0,06 (-0,13; 0,005)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.  
Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)

Tabela 57.

Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Saad 2002</i> *** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zawroty głowy	56 (5,9)	943	65 (6,9)	945	OR=0,85 (0,59; 1,24)	49 (15,3)	321	55 (16,8)	328	OR=0,97 (0,37; 2,55)	OR=0,88 (0,31; 2,46)	NIE
					RD=-0,01 (-0,03; 0,01)					RD=-0,00 (-0,13; 0,13)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 58.

Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zawroty głowy	106 (10,4)	1020	114 (11,3)	1013	OR=0,91 (0,69; 1,21)	24 (11,5)	208	38 (17,8)	214	OR=0,60 (0,35; 1,05)	OR=1,52 (0,82; 2,81)	NIE
					RD=-0,01 (-0,04; 0,02)					RD=-0,06 (-0,13; 0,005)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.4.3 Parestezje

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 59.

Porównanie pośrednie częstości występowania parestezji w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Parestezje	46 (5,2)	878	60 (6,8)	878	OR=0,75 (0,51; 1,12) RD=-0,02 (-0,04; 0,01)	3 (15,8)	19	4 (14,8)	27	OR=1,08 (0,21; 5,49) RD=0,01 (-0,20; 0,22)	OR=0,69 (0,13; 3,72) RD=-0,03 (-0,24; 0,18)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 60.

Porównanie pośrednie częstości występowania parestezji w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Parestezje	53 (5,6)	943	71 (7,5)	945	OR=0,73 (0,51; 1,06) RD=-0,02 (-0,04; 0,003)	3 (15,8)	19	4 (14,8)	27	OR=1,08 (0,21; 5,49) RD=0,01 (-0,20; 0,22)	OR=0,68 (0,13; 3,60) RD=-0,03 (-0,24; 0,18)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.5 Zaburzenia serca**

Zgodnie z wynikiem porównania pośredniego w przypadku częstości występowania duszności odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść DEN w porównaniu z PLC w okresie od 6,6-9 mies. oraz 9 do 12 miesięcy. Niższy odsetek u chorych stosujących DEN w porównaniu do PLC można wyjaśnić m.in. specyfiką metody Buchera bądź różnym sposobem raportowania zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyjaśnienie znajduje się we wstępie do oceny bezpieczeństwa.

Szczegółowe zestawienie znajduje się poniżej oraz w załączniku 12.5.

---

### 8.12.2.5.1 Duszność

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 61.

Porównanie pośrednie częstości występowania duszności w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Duszności	210 (26,5)	792	181 (23,0)	786	OR=1,21 (0,96; 1,52) RD=0,03 (-0,01; 0,08)	65 (26,3)	247	83 (32,7)	254	OR=0,74 (0,50; 1,08) RD=-0,06 (-0,14; 0,02)	OR=1,64 (1,04; 2,56) RD=0,09 (-0,002; 0,18)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 62.

Porównanie pośrednie częstości występowania duszności w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Rosen 2003* i *Kohn 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohn 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Duszność	143 (15,2)	943	117 (12,4)	945	OR=1,26 (0,97; 1,65)	80 (22,2)	360	104 (28,3)	368	OR=0,72 (0,51; 1,02)	OR=1,75 (1,13; 2,71)	11 (6; 50)	TAK



Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Rosen 2003*** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
					RD=0,03 (-0,003; 0,06)					RD=-0,06 (-0,12; 0,003)	RD=0,09 (0,02; 0,16)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.6 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Na podstawie wyników porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

### 8.12.2.6.1 Kaszel

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 63.

Porównanie pośrednie częstości występowania kaszlu w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Kaszel	173 (19,7)	878	156 (17,8)	878	OR=1,14 (0,89; 1,44) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	38 (15,4)	247	47 (18,5)	254	OR=0,80 (0,50; 1,28) RD=-0,03 (-0,10; 0,03)	OR=1,43 (0,84; 2,42) RD=0,05 (-0,03; 0,13)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 64.

Porównanie pośrednie częstości występowania kaszlu w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				OR/RD (95% CI)	<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL			PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Kaszel	93 (9,9)	943	83 (8,8)	945	OR=1,14 (0,83; 1,55)	38 (15,4)	247	47 (18,5)	254	OR=0,80 (0,50; 1,28)	OR=1,43 (0,81; 2,51)	NIE

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=0,01 (-0,02; 0,04)					RD=-0,03 (-0,10; 0,03)	RD=0,04 (-0,03; 0,11)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.12.2.7 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Na podstawie wyników porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

### 8.12.2.7.1 Zapalenie płuc

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 65.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia płuc w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie płuc	67 (7,6)	878	56 (6,4)	878	OR=1,21 (0,84; 1,75) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	1 (5,3)	19	1 (3,7)	27	OR=1,44 (0,08; 24,63) RD=0,02 (-0,11; 0,14)	OR=0,84 (0,05; 15,09) RD=-0,01 (-0,14; 0,12)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 66.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia płuc w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie płuc	48 (5,1)	943	31 (3,3)	945	OR=1,58 (1,00; 2,51)	1 (5,3)	19	1 (3,7)	27	OR=1,44 (0,08; 24,63)	OR=1,10 (0,06; 19,97)	NIE

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					0,02 (0,00005; 0,04)***					RD=0,02 (-0,11; 0,14)	RD=0,00 (-0,13; 0,13)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.; \*\*\*z uwagi na fakt, że program RevMan przedstawia wynik kalkulacji z maksymalną dokładnością do 4. miejsca po przecinku, w celu umożliwienia obliczenia parametru NNH dolną granicę przedziału ufności obliczono z wykorzystaniem programu Excel (przed zaokrągleniem wartość ta wyniosła 0,0000475467710945726);  
Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.7.2 Zapalenie nosogardzieli

Tabela 67.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Kohn 2005*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Kohn 2005** – rak piersi					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie nosogardzieli	40 (4,2)	943	38 (4,0)	945	OR=1,06 (0,67; 1,66) RD=0,00 (-0,02; 0,02)	45 (39,8)	113	45 (39,5)	114	OR=1,01 (0,60; 1,73) RD=0,00 (-0,12; 0,13)	OR=1,05 (0,52; 2,11) RD=0,00 (-0,13; 0,13)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies., w badaniu zapalenie nosogardzieli dodatkowo zdefiniowano jako zwykłe przeziębienie (ang. *common cold*), co może wyjaśniać różnicę w odsetkach między porównaniem DEN vs ZOL i PLC vs ZOL  
Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.8 Zaburzenia żołądka i jelit**

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego zaobserwowano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do występowania nudności w okresie 9-11,7 mies. oraz 15-17 mies. u chorych niezależnie od rodzaju nowotworu, przy czym w pierwszym okresie obserwacji różnica wskazywała na przewagę PLC, natomiast w drugim okresie obserwacji na przewagę DEN. Różnice te mogą być związane z różnymi rodzajami nowotworu (tj. w krótszym okresie obserwacji porównywano raka gruczołu krokowego z rakiem płuc i innymi guzami litym bez raka piersi i raka gruczołu krokowego, natomiast w dłuższym okresie obserwacji raka piersi z rakiem gruczołu krokowego. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść DEN odnotowano także u chorych niezależnie od rodzaju nowotworu w okresie obserwacji 9-11,7 mies. w odniesieniu do bólu brzucha oraz bólu w nadbrzuszu w okresie obserwacji 11,7-12 mies.

W odniesieniu do pozostałych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej oraz w załączniku 12.5.

---



### 8.12.2.8.1 Nudności

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 68.

Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Nudności	272 (28,8)	943	245 (25,9)	945	OR=1,16 (0,95; 1,42) RD=0,03 (-0,01; 0,07)	77 (37,0)	208	77 (36,0)	214	OR=1,05 (0,70; 1,55) RD=0,01 (-0,08; 0,10)	OR=1,10 (0,71; 1,72) RD=0,02 (-0,08; 0,12)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 69.

Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności	219 (27,7)	792	233 (29,6)	786	OR=0,91 (0,73; 1,13) RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	83 (33,6)	247	116 (45,7)	254	OR=0,60 (0,42; 0,86) RD=-0,12 (-0,21; -0,04)	OR=1,52 (1,00; 2,31) RD=0,10 (0,01; 0,19)	10 (5; 100)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 70.

Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności	272 (28,8)	943	245 (25,9)	945	OR=1,16 (0,95; 1,42) RD=0,03 (-0,01; 0,07)	83 (33,6)	247	116 (45,7)	254	OR=0,60 (0,42; 0,86) RD=-0,12 (-0,21; -0,04)	OR=1,93 (1,28; 2,92) RD=0,15 (0,06; 0,24)	6 (4; 16)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 71.

Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> * – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności	356 (34,9)	1020	384 (37,9)	1013	OR=0,88 (0,73; 1,05) RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	127 (61,1)	208	108 (50,5)	214	OR=1,54 (1,05; 2,27) RD=0,11 (0,01; 0,20)	OR=0,57 (0,37; 0,88) RD=-0,14 (-0,24; -0,04)	8 (5; 25)	TAK

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.2 Zaparcia

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 72.

Porównanie pośrednie częstości występowania zaparc w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaparcia	236 (25,0)	943	251 (26,6)	945	OR=0,92 (0,75; 1,13) RD=-0,02 (-0,05; 0,02)	72 (34,6)	208	72 (33,6)	214	OR=1,04 (0,70; 1,56) RD=0,01 (-0,08; 0,10)	OR=0,88 (0,56; 1,39) RD=-0,03 (-0,13; 0,07)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 73.

Porównanie pośrednie częstości występowania zaparc w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaparcia	167 (21,1)	792	182 (23,2)	786	OR=0,89 (0,70; 1,12) RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	89 (36,0)	247	85 (33,5)	254	OR=1,12 (0,78; 1,62) RD=0,03 (-0,06; 0,11)	OR=0,79 (0,51; 1,23) RD=-0,05 (-0,14; 0,04)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 74.

Porównanie pośrednie częstości występowania zaparc w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego				Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)						Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaparcia	236 (25,0)	943	251 (26,6)	945	OR=0,92 (0,75; 1,13) RD=-0,02 (-0,05; 0,02)	126 (35,0)	360	118 (32,1)	368	OR=1,14 (0,84; 1,55) RD=0,03 (-0,04; 0,10)	OR=0,81 (0,56; 1,17) RD=-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)

Tabela 75.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapań w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Saad 2002</i> *** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaparcia	236 (25,0)	943	251 (26,6)	945	OR=0,92 (0,75; 1,13)	109 (34,0)	321	105 (32,0)	328	OR=1,09 (0,79; 1,52)	OR=0,84 (0,57; 1,24)	NIE
					RD=-0,02 (-0,05; 0,02)					RD=0,02 (-0,05; 0,09)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 76.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapań w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> * – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zaparcia	176 (17,3)	1020	205 (20,2)	1013	OR=0,82 (0,66; 1,03)	72 (34,6)	208	72 (33,6)	214	OR=1,04 (0,70; 1,56)	OR=0,79 (0,50; 1,25)	NIE
					RD=-0,03 (-0,06; 0,004)					RD=0,01 (-0,08; 0,10)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.3 Biegunka

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 77.

Porównanie pośrednie częstości występowania biegunki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	178 (18,9)	943	152 (16,1)	945	OR=1,21 (0,96; 1,54)	32 (15,4)	208	36 (16,8)	214	OR=0,90 (0,53; 1,51)	OR=1,34 (0,76; 2,39)	NIE
					RD=0,03 (-0,01; 0,06)					RD=-0,01 (-0,08; 0,06)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 78.

Porównanie pośrednie częstości występowania biegunki w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuca i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	168 (19,1)	878	171 (19,5)	878	OR=0,98 (0,77; 1,24)	44 (17,8)	247	43 (16,9)	254	OR=1,06 (0,67; 1,69)	OR=0,92 (0,55; 1,56)	NIE
					RD=-0,003 (-0,04; 0,03)					RD=0,01 (-0,06; 0,08)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 79.

Porównanie pośrednie częstości występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				OR/RD (95% CI)	Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> *** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL			PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	178 (18,9)	943	152 (16,1)	945	OR=1,21 (0,96; 1,54) RD=0,03 (-0,01; 0,06)	73 (20,3)	360	72 (19,6)	368	OR=1,04 (0,72; 1,50) RD=0,01 (-0,05; 0,06)	OR=1,16 (0,75; 1,80) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.;\*\*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)

Tabela 80.

Porównanie pośrednie częstości występowania biegunki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				OR/RD (95% CI)	Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Saad 2002</i> *** – rak gruczołu krokowego				Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL			PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	178 (18,9)	943	152 (16,1)	945	OR=1,21 (0,96; 1,54)	61 (19,0)	321	65 (19,8)	328	OR=0,95 (0,64; 1,40)	OR=1,27 (0,81; 2,01)	NIE

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Saad 2002*** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=0,03 (-0,01; 0,06)					RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	RD=0,04 (-0,03; 0,11)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.;\*\*\*okres obserwacji 15 mies.,  
Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 81.

Porównanie pośrednie częstości występowania biegunki w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010* – rak piersi					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Biegunka	231 (22,6)	1020	207 (20,4)	1013	OR=1,14 (0,92; 1,41)	32 (15,4)	208	36 (16,8)	214	OR=0,90 (0,53; 1,51)	OR=1,27 (0,72; 2,23)	NIE
					RD=0,02 (-0,01; 0,06)					RD=-0,01 (-0,08; 0,06)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\* okres obserwacji 15 mies.,  
Źródło: opracowanie własne



#### 8.12.2.8.4 Wymioty

##### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 82.

Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wymioty***	168 (17,8)	943	149 (15,8)	945	OR=1,16 (0,91; 1,47)	43 (20,7)	208	46 (21,5)	214	OR=0,95 (0,60; 1,52)	OR=1,22 (0,72; 2,06)	NIE
					RD=0,02 (-0,01; 0,05)					RD=-0,01 (-0,09; 0,07)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.; \*\*\*zdarzenie określano w badaniach jako *vomiting* lub *emesis*

Źródło: opracowanie własne

##### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 83.

Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> )* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wymioty	164 (20,7)	792	166 (21,1)	786	OR=0,98 (0,77; 1,24)	71 (28,7)	247	91 (35,8)	254	OR=0,72 (0,50; 1,05)	OR=1,36 (0,88; 2,12)	NIE

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,004 (-0,04; 0,04)					RD=-0,07 (-0,15; 0,01)	RD=0,07 (-0,02; 0,16)	

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 84.

Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Rosen 2003*** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wymioty	168 (17,8)	943	149 (15,8)	945	OR=1,16 (0,91; 1,47) RD=0,02 (-0,01; 0,05)	115 (31,9)	360	128 (34,8)	368	OR=0,95 (0,52, 1,71) RD=-0,01 (-0,14; 0,12)	OR=1,22 (0,64; 2,32) RD=0,03 (-0,10; 0,16)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)

Tabela 85.

Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Saad 2002</i> *** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wymioty	168 (17,8)	943	149 (15,8)	945	OR=1,16 (0,91; 1,47)	87 (27,1)	321	83 (25,3)	328	OR=1,10 (0,77; 1,56)	OR=1,05 (0,69; 1,62)	NIE
					RD=0,02 (-0,01; 0,05)					RD=0,02 (-0,05; 0,08)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 86.

Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> * – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wymioty	212 (20,8)	1020	238 (23,5)	1013	OR=0,85 (0,69; 1,05)	43 (20,7)	208	46 (21,5)	214	OR=0,95 (0,60; 1,52)	OR=0,89 (0,54; 1,49)	NIE
					RD=-0,03 (-0,06; 0,01)					RD=-0,01 (-0,09; 0,07)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.5 Ból brzucha

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 87.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu brzucha w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból brzucha	96 (10,9)	878	97 (11,0)	878	OR=0,99 (0,73; 1,33)	0 (0,0)	19	4 (14,8)	27	OR=0,16 (0,02; 1,26)	OR=6,19 (0,76; 50,18)	NIE
					RD=-0,001 (-0,03; 0,03)					RD=-0,15 (-0,30; 0,004)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 88.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu brzucha w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego			
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból brzucha	74 (7,8)	943	64 (6,8)	945	OR=1,17 (0,83; 1,66)	0 (0,0)	19	4 (14,8)	27	OR=0,16 (0,02; 1,26)	OR=7,31 (0,90; 59,74)	6 (3; 100)	TAK
					RD=0,01 (-0,01; 0,03)					RD=-0,15 (-0,30; 0,004)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.6 Ból w nadbrzuszu

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)

Tabela 89.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu w nadbrzuszu w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Kohno 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego				<i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi						Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból w nadbrzuszu	45 (4,8)	943	43 (4,6)	945	OR=1,05 (0,69; 1,61)	8 (7,1)	113	19 (16,7)	114	OR=0,38 (0,16; 0,91)	OR=2,76 (1,05; 7,27)	10 (5; 100)	TAK
					RD=0,00 (-0,02; 0,02)					RD=-0,10 (-0,18; -0,01)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.7 Niestrawność

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 90.

Porównanie pośrednie częstości występowania niestrawności w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)				<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki						Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niestrawność	38 (4,3)	878	39 (4,4)	878	OR=0,97 (0,62; 1,54)	0 (0,0)	19	3 (11,1)	27	OR=0,17 (0,02; 1,76)	OR=5,71 (0,58; 56,03)	NIE
					RD=-0,001 (-0,02; 0,02)					RD=-0,11 (-0,25; 0,03)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 91.

Porównanie pośrednie częstości występowania niestrawności w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011 (EMA 2011)* oraz badania *Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego				OR/RD (95% CI)	Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)** – rak nerki				OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	DEN		ZOL			PLC		ZOL				
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niestrawność	42 (4,5)	943	34 (3,6)	945	OR=1,25 (0,79; 1,98)	0 (0,0)	19	3 (11,1)	27	OR=0,17 (0,02; 1,76)	OR=7,35 (0,75; 72,27)	NIE
					RD=0,01 (-0,01; 0,03)					RD=-0,11 (-0,25; 0,03)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.8.8 Zapalenie jamy ustnej

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)

Tabela 92.

Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia jamy ustnej w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Kohno 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie jamy ustnej	23 (2,4)	943	12 (1,3)	945	OR=1,94 (0,96; 3,93) RD=0,01 (-0,0005; 0,02)	23 (20,4)	113	17 (14,9)	114	OR=1,46 (0,73; 2,91) RD=0,05 (-0,04; 0,15)	OR=1,33 (0,50; 3,57) RD=-0,04 (-0,14; 0,06)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.9 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

---



### 8.12.2.9.1 Łysienie

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-12 mies.)

Tabela 93.

Porównanie pośrednie częstości występowania łysienia w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Kohno 2005*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Łysienie	58 (6,2)	943	62 (6,6)	945	OR=0,93 (0,64; 1,35) RD=-0,004 (-0,03; 0,02)	22 (19,5)	113	15 (13,2)	114	OR=1,60 (0,78; 3,26) RD=0,06 (-0,03; 0,16)	OR=0,58 (0,26; 1,30) RD=-0,06 (-0,16; 0,03)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.12.2.10 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do częstości większości zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Zdarzeniem występującym istotnie statystycznie rzadziej w grupie DEN niż w grupie PLC był jedynie ból kości zarówno u chorych na raka gruczołu krokowego, jak i chorych niezależnie od rodzaju nowotworu w okresie obserwacji 9-12 mies., 11,7-15 mies. oraz 15-17 mies.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej oraz w załączniku 12.5.

---

### 8.12.2.10.1 Ból kości

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 94.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu kości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból kości	235 (24,9)	943	245 (25,9)	945	OR=0,95 (0,77; 1,17)	127 (61,1)	208	108 (50,5)	214	OR=1,54 (1,05; 2,27)	OR=0,62 (0,40; 0,96)	9 (5; 50)	TAK
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=0,11 (0,01; 0,20)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 95.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu kości w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból kości	143 (16,3)	878	156 (17,8)	878	OR=0,90 (0,70; 1,16)	145 (58,7)	247	129 (50,8)	254	OR=1,38 (0,97; 1,96)	OR=0,65 (0,42; 1,01)	NIE
					RD=-0,01 (-0,05; 0,02)					RD=0,08 (-0,01; 0,17)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 96.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu kości w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Rosen 2003*** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból kości	235 (24,9)	943	245 (25,9)	945	OR=0,95 (0,77; 1,17)	196 (54,4)	360	165 (44,8)	368	OR=1,49 (1,11; 2,00)	OR=0,64 (0,44; 0,91)	10 (6; 34)	TAK
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=0,10 (0,03; 0,17)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)

Tabela 97.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu kości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań Kohno 2005** – rak piersi i Saad 2002*** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból kości	235 (24,9)	943	245 (25,9)	945	OR=0,95 (0,77; 1,17)	178 (55,5)	321	144 (43,9)	328	OR=1,62 (1,18; 2,21)	OR=0,59 (0,40; 0,86)	8 (5; 20)	TAK
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=0,12 (0,04; 0,19)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 98.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu kości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010* – rak piersi					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ból kości	186 (18,2)	1020	238 (23,5)	1013	OR=0,73 (0,59; 0,90)	127 (61,1)	208	108 (50,5)	214	OR=1,54 (1,05; 2,27)	OR=0,47 (0,31; 0,74)	7 (4; 17)	TAK
					RD=-0,05 (-0,09; -0,02)					RD=0,11 (0,01; 0,20)			

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.10.2 Ból stawów

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 99.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu stawów w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Bóle stawów	126 (14,4)	878	139 (15,8)	878	OR=0,89 (0,69; 1,16)	4 (21,1)	19	6 (22,2)	27	OR=0,93 (0,22; 3,89)	OR=0,96 (0,22; 4,12)	NIE
					RD=-0,01 (-0,05; 0,02)					RD=-0,01 (-0,25; 0,23)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

Tabela 100.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu stawów w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego					Metaanaliza badań <i>Kohno 2005</i> ** – rak piersi i <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )*** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból stawów	194 (20,6)	943	202 (21,4)	945	OR=0,95 (0,76; 1,19)	22 (16,7)	132	30 (21,3)	141	OR=0,75 (0,41; 1,38)	OR=1,27 (0,66; 2,42)	NIE
					RD=-0,01 (-0,04; 0,03)					RD=-0,04 (-0,14; 0,05)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 12 mies.; \*\*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.10.3 Ból mięśniowy

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 101.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) * – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból mięśniowy	37 (3,9)	943	57 (6,0)	945	OR=0,64 (0,42; 0,97)	37 (17,8)	208	53 (24,8)	214	OR=0,66 (0,41; 1,05)	OR=0,97 (0,52; 1,82)	NIE
					RD=-0,02 (-0,04; -0,002)					RD=-0,07 (-0,15; 0,01)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 102.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból mięśniowy	31 (3,5)	878	32 (3,6)	878	OR=0,97 (0,59; 1,60)	4 (21,1)	19	3 (11,1)	27	OR=2,13 (0,42; 10,89)	OR=0,46 (0,08; 2,50)	NIE
					RD=-0,001 (-0,02; 0,02)					RD=0,10 (-0,12; 0,32)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 103.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból mięśniowy	37 (3,9)	943	57 (6,0)	945	OR=0,64 (0,42; 0,97)	4 (21,1)	19	3 (11,1)	27	OR=2,13 (0,42; 10,89)	OR=0,30 (0,06; 1,61)	NIE
					RD=-0,02 (-0,04; -0,002)					RD=0,10 (-0,12; 0,32)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 104.

Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010 (publikacja EMA 2011)* – rak piersi					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ból mięśniowy	82 (8,0)	1020	106 (10,5)	1013	OR=0,75 (0,55; 1,01)	37 (17,8)	208	53 (24,8)	214	OR=0,66 (0,41; 1,05)	OR=1,14 (0,65; 1,99)	NIE
					RD=-0,02 (-0,05; 0,0009)					RD=-0,07 (-0,15; 0,01)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.10.4 Martwica kości szczęki

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (12 mies.)

Tabela 105.

Porównanie pośrednie częstości występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011* i *Stopeck 2010* oraz badania *Zaghloul 2010*

Punkt końcowy	Metaanaliza badań Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego i Stopeck 2010** – rak piersi					Zaghloul 2010** – rak pęcherza					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Martwica kości szczęki	18 (0,9)	1963	10 (0,5)	1958	OR=1,80 (0,83; 3,92)	0 (0,0)	20	0 (0,0)	20	OR=Nieemożliwe do oszacowania	OR=Nieemożliwe do oszacowania	NIE



Punkt końcowy	Metaanaliza badań <i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego i <i>Stopeck 2010</i> ** – rak piersi					<i>Zaghloul 2010</i> ** – rak pęcherza					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=0,00 (-0,001; 0,01)					RD=0,00 (-0,09; 0,09)	RD=0,00 (-0,09; 0,09)	

\*z badania *Fizazi 2011* uwzględniono dane jedynie dla zdarzeń raportowanych w czasie 12 miesięcy.; \*\* okres obserwacji 12 mies.\*

Źródło: opracowanie własne

---

### **8.12.2.11 Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

W odniesieniu do zaburzeń nerek i dróg moczowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### 8.12.2.11.1 Niewydolność nerek

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 106.

Porównanie pośrednie częstości występowania niewydolności nerek w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011*</i> – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Niewydolność nerek	20 (2,3)	878	25 (2,8)	878	OR=0,80 (0,44; 1,44) RD=-0,01 (-0,02; 0,01)	0 (0,0)	19	1 (3,7)	27	OR=0,18 (0,003; 9,75) RD=-0,04 (-0,14; 0,07)	OR=4,44 (0,07; 264,57) RD=0,03 (-0,08; 0,14)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

### **8.12.2.12 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego odnotowano, że zmęczenie występuje istotnie statystycznie częściej w grupie DEN niż w grupie PLC zarówno u chorych na raka gruczołu krokowego, jak i u chorych niezależnie od rodzaju nowotworu. W odniesieniu do pozostałych zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (tj. gorączki) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

### 8.12.2.12.1 Zmęczenie

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 107.

Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Fizazi 2011* – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego		
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zmęczenie	257 (27,3)	943	222 (23,5)	945	OR=1,22 (0,99; 1,50)	53 (25,5)	208	70 (32,7)	214	OR=0,70 (0,46; 1,07)	OR=1,74 (1,09; 2,79)	9 (5; 50)	TAK
					RD=0,04 (-0,002; 0,08)					RD=-0,07 (-0,16; 0,01)			

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6,6-9 mies.)

Tabela 108.

Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)* – guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	192 (24,2)	792	198 (25,2)	786	OR=0,95 (0,76; 1,19)	72 (29,1)	247	79 (31,1)	254	OR=0,91 (0,62; 1,34)	OR=1,04 (0,67; 1,63)	NIE
					RD=-0,01 (-0,05; 0,03)					RD=-0,02 (-0,10; 0,06)		

\*mediana okresu obserwacji 6,6 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 109.

Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> * – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	257 (27,3)	943	222 (23,5)	945	OR=1,22 (0,99; 1,50) RD=0,04 (-0,002; 0,08)	72 (29,1)	247	79 (31,1)	254	OR=0,91 (0,62; 1,34) RD=-0,02 (-0,10; 0,06)	OR=1,34 (0,87; 2,08) RD=0,06 (-0,03; 0,15)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.;  
Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 110.

Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> * – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	301 (29,5)	1020	324 (32,0)	1013	OR=0,89 (0,74; 1,07) RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	53 (25,5)	208	70 (32,7)	214	OR=0,70 (0,46; 1,07) RD=-0,07 (-0,16; 0,01)	OR=1,27 (0,80; 2,02) RD=0,05 (-0,04; 0,14)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;  
Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.12.2 Gorączka

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 111.

Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka***	100 (10,6)	943	133 (14,1)	945	OR=0,72 (0,55; 0,96) RD=-0,03 (-0,06; -0,01)	27 (13,0)	208	43 (20,1)	214	OR=0,59 (0,35; 1,00) RD=-0,07 (-0,14; -0,0006)	OR=1,22 (0,67; 2,21) RD=0,04 (-0,03; 0,11)	NIE

\*\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.; \*\*\*zdarzenie określano w badaniach jako *pyrexia* lub *fever*

Źródło: opracowanie własne

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 112.

Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	<i>Henry 2011</i> * – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> ** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka	139 (15,8)	878	182 (20,7)	878	OR=0,72 (0,56; 0,92)	56 (22,7)	247	67 (26,4)	254	OR=0,82 (0,54; 1,23)	OR=0,88 (0,54; 1,42)	NIE

Punkt końcowy	Henry 2011* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,05 (-0,09; -0,01)					RD=-0,04 (-0,11; 0,04)	RD=-0,01 (-0,10; 0,08)	

\*\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 113.

Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003*

Punkt końcowy	Fizazi 2011 * (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Rosen 2003** – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka***	100 (10,6)	943	133 (14,1)	945	OR=0,72 (0,55; 0,96)	56 (22,7)	247	67 (26,4)	254	OR=0,82 (0,54; 1,23)	OR=0,88 (0,53; 1,44)	NIE
					RD=-0,03 (-0,06; -0,01)					RD=-0,04 (-0,11; 0,04)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.; \*\*\*zdarzenie określano w badaniach jako *pyrexia* lub *fever*

Źródło: opracowanie własne



### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 114.

Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	Stopeck 2010* – rak piersi					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Gorączka	170 (16,7)	1020	247 (24,4)	1013	OR=0,62 (0,50; 0,77)	27 (13,0)	208	43 (20,1)	214	OR=0,59 (0,35; 1,00)	OR=1,05 (0,60; 1,85)	NIE
					RD=-0,08 (-0,11; -0,04)					RD=-0,07 (-0,14; -0,0006)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.;

Źródło: opracowanie własne

---

### **8.12.2.13    Badania diagnostyczne**

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic między grupą DEN a grupą PLC w odniesieniu do wyników badań diagnostycznych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

### 8.12.2.13.1 Wzrost stężenia kreatyniny

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 115.

Porównanie pośrednie częstości występowania wzrostu stężenia kreatyniny w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania *Henry 2011* oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Henry 2011*</i> – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Wzrost stężenia kreatyniny	29 (3,3)	878	43 (4,9)	878	OR=0,66 (0,41; 1,07)	0 (0,0)	15	0 (0,0)	18	OR=niemożliwy do obliczenia	OR=niemożliwy do obliczenia	NIE
					RD=-0,02 (-0,03; 0,003)					RD=0,00 (-0,08; 0,08)		

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.13.2 Utrata masy ciała

#### Porównanie dla raka gruczołu krokowego (11,7-15 mies.)

Tabela 116.

Porównanie pośrednie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Utrata masy	151 (16,0)	943	132 (14,0)	945	OR=1,17 (0,91; 1,51)	26 (12,5)	208	36 (16,8)	214	OR=0,71 (0,41; 1,22)	OR=1,65 (0,90; 3,01)	NIE

Punkt końcowy	Fizazi 2011 (publikacja EMA 2011)* – rak gruczołu krokowego					Saad 2002** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
ciała					RD=0,02 (-0,01; 0,05)					RD=-0,04 (-0,11; 0,02)	RD=0,06 (-0,01; 0,13)	

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (7-9 mies.)

Tabela 117.

Porównanie pośrednie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania Henry 2011 (publikacja EMA 2011) oraz badania Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)

Punkt końcowy	Henry 2011 (publikacja EMA 2011)* – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)					Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003)** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Utrata masy ciała	100 (11,4)	878	106 (12,1)	878	OR=0,94 (0,70; 1,25) RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	2 (10,5)	19	2 (7,4)	27	OR=1,47 (0,19; 11,48) RD=0,03 (-0,14; 0,20)	OR=0,64 (0,08; 5,07) RD=-0,04 (-0,21; 0,13)	NIE

\*mediana okresu obserwacji 7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-11,7 mies.)

Tabela 118.

Porównanie pośrednie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*)

Punkt końcowy	<i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak gruczołu krokowego					<i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> )** – rak nerki					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Utrata masy ciała	151 (16,0)	943	132 (14,0)	945	OR=1,17 (0,91; 1,51)	2 (10,5)	19	2 (7,4)	27	OR=1,47 (0,19; 11,48)	OR=0,80 (0,10; 6,28)	NIE
					RD=0,02 (-0,01; 0,05)					RD=0,03 (-0,14; 0,20)		

\*mediana okresu obserwacji 11,7 mies.; \*\*okres obserwacji 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (15-17 mies.)

Tabela 119.

Porównanie pośrednie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania *Stopeck 2010* (publikacja *EMA 2011*) oraz badania *Saad 2002*

Punkt końcowy	<i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )* – rak piersi					<i>Saad 2002</i> ** – rak gruczołu krokowego					Wynik porównania pośredniego	
	DEN		ZOL		OR/RD (95% CI)	PLC		ZOL		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Utrata masy ciała	79 (7,7)	1020	94 (9,3)	1013	OR=0,82 (0,60; 1,12)	26 (12,5)	208	36 (16,8)	214	OR=0,71 (0,41; 1,22)	OR=1,15 (0,62; 2,16)	NIE
					RD=-0,02 (-0,04; 0,01)					RD=-0,04 (-0,11; 0,02)		

\*mediana okresu obserwacji 17 mies.; \*\*okres obserwacji 15 mies.

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.13 Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo DEN w porównaniu z PLC zostało ocenione na podstawie porównania pośredniego badań randomizowanych *Fizazi 2011*, *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*), *Henry 2011*, *Henry* (publikacja *Henry 2014*) oraz *Henry 2011* (publikacja *EMA 2011*), *Stopeck 2010*, *Stopeck 2010* (publikacja *EMA 2011*), *Zaghloul 2010* oceniających DEN vs ZOL oraz badań randomizowanych *Kohno 2005*, *Rosen 2003*, *Rosen 2003* (publikacja *Lipton 2003*) i *Saad 2002* oceniających PLC vs ZOL.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa wykonanej z zastosowaniem porównania pośredniego DEN vs PLC stwierdzono, że DEN cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między DEN i PLC. W odniesieniu do częstości występowania nudności (w czasie 15-17 mies.) oraz bólu kości wykazano istotną statystycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC. Jedynie w przypadku częstości występowania hipokalcemii, bólu głowy, duszności, nudności, bólu brzucha i bólu w nadbrzuszu oraz zmęczenia wykazano istotną różnicę na niekorzyść DEN. Należy jednak podkreślić, że część z tych zdarzeń jest istotna statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji (np. ból głowy).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania denosumabu względem PLC oceniono według zaleceń GRADE [34].

Szczegółowy opis znajduje się w podrozdziale 8.9.1. W tabeli poniżej znajduje się podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania denosumabu względem PLC. Dla większej przejrzystości, wyszczególniono jedynie punkty końcowe, które były istotne statystycznie.

---

**Tabela 120.**  
**Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania denosumabu względem leczenia objawowego**

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla DEN (przewaga DEN)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla DEN (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane*</b>					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
<b>Zdarzenia niepożądane*</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d	n/d	<u>Hipokalcemia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-9 mies.: RD=0,24 (0,07; 0,41)</li> <li>• 9-11,7 mies.: RD=0,26 (0,09; 0,43)</li> </ul>	<u>Hipokalcemia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-9 mies.: NNH=4 (2; 14)</li> <li>• 9-11,7 mies.: NNH=3 (2; 11)</li> </ul>	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.
Zaburzenia psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
Zaburzenia układu nerwowego	n/d	n/d	<u>Ból głowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7-9 mies.: RD=0,07 (0,003, 0,14)</li> </ul>	<u>Ból głowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7-9 mies.: NNH=14 (7; 333)</li> </ul>	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla DEN (przewaga DEN)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla DEN (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	
Zaburzenia serca	n/d	n/d	<u>Duszność:</u> • 9-12 mies.: RD=0,09 (0,02; 0,16)	<u>Duszność:</u> • 9-12 mies. NNH=11 (6; 50)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Nudności:</u> • 15-17 mies.: RD=-0,14 (-0,24; -0,04)	<u>Nudności:</u> • 15-17 mies.: NNT=8 (5; 25)	<u>Nudności:</u> • 6,6-9 mies.: RD=0,10 (0,01; 0,19) • 9-11,7 mies.: RD=0,15 (0,06; 0,24) <u>Ból brzucha:</u> • 9-11,7 mies.: RD=0,16 (0,01; 0,31) <u>Ból w nadbrzuszu:</u> • 11,7-12 mies.: RD=0,10 (0,01; 0,19)	<u>Nudności:</u> • 6,6-9 mies.: NNH=10 (5; 100) • 9-11,7 mies.: NNH=6 (4; 16) <u>Ból brzucha:</u> • 9-11,7 mies.: NNH=6 (3; 100) <u>Ból w nadbrzuszu:</u> • 11,7-12 mies.: NNH=10 (5; 100)	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.



Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla DEN (przewaga DEN)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla DEN (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Ból kości:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>11,7-15 mies. (RGK): RD=-0,12 (-0,22; -0,02)</li> <li>9-12 mies.: RD=-0,11 (-0,19; -0,03)</li> <li>11,7-15 mies.: RD=-0,13 (-0,22; -0,05)</li> <li>15-17 mies.: RD=-0,16 (-0,26; -0,06)</li> </ul>	<u>Ból kości:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>11,7-15 mies. (RGK): NNT=9 (5; 50)</li> <li>9-12 mies.: NNT=10 (6; 34)</li> <li>11,7-15 mies. NNT=8 (5; 20)</li> <li>15-17 mies.: NNT=7 (4; 17)</li> </ul>	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d	n/d	<u>Zmęczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 11,7-15 mies.(RGK) RD=0,11 (0,02; 0,20)</li> </ul>	<u>Zmęczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 11,7-15 mies. (RGK): NNH=9 (5; 50)</li> </ul>	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.
Badania diagnostyczne	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich zdarzeń.

\*wynik istotny statystycznie dotyczy porównania niezależnie od rodzaju nowotworu, o ile nie wskazano inaczej; brak homogeniczności wyników odnotowano jedynie dla następujących punktów końcowych bezsenność (porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu w czasie 9-12 mies.; zawroty głowy (porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu w czasie 12-15 mies.) oraz wymioty (porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu w czasie 9-12 mies.) dla parametrów OR i RD. Dla wyników metaanaliz tych punktów zastosowano metodę *random*, pozostałe wyniki były homogeniczne

Źródło: opracowanie własne

## 8.14 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 5 dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®* [117];
- ⊗ *PBRER/PSUR 2013* [116];
- ⊗ *FDA 2013* [118];
- ⊗ *URPLWMIPB 2013* [115];
- ⊗ *URPLWMIPB 2012* [114].

### 8.14.1 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva®

Bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva® badano w grupie 5 931 chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Informacje na ten temat pochodzą z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva® w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu występowania powikłań kostnych [117].

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy. Klasyfikowano je według następującej konwencji: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) [117].

**Tabela 121.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości**

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Rzadkie
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadkie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Częste
	Hipofosfatemia	Częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo częste
	Ekstrakcja zęba	Częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i	Martwica kości szczęki	Częste

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
tkanki łącznej	Atypowe złamania kości udowej	Rzadkie

Źródło: opracowanie własne

### Hipokalcemia:

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% chorych leczonych produktem Xgeva® i u 5,0% chorych leczonych kwasem zoledronowym [117].

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% chorych leczonych produktem Xgeva® oraz u 1,2% chorych leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% chorych leczonych produktem Xgeva® i u 0,2% chorych leczonych kwasem zoledronowym [117].

Objawy hipokalcemii w trakcie badań klinicznych obejmowały: parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurczę i skurcze mięśni [117].

### Martwica kości szczęki (ONJ):

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% chorych leczonych produktem Xgeva® (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% chorych leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród chorych z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, większość (81% w obu grupach chorych) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Ponadto, większość chorych otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię. Badania z udziałem chorych z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia produktem Xgeva® (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1-67,2). Skorygowana o pacjentolata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, a następnie 4,1%. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4-53). Chorzy z pewnymi określonymi czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ byli wyłączeni z udziału w tych kluczowych badaniach [117].

### Atypowe złamania kości udowej:

W programie badań klinicznych, u chorych leczonych denosumabem rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej [117].

### 8.14.2 PBRER/PSUR dla produktu Xgeva®

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

### **8.14.3 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA oraz URPLWMIPB**

#### **URPLWMIPB 2013**

W dokumencie odnalezionym na stronie URPLWMIPB zamieszczono informacje, że stosowanie denosumabu wiązało się z ryzykiem wystąpienia atypowego złamania kości udowej [115].

#### **URPLWMIPB 2012**

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLWMIPB w 2012 stosowanie denosumabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej, objawowej hipokalcemii, która może pojawić się w każdym momencie leczenia (najczęściej występuje na w trakcie pierwszych 6 miesięcy stosowania) i może zakończyć się zgonem. Zaobserwowanymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi były zaburzenia świadomości, tężyczka, drgawki i wydłużenie odstępu QTc [114].

#### **FDA 2013**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA, wydanym przez producenta leku Xgeva®, zamieszczono informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych, związanymi ze stosowaniem denosumabu były zmęczenie,

---

osłabienie, hipofosfatemia i nudności. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była duszność. Martwica kości szczęki i hipokalcemia były zaś zdarzeniami prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva<sup>®</sup> [118].

Hipokalcemia o ciężkim nasileniu (skorygowane stężenie wapnia poniżej 7 mg/dl lub poniżej 1,75 mmol/l) występowała u 3,1% chorych stosujących denosumab w porównaniu do 1,3% chorych leczonych kwasem zoledronowym. Objawowa hipokalcemia o ciężkim nasileniu może zakończyć się zgonem [118].

Hipofosfatemia o ciężkim nasileniu (stężenie fosforu poniżej 2 mg/dl lub poniżej 0,6 mmol/l) występowała u 15,4% chorych leczonych produktem leczniczym Xgeva<sup>®</sup> w porównaniu do 7,4% chorych stosujących kwas zoledronowy [118].

Martwica kości szczęki została potwierdzona w badaniach klinicznych u nieco większego odsetka chorych przyjmujących denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego (odpowiednio 1,8% i 1,3% chorych) [118].

#### **8.14.4 Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa**

Zgodnie z dokumentami włączonymi do dodatkowej oceny bezpieczeństwa w szczególności podkreśla się występowanie hipokalcemii oraz martwicy kości szczęki. Zwraca się także uwagę na występowanie hipofosfatemii oraz atypowych złamań kości udowej.

---

## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie DEN vs PLC.
- ⊕ Wykonano porównanie pośrednie DEN vs PLC (wspólną referencję stanowił ZOL), w związku z czym wnioskowanie na jego podstawie może być związane z określoną niepewnością;
- ⊕ Analiza kliniczna została oparta na dowodach dla populacji ogólnej (tj. chorzy z przerzutami guzów litych do kości), jednak jej wyniki zostały przełożone dla chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min.
- ⊕ Zaobserwowano różnice odnoszące się do populacji we włączonych do analizy badaniach, np. w przypadku mediany czasu od rozpoznania przerzutów do chwili włączenia do badania, tj. w badaniu *Saad 2002* (porównanie PLC vs ZOL) mediana ta była znacznie dłuższa niż w badaniach dla porównania DEN vs ZOL. Należy jednak podkreślić, że odsetki chorych, u których wystąpiło SRE przed włączeniem do badania były zbliżone, a także większość chorych miała zbliżony stan sprawności w skali ECOG, co świadczy o tym, że populacje te są porównywalne.
- ⊕ W przypadku części punktów końcowych mimo niższej częstości występowania danego zdarzenia niepożądanego w grupie DEN w porównaniu z grupą PLC, wynik porównania pośredniego (parametry OR i RD) wskazywały na korzyść chorych stosujących PLC. Przede wszystkim wynika to ze specyfiki porównania pośredniego metodą Buchera, jednak należy podkreślić, że aktywna interwencja powoduje zwykle więcej zdarzeń niepożądanych niż PLC. Dodatkowo różnice w odsetkach dla poszczególnych punktów końcowych mogą być spowodowane różnicami w przebiegu danych nowotworów bądź różnymi sposobami raportowania zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych występowała jednak z częstością zbliżoną w grupach DEN i PLC.
- ⊕ Porównywano populację chorych na różne rodzaje guzów litych, jednak wyniki w zdecydowanej większości przypadków wskazywały, że typ choroby pierwotnej nie ma wpływu na skuteczność denosumabu.
- ⊕ Wyniki dotyczące czasu wystąpienia pierwszego powikłania kostnego porównywano w estymowanych okresach obserwacji.

- ⊗ Wyniki porównywano w okresach różniących się maksymalnie o 3 miesiące, jednak bez względu na to, czy okres obserwacji w badaniu przedstawiony był jako mediana czy maksymalny czas trwania badania.
- ⊗ Przedziały ufności dla wskaźników częstości występowania powikłań kostnych z badań *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz *Kohn 2005* nie zostały przedstawione w publikacjach, dlatego zostały policzone przez analityków.
- ⊗ W ramach metaanalizy sieciowej *Ford 2013* zestawiano punkty końcowe bez względu na okres obserwacji badań, w których były rozpatrywane.
- ⊗ W badaniu *Henry 2011* wraz z publikacją *Vadhan-Raj 2012* udział brali chorzy na szpiczaka mnogiego (10% w każdej z badanych grup), którzy nie stanowią populacji docelowej w analizie.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej na podstawie wykonanego porównania pośredniego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu względem leczenia objawowego. Wspólną referencją dla tego porównania stanowił kwas zoledronowy.

### Ocena skuteczności

Na podstawie wyników analizy skuteczności można wnioskować, że zarówno w przypadku porównania wykonanego dla populacji chorych na raka gruczołu krokowego, jak i w przypadku porównania wykonanego niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego, denosumab istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w porównaniu z PLC, a także zmniejsza liczbę chorych z powikłaniami kostnymi ogółem. Analiza przeprowadzona dla liczby chorych wymagających napromieniania kości oraz częstości występowania powikłań kostnych także wskazała na istotną przewagę denosumabu w porównaniu z PLC.

Na podstawie danych cząstkowych uwzględnionych w niniejszej można także wskazać, że DEN wykazuje istotną statystycznie przewagę nie tylko nad PLC, ale także nad ZOL.

### Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie analizy bezpieczeństwa stwierdzono, że DEN cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do zdecydowanej większości zdarzeń



niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między DEN i PLC. Co więcej, w odniesieniu do częstości występowania nudności (w czasie 15-17 mies.) oraz bólu kości wykazano istotną statystycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC. Z kolei w hipokalcemia, ból głowy, duszność, nudności, ból brzucha i ból w nadbrzuszu oraz zmęczenie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DEN. Należy jednak podkreślić, że część z tych zdarzeń jest istotna statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji (np. ból głowy).

### **Wnioski z metaanalizy sieciowej Ford 2013 oraz pozostałych opracowań wtórnych**

Skuteczność denosumabu względem placebo oceniano również na podstawie wyników metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach przeglądu systematycznego Ford 2013. Stwierdzono, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC, zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, obniża roczny wskaźnik chorobowości kostnej we wszystkich analizowanych w ramach przeglądu populacjach (u chorych na NDRP nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE).

Na podstawie metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania. Autorzy przeglądu podkreślili jednak, że wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń oraz istotne różnice w okresach obserwacji.

Na podstawie danych cząstkowych dla porównania DEN vs ZOL uwzględnionych w omawianej metaanalizie, może wskazać, że DEN wykazuje skuteczność także w tym porównaniu.

Na podstawie analizy pozostałych wyników przedstawionych w przeglądzie systematycznym Ford 2013 oraz wyników przedstawionych w pozostałych przeglądach włączonych do analizy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu względem kwasu zoledronowego, wywnioskowano, że w przypadku większości analizowanych populacji chorych DEN w porównaniu z ZOL istotnie wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego SRE oraz zmniejsza ryzyko rozwoju pierwszego i kolejnych SRE. W większości przeglądów wykazano ponadto, że częstość występowania powikłań kostnych w grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano ZOL. Podawanie denosumabu wiąże się także ze znacznie większym obniżeniem średniej wartości wskaźnika

rocznej chorobowości kostnej w porównaniu do ZOL w populacji chorych na raka piersi oraz RGK. Denosumab wydłuża także czas do wystąpienia nasilenia bólu. W odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby wykazano jedynie nieznacznie większy wpływ DEN w porównaniu do ZOL lub nie zaobserwowano różnic między grupami.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic w grupie DEN w porównaniu do ZOL w przypadku częstości występowania najpowszechniejszych zdarzeń niepożądanych tj. niedokrwistości, bólu pleców, utraty apetytu, nudności, zmęczenia, zaparc i bólu kości. Jedynie hipokalcemia była obserwowana częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL u chorych na raka piersi, RGK oraz guzy lite i NDRP. Martwica kości szczęki pojawiała się równie często w obu grupach lub nieznacznie częściej w grupie chorych przyjmujących denosumab, jednak w większości przypadków występowała u chorych z podwyższonym ryzykiem (np. po ekstrakcji zęba).

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z upośledzeniem funkcji nerek występowały u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, jednak w przeciwieństwie do ZOL, DEN nie upośledza funkcji nerek i może być stosowany u chorych z ciężką niewydolnością nerek. Konieczna jest jedynie kontrola stężenia wapnia. Zaobserwowano, że chorzy przyjmujący ZOL znacznie częściej wymagają modyfikacji dawki leku ze względu na wzrastające stężenie kreatyniny niż chorzy przyjmujący DEN.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których można wnioskować o istotności klinicznej włączonych do analizy punktów końcowych. Należy jednak zaznaczyć, że występowanie powikłań kostnych przyczynia się do znacznego pogorszenia jakości życia oraz stanu zdrowia chorych, a także skrócenia czasu przeżycia. Opóźnianie występowania powikłań kostnych ma zatem istotne znaczenia dla chorego.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®*, *PBRER/PSUR 2013* oraz dane przedstawione w dokumencie wydanym przez FDA w 2013 i dwóch dokumentach wydanych przez URPLWMIPB w 2012 oraz 2013 roku. Na ich podstawie wywnioskowano, że stosowanie denosumabu może wiązać się z ryzykiem rozwoju hipokalcemii oraz martwicy kości szczęki. W przypadku ONJ, zdarzenia te obserwowano głównie u chorych ze

zwiększonym ryzykiem powstania ONJ, np. ze względu na ekstrakcję zęba, niezachowanie odpowiedniej higieny jamy ustnej lub/i stosowanie aparatów nazębnych. W dokumentach tych podkreślono także, że raportowano przypadki hipofosfatemii oraz atypowych złamań kości udowej.

## Wnioski

Analiza skuteczności denosumabu względem placebo wykazała znamienne przewagę denosumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych tj. wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz redukcji częstości występowania powikłań kostnych ogółem. Co ważne, na podstawie danych cząstkowych dla porównania DEN vs ZOL wykorzystanych w ramach porównania pośredniego DEN vs PLC, wykazano także istotną statystycznie przewagę DEN nie tylko nad PLC, ale także nad aktywną interwencją, tj. ZOL. Zgodnie z analizą profilu bezpieczeństwa częstość występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych jest porównywalna względem placebo. Przy stosowaniu denosumabu należy brać pod uwagę możliwość rozwoju hipokalcemii, martwicy kości szczęki, hipofosfatemii oraz wystąpienia atypowych złamań kości udowej. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania DEN i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa denosumabu jest korzystny.

Istotną kwestią jest brak konieczności modyfikacji dawki denosumabu u chorych z zaburzeniami czynności nerek, w przeciwieństwie do bisfosfonianów. Zgodnie ze stanowiskiem NICE wydanym w 2012 roku, w badaniach klinicznych oceniających denosumab, u mniejszego odsetka chorych stosujących denosumab odnotowano toksyczność w obrębie nerek oraz reakcje ostrej fazy (charakterystyczne dla bisfosfonianów). Obserwowano jednak częściej hipokalcemię i martwicę kości szczęki. Zgodnie tym stanowiskiem, denosumab stanowi istotną alternatywę w zapobieganiu powikłaniom kostnym dla chorych, u których bisfosfoniany nie są zalecane ze względu na ograniczoną czynność nerek. Obecnie, przy braku możliwości stosowania bisfosfonianów, w zapobieganiu powikłaniom kostnym nie istnieje inny rodzaj profilaktyki, co czyni denosumab jedynym dostępnym lekiem dla populacji docelowej (tj. chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min).

Nie odnaleziono dla uwzględnionych w analizie punktów końcowych danych, na podstawie których możliwa byłaby ocena, jaką wielkość zmiany wyniku można uznać za istotną

---

klinicznie. Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Natomiast w opinii analityków, stosunkowo niskie wartości NNT dla liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem mogą wskazywać na dużą siłę interwencji.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie denosumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą oraz bezpieczną metodę dostępną obecnie w prewencji powikłań kostnych, u chorych z guzami litymi z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min.

---

---

## 11. Dyskusja

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności denosumabu w porównaniu z placebo. Na podstawie analizy wyników przeglądów systematycznych, danych cząstkowych dla porównania DEN vs ZOL wykorzystanych w porównaniu pośrednim DEN vs PLC oraz metaanalizy sieciowej *Ford 2013* wywnioskowano, że denosumab wykazuje skuteczność także w porównaniu z kwasem zoledronowym, tj. aktywną interwencją, co dodatkowo przemawia na jego korzyść. Profil bezpieczeństwa denosumabu należy uznać za korzystny, biorąc pod uwagę, że w przypadku większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotności statystycznej w porównaniu z placebo. Należy mieć jednak na uwadze ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz martwicy kości szczęki.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak czas do powstania pierwszego powikłania kostnego, współczynnik częstości występowania powikłań kostnych, liczbę chorych z powikłaniami kostnymi (m.in. wymagających naświetlenia) oraz są kluczowe w czasie wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa również oceniono na krytyczną. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi danych z badań przedstawiono w podrozdziale 8.9.1.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały porównaniu pośrednim na badaniach randomizowanych zwykle z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne w populacji chorych na różne rodzaje nowotworów. Wyniki z przeprowadzonego porównania pośredniego w znacznej mierze pokrywają się z wynikami metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym *Ford 2013*, na którym częściowo opierają się wnioski analizy klinicznej. Wskazuje to na wysoką wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego.

---

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego, jednak należy podkreślić, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, m.in. z PBER/PSUR oraz dokumentach odnalezionych na stronach FDA oraz URPLWMIPB, mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej.

Należy podkreślić, że dowody pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji ogólnej (chorzy bez zaburzeń funkcji nerek), jednak zgodnie z wieloma doniesieniami przedstawionymi w analizie klinicznej oraz w analizie problemu decyzyjnego, denosumab może być stosowany także u chorych z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, a także nie wymaga dostosowania dawki, jak w przypadku np. kwasu zoledronowego. Można zatem przyjąć, że skuteczność w obu populacjach jest porównywalna. Badana w analizie populacja może w związku z tym zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym. Opracowania te dotyczyły m.in. badań, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Zgodnie z ich wnioskami, denosumab jest skuteczny w porównaniu z aktywną interwencją, tj. kwasem zoledronowym. Bezpieczeństwo denosumabu względem kwasu zoledronowego można uznać za porównywalne. Wszystkie analizowane opracowania wtórne dotyczą porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, a przeszukiwanie baz zostało zamknięte pod koniec roku 2012, w związku z czym nie uwzględniały one wszystkich badań, które zostały włączone do analizy klinicznej.

Analiza została oparta na porównaniach bez rozróżnienia typu nowotworu, tj. inaczej niż to miało miejsce w analizie sieciowej *Ford 2013*, w której zestawiano wyniki jedynie dla takich samych rodzajów guzów, jednak bez rozróżnienia okresów obserwacji. W analizie *Ford 2013* założenie to wiązało się z faktem, że w ramach jednego typu nowotworu porównywano wyniki badań w dwóch, czasem skrajnie różnych, okresach obserwacji. Zgodnie z wnioskami autorów tej metaanalizy wiążą się z tym znaczne ograniczenia. Należałoby zatem przyjąć, że zestawienie wyników dla tych samych typów guzów litych powinno mieć miejsce jedynie w przypadku zbliżonych okresów obserwacji. Na podstawie dostępnych dowodów podejście to wiązałoby się z przedstawieniem wyników jedynie dla chorych na raka gruczołu

---

krokowego, którzy stanowią jedynie część populacji docelowej. W związku z tym w niniejszej analizie postanowiono zastosować dopuszczalną różnicę w okresach obserwacji wynoszącą 3 miesiące i zestawiać dodatkowo wyniki bez względu na rodzaj guza litego. Niniejsza analiza w związku z tym zawiera pewne ograniczenia, jednak należy uznać, że została oparta na najlepszych dostępnych dowodach, a wyniki zostały przedstawione w możliwie najszerszej perspektywie, przy możliwie najmniejszej liczbie ograniczeń.

Należy podkreślić, że denosumab to jedyna obecnie zalecana metoda zapobiegania powikłaniom kostnym wśród chorych z zaburzeniami funkcji nerek, u których obecnie nie stosuje się profilaktyki. Ze względu na fakt, że wśród chorych z przerzutami guzów litych do kości nie przeprowadzono badań porównujących denosumab z leczeniem objawowym, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, dla którego wspólną referencją było PLC. Jako że były to jedyne dostępne dowody, wiązały się one z licznymi ograniczeniami. Należy jednak uznać, że denosumab jest skuteczną metodą zapobiegania powikłaniom kostnym, na co wskazują także wyniki innych przeglądów systematycznych (skuteczność została wykazana w porównaniu z aktywną interwencją) oraz metaanalizy sieciowej z przeglądu *Ford 2013*, a profil jego bezpieczeństwa jest korzystny.

---

## 12. Załączniki

### 12.1 Zgodność analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 122.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Podrozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5 oraz Podrozdział 7.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Podrozdział 8.4, 8.9
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Podrozdział 8.3 oraz 8.8
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Podrozdziały 8.10 do 8.13
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Podrozdział 8.9
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Podrozdział 12.2



Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Podrozdział 8.4 i 8.5 i Załącznik 12.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Załącznik 12.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Załącznik 12.4
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Załącznik 12.4
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Załącznik 12.4
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Załącznik 12.4
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Podrozdział 8.9.1
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Załącznik 12.4
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Załącznik 12.4
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Podrozdziały 8.10 do 8.13 oraz Załącznik 12.5
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIPB, EMA, FDA	Tak, Podrozdział 8.14

Źródło: opracowanie własne

## 12.2 Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 123.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#1	(denosumab OR xgeva OR PROLIA OR amgiva OR "amg 162")	968	151	1952
#2	(cancer* OR neoplas* OR tumou* OR metastat* OR carcinom*)	2691170	88592	2165041
#3	("skelatal related events" OR "skelatal related event" OR "SRE" OR "SRs")	9668	456	8420
#4	#2 OR #3	2699271	88909	2171776
#5	#1 AND #4	505	84	882
#6	"systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*	321920	n/d	376853
#7	#5 AND #6	25	n/d	37

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL<sup>34</sup> (55), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 29 (Cochrane Reviews 5, Other Reviews 11, Methods Studies 0, Technology Assessments 7, Economic Evaluations 6);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 10.02.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 124.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#1	(denosumab OR xgeva OR PROLIA OR amgiva OR "amg 162")	968	151	1952
#2	(cancer* OR neoplas* OR tumou* OR metastat* OR carcinom*)	2691170	88592	2165041

<sup>34</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#3	("skelatal related events" OR "skelatal related event" OR "SRE" OR "SRs")	9668	456	8420
#4	#2 OR #3	2699271	88909	2171776
#5	#1 AND #4	505	84	882
#6	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10188784	n/d	10128856
#7	#5 AND #6	364	n/d	612

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (55), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 29 (Cochrane Reviews 5, Other Reviews 11, Methods Studies 0, Technology Assessments 7, Economic Evaluations 6);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 10.02.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

### Tabela 125.

#### Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #10 dodatkowo pt**
#1	(Aclasta OR "cgp 42446*" OR "cgp42446*" OR orazol OR reclast OR "zol 446" OR "zol446" OR zoledr* OR zolendr* OR zomera OR zometa OR "CGP-42'446" OR "CGP 42'446")	3151	535	5569
#2	(bisphosphonate* OR bisphosphonate* OR diphosphon*)	19996	1596	21518
#3	#1 OR #2	20365	1794	24015
#4	(placebo* OR vehicle OR PLC)	261584	155568	320252
#5	#3 AND #4	1157	697	1617
#6	(cancer* OR neoplas* OR tumou* OR metastat* OR carcinom*)	2692607	88594	2167563
#7	("skeletal related events" OR "skeletal related event" OR "SRE" OR "SRs")	10144	517	9144
#8	#6 OR #7	2700744	88914	2174378
#9	#5 AND #8	331	n/d	518
#10	(random* OR randomized OR randomised*)	875936	n/d	900513

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #10 dodatkowo pt**
#11	#9 AND #10	200	256	318

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (163), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 93 (Cochrane Reviews 62, Other Reviews 16, Methods Studies 0, Technology Assessments 1, Economic Evaluations 13, Cochrane Groups 1);

\*\*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 12.02.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

## 12.3 Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 126.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Xgeva OR denosumab	45
<b>II etap</b>		
EMA* (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&amp;mid=">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&amp;mid=</a>	Xgeva	9
	denosumab	6
FDA (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Xgeva OR denosumab	38
The U.S. National Institutes of Health <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Xgeva OR denosumab	79
Current Controlled Trials Register <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	Xgeva OR denosumab	3
URPLWMPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.URPLWMPB.gov.pl/">http://www.URPLWMPB.gov.pl/</a>	Xgeva	1
	denosumab	1

\*wyszukiwarka uniemożliwia wyszukiwanie z wykorzystaniem operatorów Boole'a, w związku z czym konieczne było ograniczenie słów kluczowych do jednego;

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.02.2014 r.

## 12.4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 12.4.1 Badania oceniające denosumab vs kwas zoledronowy

Badanie <i>Fizazi 2011</i> wraz z publikacją <i>EMA 2011</i> [102, 101]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, potrójnie zaślepienie</b></p> <p><b>Randomizacja:</b> tak;</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, schemat generowanej komputerowo randomizacji został przygotowany przez odrębny, niezależny zespół badawczy. Przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>) chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów: powikłania kostne w wywiadzie (obecność lub brak), stężenie swoistego antygenu sterczowego (&lt;10 lub ≥10 mg/ml) oraz leczenie chemioterapeutyczne raka gruczołu krokowego w czasie 6 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania (tak lub nie);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, potrójne. W badaniu zaślepieni byli chorzy, zespół badawczy i osoby analizujące wyniki. Nie byli zaślepieni członkowie zewnętrznego niezależnego Komitetu Monitorującego Dane, którzy dwa razy w roku oceniali dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności uzyskane w czasie badania;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, drogi podania DEN i ZOL różniły się między sobą, jednak obie grupy chorych otrzymywały leczenie w skojarzeniu z placebo, podawanym podskórnie lub dożylnie (zależnie od drogi podania stosowanej w danej grupie interwencji). Objętość stosowanego placebo odpowiadała objętości podawanego DEN lub ZOL;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> badanie przedwcześnie zakończyło 1468 (77,1%) z 1904 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie przyjmującej DEN: 723 (76,0%) z 951<sup>35</sup> chorych, 1 (0,1%) z powodu przeoczeń i niekompletnych czynności podjętych przez komisję ds. etyki badań naukowych, 294 (30,9%) z powodu zgonu, 147 (15,5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 117 (12,3%) z powodu progresji choroby, 56 (5,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 52 (5,5%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę oraz 56 (5,9%) z innych powodów<sup>36</sup>;</li> <li>⊗ w grupie przyjmującej ZOL: 745 (78,2%) z 953 chorych<sup>37</sup>, 2 (0,2%) z powodu przeoczeń i niekompletnych czynności podjętych przez komisję ds. etyki badań naukowych, 269 (28,2%) z powodu zgonu, 164 (17,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 113 (11,9%) z powodu progresji choroby, 43 (4,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 75 (7,9%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę oraz 79 (8,3%) chorych z innych powodów<sup>38</sup>;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT</b> (ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem): tak/nie; wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji IIT, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych, bez względu na to czy otrzymali oni lek badany, w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników łącznie dla 3</p>

<sup>35</sup> w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 943 chorych, ponieważ 7 (0,7%) chorych nie otrzymało żadnej dawki leku);

<sup>36</sup> odnosi się do różnych (nieokreślonych) przyczyn, utraty chorego z okresu obserwacji, niestosowania się do zaleceń, odchylenia od protokołu badania, niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz decyzji administracyjnych (wymienione przyczyny dotyczyły mniej niż 5% chorych);

<sup>37</sup> W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 945 chorych, ponieważ 6 (0,6%) chorych nie otrzymało żadnej dawki leku

<sup>38</sup> odnosi się do różnych (nieokreślonych) przyczyn, utraty chorego z okresu obserwacji, niestosowania się do zaleceń, odchylenia od protokołu badania, niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz decyzji administracyjnych (wymienione przyczyny dotyczyły mniej niż 5% chorych);

**Badanie Fizazi 2011 wraz z publikacją EMA 2011 [102, 101]**

chorych, którzy nie otrzymali dawki leku;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Amgen (Kalifornia, USA);

**Liczba ośrodków:** 342 (39 krajów z całego świata);

**Okres obserwacji:** 11,7 miesiąca (średnia z median): mediana okresu obserwacji w grupie DEN wynosiła 12,2 mies. (IQR 5,9-18,5), mediana okresu obserwacji w grupie ZOL wynosiła 11,2 mies. (IQR 5,6-17,4), maksymalnie 41 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej dla pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (po testowaniu symultanicznym z wykorzystaniem procedury Hochberga) wynosił  $\leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego), *superiority* dla drugorzędowego punktu końcowego (czas do wystąpienia kolejnych powikłań kostnych) oraz dla pierwszorzędowego punktu końcowego, o ile potwierdzono podejście *non-inferiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- ⊗ potwierdzony na podstawie wyniku badania histologicznego rak gruczołu krokowego;
- ⊗ co najmniej jeden przerzut do kości, potwierdzony badaniem radiograficznym;
- ⊗ udokumentowane niepowodzenie co najmniej jednej terapii hormonalnej, na co wskazuje podwyższone stężenie swoistego antygenu sterczowego – końcowe stężenie wynoszące 0,4  $\mu\text{g/l}$  lub wyżej w czasie 8 tygodni kwalifikacji do badania, w przypadku stężenia testosteronu po kastracji (1,72 nmol/l po kastracji chemicznej lub operacyjnej);
- ⊗ zachowane czynności narządów;
- ⊗ stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin 2,0-2,9 mmol/l;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0,1 lub 2.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ stosowanie obecnie lub w przeszłości bisfosfonianów w celu leczenia przerzutów do kości dożylnie lub doustnie (wcześniejsze przyjmowanie bisfosfonianów w celu leczenia osteoporozy było dozwolone, przy czym musiało być ono przerwane przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego);
- ⊗ planowana radioterapia kości lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości;
- ⊗ oczekiwana długość życia poniżej 6 miesięcy;
- ⊗ obecna lub występująca w przeszłości martwica kości szczęki lub zapalenie szpiku kostnego w obrębie kości szczęki;
- ⊗ planowany inwazyjny zabieg stomatologiczny w czasie trwania badania;
- ⊗ rozpoznany w czasie ostatnich 3 lat nowotwór złośliwy inny niż rak gruczołu krokowego;
- ⊗ klirens kreatyniny poniżej 0,5 ml/s (z uwagi na przeciwwskazanie do stosowania kwasu zoledronowego w tej grupie chorych).

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (DEN 120 mg)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych	950	951
Mężczyźni, n (%)	950 (100,0)	951 (100,0)
Wiek, mediana (I kwartył, III kwartył) [lata]	71,0 (64,0; 77,0)	71,0 (66,0; 77,0)
Wiek, n (%) [lata]	<65 r.ż.	253 (26,6)
	$\geq 65$ r.ż.	697 (73,4)
Rasa, n (%)*	Biała	829 (87,3)
	Czarna	38 (4,0)
	Latynoska	45 (4,7)
	Azjatycka	22 (2,3)

Badanie <i>Fizazi 2011</i> wraz z publikacją <i>EMA 2011</i> [102, 101]			
	Japończycy	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzeni Amerykanie/ mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
	Mieszkańcy Hawajów/ mieszkańcy wysp Pacyfiku	1 (0,1)	1 (0,1)
	Inna	15 (1,6)	22 (2,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%) <sup>*</sup>	0	418 (44,0)	426 (44,8)
	1	464 (48,8)	460 (48,4)
	2	68 (7,2)	65 (6,8)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)
	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)		232 (24,4)	231 (24,3)
Czas od rozpoznania raka gruczołu kroowego do randomizacji, mediana (I kwartyl, III kwartyl) [miesiące]		37,5 (18,1; 75,4)	41,2 (18,3; 82,0)
Czas od rozpoznania przerzutów do kości do randomizacji, mediana (I kwartyl, III kwartyl) [miesiące]		3,94 (1,22; 15,67)	5,19 (1,31; 16,10)
Czas od rozpoznania raka do rozpoznania przerzutów do kości, mediana (I kwartyl, III kwartyl) [mies.] <sup>*^</sup>		24,49 (2,00; 64,79)	24,48 (1,74; 71,56)
Przerzuty do kości, n (%) <sup>*^</sup>	≤2	632 (66,5)	623 (65,5)
	>2	318 (33,5)	328 (34,5)
Charakter zmian, n (%) <sup>*^</sup>	Osteolityczne	32 (3,4)	39 (4,1)
	Inne niż osteolityczne	918 (96,6)	912 (95,9)
	Osteoblastyczne	601 (63,3)	537 (56,5)
	Inne niż osteoblastyczne	349 (36,7)	414 (43,5)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%) <sup>*</sup>	Ogółem	161 (16,9)	181 (19,0)
	Wątroba	16 (1,7)	20 (2,1)
	Płuco	26 (2,7)	32 (3,4)
	Inne narządy	141 (14,8)	153 (16,1)
Niedawna <sup>39</sup> chemioterapia, n (%)		132 (13,9)	132 (13,9)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]		125 (16)	126 (16)

<sup>39</sup> w czasie 6 tygodni przed kwalifikacją do badania;



Badanie <i>Fizazi 2011</i> wraz z publikacją <i>EMA 2011</i> [102, 101]			
Klirens kreatyniny na poziomie $\geq 1,5$ , n (%) [ml/s]		331 (34,8)	333 (35,0)
Stężenie swoistego antygeny sterczowego, mediana (I kwartyl, III kwartyl) [ $\mu$ g/l]		58,5 (18,2; 225,6)	60,0 (19,8; 202,2)
Stężenie swoistego antygeny sterczowego, n (%) [ $\mu$ g/l]	<10	145 (15,3)	145 (15,2)
	$\geq 10$	805 (84,7)	806 (84,8)
Wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania, n (%)	2-6	175 (18,4)	180 (18,9)
	7	273 (28,7)	280 (29,4)
	8-10	394 (41,5)	408 (42,9)
	Brak danych	108 (11,4)	83 (8,7)
Markery obrotu kostnego	Stężenie kostnej frakcji fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [ $\mu$ g/l]	34,3 (17,5; 90,0)	31,8 (17,2; 82,2)
	Stężenie N-telopeptydu w moczu, mediana (zakres) [nmol/mmol]	53,9 (28,4; 111,9)	49,7 (27,4; 112,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> denosumab (120 mg) podawany podskórnym co 4 tygodnie, aż do daty zakończenia zbierania danych do analizy pierwszorzędnym punktów końcowym (data odcięcia).</p> <p>W celu zachowania zaślepienia badania, chorzy dodatkowo otrzymywali placebo w postaci podawanej przez co najmniej 15 minut dożylnym iniekcji w objętości równej objętości kwasu zoledronowego podawanego w grupie kontrolnej.</p> <p>Dostosowanie dawki nie było wymagane w przypadku leczenia podskórnym (denosumab lub placebo w grupie kontrolnej).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> kwas zoledronowy (4 mg) podawany dożylnym przez co najmniej 15 minut co 4 tygodnie, aż do daty zakończenia zbierania danych do analizy pierwszorzędnym punktów końcowym (data odcięcia).</p> <p>W przypadku chorych z początkowym klirensem kreatyniny wynoszącym <math>\leq 1,0</math> ml/s dawka kwasu zoledronowego została odpowiednio dostosowana na początku trwania badania przy zastosowaniu wzoru <i>Cockcrofta-Gaulta</i>. Leczenie dożylnym wstrzymano w przypadku chorych, u których doszło do pogorszenia czynności nerek do czasu przywrócenia 10% początkowego stężenia kreatyniny.</p> <p>W celu zachowania zaślepienia badania, chorzy dodatkowo otrzymywali placebo podawane podskórnym w objętości równej objętości denosumabu podawanego w grupie badanej.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w obu grupach zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce <math>\geq 500</math> mg) oraz witaminą D (w dawce <math>\geq 400</math> j.m.)</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;</li> <li>⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.</li> </ul>			

\* dane opracowane na podstawie publikacji *Fizazi 2011* (publikacja *EMA 2011*);

^ na podstawie odczytu badania kostnego;

Źródło: opracowanie własne

**Badanie Henry 2011 wraz z publikacjami Henry 2014, Vadhan-Raj 2012 oraz EMA 2011 [104, 103, 107, 101]**

#### METODYKA

#### **Badanie randomizowane, potrójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

**Opis metody randomizacji:** tak, za pomocą systemu IVR chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1. Schemat generowanej komputerowo randomizacji został przygotowany przez odrębny, niezależny zespół badawczy. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów: rodzaj nowotworu (niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak mnogim lub inne guzy lite)<sup>40</sup>, obecności powikłań kostnych w wywiadzie (tak lub nie), przeprowadzenia ogólnoustrojowej terapii antynowotworowej (tak lub nie) i pochodzenia geograficznego\*. Liczba włączonych do badania chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca została ograniczona do 60% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu\*. Liczba włączonych do badania chorych ze szpiczakiem mnogim została ograniczona do 10% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu\*;

**Zaślepienie:** tak, potrójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, zespół badawczy, chorzy oraz personel medyczny nie byli świadomi stosowanej formy terapii\*. Powikłania kostne takie jak złamania patologiczne oraz ucisk rdzenia kręgowego zostały zidentyfikowane w sposób zaślepiony przez co najmniej dwóch radiologów w czasie obrazowania przeprowadzonego na podstawie badań kośćca wykonywanych co 12 tygodni lub w czasie nieplanowanych ocen radiograficznych wykonywanych w celu oceny powikłań kostnych w trakcie rutynowej kontroli. W celu zaślepienia rodzaju podawanego leku chorzy przypisani do grupy DEN otrzymywali denosumab 120 mg w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo w postaci iniekcji dożylniej, natomiast chorzy przypisani do grupy ZOL otrzymywali kwas zoledronowy 4 mg w postaci iniekcji dożylniej oraz placebo w postaci iniekcji podskórnej;

#### **Opis utraty chorych z badania:**

##### Badanie Henry 2011

W czasie całego badania łącznie utracono 1418 (79,8%) z 1776 zrandomizowanych do badania chorych, w tym w grupie DEN 706 (79,7%) z 886 chorych, w grupie ZOL 712 (80,0%) z 890 chorych.

W grupie DEN utracono 310 (35,0%) chorych z powodu zgonu, 126 (14,2%) z powodu progresji choroby, 124 (14,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 36 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 22 (2,5%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę, 22 (2,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 17 (1,9%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 2 (0,2%) z powodu odchylenia od protokołu badania, 2 (0,2%) z powodu decyzji administracyjnych, 1 (0,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz 44 (5,0%) z innych powodów;

W grupie ZOL utracono 316 (35,5%) chorych z powodu zgonu, 104 (11,7%) z powodu progresji choroby, 143 (16,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 48 (5,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 31 (3,5%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę, 16 (1,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 15 (1,7%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 (0,1%) z powodu decyzji administracyjnych, 2 (0,2%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz 36 (4,0%) z innych powodów;

##### Badanie Henry 2011 (publikacja Henry 2014)

W czasie całego badania łącznie utracono 1325 (83,0%) z 1597 zrandomizowanych do badania chorych, w tym w grupie DEN 658 (82,3%) z 800 chorych<sup>41</sup>, w grupie ZOL 667 (83,7%) z 797 chorych<sup>42</sup>.

W grupie DEN utracono 292 (36,5%) chorych z powodu zgonu, 112 (14,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 120 (15,0%) z powodu progresji choroby, 34 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (2,4%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę, 22 (2,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 17 (2,1%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 (0,1%) z powodu odchylenia od protokołu badania, 1 (0,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz 2 (0,3%) z powodu decyzji administracyjnych, 38 (4,8%) z innych powodów;

W grupie ZOL utracono 308 (38,6%) chorych z powodu zgonu, 127 (15,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 103 (12,9%) z powodu progresji choroby, 41 (5,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 25 (3,1%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie na własną prośbę, 15 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 13 (1,6%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 (0,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania oraz 1 (0,1%) z powodu decyzji administracyjnych, 33 (4,1%) z innych powodów;

<sup>40</sup> stratyfikacja ze względu na rozpoznanie szpiczaka dotyczyła jedynie badania Henry 2011

<sup>41</sup> w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 792 chorych

<sup>42</sup> w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 786 chorych

**Badanie Henry 2011 wraz z publikacjami Henry 2014, Vadhan-Raj 2012 oraz EMA 2011 [104, 103, 107, 101]**

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak/nie, wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych, bez względu na to czy otrzymali oni lek badany, natomiast analizie bezpieczeństwa poddano wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku\*;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Amgen Inc. (Kalifornia, USA);

**Liczba ośrodków:** 321 (z całego świata);

**Okres obserwacji:**

Badanie Henry 2011: mediana 7 mies. (IQR 3; 14), maksymalnie 34 mies.<sup>43</sup>;

Publikacja Henry 2014: 6,6 mies. (średnia z median): mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 6,7 (IQR 3,2; 13,0) mies. dla DEN oraz 6,4 (IQR 3,1; 12,9) mies. dla ZOL, maksymalnie 34 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej p<0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* (dla pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego) oraz *superiority* (dla drugorzędowych punktów, o ile uprzednio wykazano dla nich podejście *non-inferiority*)

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek ≥18r.ż.;
- ⊗ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak mnogi<sup>44</sup> (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego);
- ⊗ potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym) obecność co najmniej jednego przerzutu do kości (osteolitycznego lub osteoblastycznego)\* lub zaawansowanie choroby obejmujące kości\*\*;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0, 1 lub 2;
- ⊗ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min
- ⊗ zachowane czynności narządów\* \*\*;
- ⊗ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy\* \*\*.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ klirens kreatyniny < 30 ml/min\*\*;
- ⊗ wcześniejsze lub obecne dożylne stosowanie bisfosfonianów;
- ⊗ wcześniejsze lub obecne doustne stosowanie bisfosfonianów w celu leczenia choroby kości związanej z nowotworem\*;
- ⊗ planowana radioterapia lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości;
- ⊗ stosowanie denosumabu w wywiadzie\*;
- ⊗ martwica lub zapalenie szpiku kości szczęki w wywiadzie\*;
- ⊗ planowany zabieg w obrębie jamy ustnej\*;
- ⊗ niewygojona rana po zabiegu w obrębie jamy ustnej\* \*\*;
- ⊗ zaplanowany inwazyjny zabieg stomatologiczny\* \*\*.

**Dane demograficzne – badanie Henry 2011**

Parametr	Grupa badana (DEN 120 mg)	Grupa kontrolna (4 mg ZOL)
Liczba chorych	886	890
Mężczyźni, n (%)	588 (66,4)	552 (62,0)
Wiek, mediana (I kwartyl, III kwartyl) *** [lata]	60 (52,0; 67,0)	61 (53,0; 69,0)
Wiek ≥ 65 r.ż., n (%) [lata]	299 (33,7)	336 (37,8)

<sup>43</sup> taki sam okres obserwacji założono w publikacji Vadhan-Raj 2012

<sup>44</sup> w publikacji Henry 2014 szpiczak mnogi stanowił kryterium wykluczenia

Badanie Henry 2011 wraz z publikacjami Henry 2014, Vadhan-Raj 2012 oraz EMA 2011 [104, 103, 107, 101]			
Rasa, n (%)***	Biała	770 (86,9)	770 (86,5)
	Czarna	20 (2,3)	29 (3,3)
	Latynoska	49 (5,5)	36 (4,0)
	Azjatycka	36 (4,1)	44 (4,9)
	Japończycy	3 (0,3)	1 (0,1)
	Rdzenni Amerykanie/ mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	2 (0,2)
	Mieszkańcy Hawajów/ mieszkańcy wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna	8 (0,9)	8 (0,9)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	240 (27,1)	236 (26,5)
	1	508 (57,3)	492 (55,3)
	2	136 (15,3)	157 (17,6)
	Brak danych	2 (0,2)	5 (0,6)
Pierwotna lokalizacja nowotworu, n (%)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	350 (39,5)	352 (39,6)
	Szpiczak mnogi	87 (9,8)	93 (10,4)
	Inny	449 (50,7)	455 (51,1)
Przerzuty do kości, n (%)*** ^^	≤2	749 (84,5)	746 (83,8)
	>2	137 (15,5)	144 (16,2)
Charakter zmian, n (%)*** ^^	Osteolityczne	196 (22,1)	212 (23,8)
	Inne niż osteolityczne	690 (77,9)	678 (76,2)
	Osteoblastyczne	151 (17,0)	130 (14,6)
	Inne niż osteoblastyczne	735 (83,0)	760 (85,4)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)^^		440 (49,7)	446 (50,1)
Czas od rozpoznania pierwszego przerzutu raka do kości do randomizacji, mediana (zakres) [mies.]		2 (0; 152)	2 (0; 130)
Czas od rozpoznania raka do rozpoznania przerzutów do kości, mediana (I kwartył, III kwartył) [mies.]***		2,07 (-0,03; 15,03)	2,86 (0,03; 14,52)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Ogółem	845 (95,4)	855 (96,1)
	Ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe	767 (86,6)	770 (86,5)
	Radioterapia	324 (36,6)	353 (39,7)
	Operacja	409 (46,2)	406 (45,6)
	Inne	15 (1,7)	20 (2,2)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)	Ogółem	474 (53,5)	448 (50,3)
	Wątroba	171 (19,3)	167 (18,8)
	Płuco	239 (27,0)	162 (18,2)

Badanie <i>Henry 2011</i> wraz z publikacjami <i>Henry 2014</i> , <i>Vadhan-Raj 2012</i> oraz <i>EMA 2011</i> [104, 103, 107, 101]			
Inne narządy		319 (36,0)	340 (38,2)
Dane demograficzne – publikacja <i>Henry 2014</i>			
Parametr		Grupa badana (DEN 120 mg)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych		800	797
Mężczyźni, n (%)		531 (66,4)	498 (62,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		59 (18; 89)	61 (22; 87)
Rasa, n (%)	Biała	702 (87,8)	697 (87,5)
	Czarna	17 (2,1)	22 (2,8)
	Azjatycka/Japończycy	32 (4,0)	40 (5,0)
	Latynoska	43 (5,4)	31 (3,9)
	Inna	6 (0,8)	7 (0,9)
Stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1, n (%)		678 (84,8)	654 (82,1)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)	Ogółem	471 (58,9)	446 (56,0)
	Wątroba	170 (21,3)	166 (20,8)
	Płuca	237 (29,6)	162 (20,3)
	Inne	317 (39,6)	338 (42,4)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)		379 (47,4)	381 (47,8)
Czas od rozpoznania pierwszego przerzutu raka do kości do randomizacji, mediana (I kwartyl, III kwartyl) [mies.]		1,8 (0,9; 3,8)	1,8 (0,9; 3,9)
Rodzaj nowotworu, n (%)	Rak płuc niedrobnokomórkowy	350 (43,8)	352 (44,2)
	Inny	448 (56,0)	445 (55,8)
Nasilenie najgorszego bólu w ocenie chorego w skali BPI, mediana (zakres)		5,0 (3,0; 7,0)	5,0 (3,0; 8,0)
Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI, n (%)	Brak bólu (0)	74 (9,3)	72 (9,0)
	Ból o łagodnym nasileniu (1-4)	249 (31,1)	201 (25,2)
	Ból o umiarkowanym nasileniu (5-6)	180 (22,5)	194 (24,3)
	Ból o ciężkim nasileniu (7-10)	247 (30,9)	278 (34,9)
	Brak danych	50 (6,3)	52 (6,5)
Dane demograficzne publikacja <i>Vadhan-Raj 2012</i>			
Parametr		Grupa badana (DEN 120 mg)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych		886	890

Badanie Henry 2011 wraz z publikacjami Henry 2014, Vadhan-Raj 2012 oraz EMA 2011 [104, 103, 107, 101]			
Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI, n (%)	Brak bólu (0)	86 (9,7)	85 (9,6)
	Ból o łagodnym nasileniu (1-4)	275 (31,0)	232 (26,1)
	Ból o umiarkowanym nasileniu (5-6)	193 (21,8)	205 (23,0)
	Ból o ciężkim nasileniu (7-10)	271 (30,6)	308 (34,6)
Wynik HRQoL, średnia (SD)^	Wynik w skali FACT-G ogółem	68,2 (16,1)	68,9 (15,8)
	Wynik w podskali stanu fizycznego	16,6 (6,3)	16,9 (5,9)
	Wynik w podskali funkcjonowania w życiu codziennym	14,4 (6,0)	14,3 (5,9)
Stosowanie środków przeciwbólowych, n (%)		583 (65,8)	570 (64,0)
Współczynnik użycia środków przeciwbólowych, mediana (zakres)		2 (0,7)	2 (0,7)
Współczynnik użycia środków przeciwbólowych, n (%)	0	303 (34,2)	320 (36,0)
	1	122 (13,8)	114 (12,8)
	2	134 (15,1)	125 (14,0)
	3	158 (17,8)	154 (17,3)
	4	52 (5,9)	65 (7,3)
	5	44 (5,0)	48 (5,4)
	6	42 (4,7)	36 (4,0)
	7	31 (3,5)	28 (3,1)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana: denosumab</b> w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.</p> <p><b>Interwencja badana: kwas zoledronowy</b> w dawce 4,0 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.</p> <p>Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PLC) było zależne od tego czy wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≤60 ml/min (przy zastosowaniu wzoru <i>Cockcrofta-Gaulta</i>). Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce produktu leczniczego Zometa® podanie dożylnie było wstrzymane gdy u chorego doszło do wzrostu poziomu kreatyniny. Ponowne rozpoczęcie podawania iniekcji dożylnych następowało, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wróciło przynajmniej do 10% wartości wyjściowych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> U wszystkich chorych zalecano suplementację wapniem (w dawce 500 mg) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m.) przez cały okres badania. Dopuszczalne było stosowanie leczenia przeciwnowotworowego oraz innego leczenia towarzyszącego.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <p>⊕ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;</p>			

**Badanie Henry 2011 wraz z publikacjami Henry 2014, Vadhan-Raj 2012 oraz EMA 2011 [104, 103, 107, 101]**

- ⊕ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊕ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.

\*na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Henry 2014*;

\*\*na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Vadhan-Raj 2012*;

\*\*\*na podstawie danych przedstawionych w *EMA 2011*;

^zakres dla FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General instrument* – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej) ogółem wynosi 0-108, zakres dla podskali FACT-G wynosi 0-28;

^^na podstawie randomizacji

^^^ na podstawie odczytu badania kostnego;

Źródło: opracowanie własne

**Badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacjami *Martin 2012* i *EMA 2011* [106, 105, 101]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, międzynarodowe**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją względem występowania wcześniejszych powikłań kostnych, wcześniejszego doustnego otrzymywania bisfosfonianów, obecnego otrzymywania chemioterapii oraz względem pochodzenia geograficznego (Japonia vs. inny region). Według badania *Martin 2012* przeprowadzono randomizację za pomocą systemu IVR, przy użyciu permutacji 4-blokowej; kod randomizacji generowano komputerowo;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, jednak w publikacji *Martin 2012* opis zawierał informację, że osoba biorąca udział w przydzielaniu chorych do grup nie miała dostępu do danych badanych, natomiast chorzy, opiekunowie, badacze oraz pracownicy nie byli świadomi przypisanego leczenia, aż do momentu zakończenia pierwotnej analizy. W celu monitorowania bezpieczeństwa chorego i skuteczności leku, dwukrotnie w ciągu roku zbierała się niezależna komisja monitorująca, która była świadoma przypisanego leczenia chorym. W badaniu *Stopeck 2010* zaślepienie chorych polegało na tym, że chorzy otrzymujący denosumab podskórnie, jednocześnie otrzymywali placebo dożylnie, natomiast chorzy otrzymujący dożylnie kwas zoledronowy jednocześnie otrzymywali placebo podskórnie;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie całego badania łącznie utracono 1117 (55%) chorych, w tym w grupie ZOL 4 mg – 559 (55%) chorych, a w grupie DEN 120 mg utracono 558 (54%) chorych. Przyczynami utracenia chorego w grupie ZOL były zgon (17%), rozwój choroby (12%), cofnięcie zgody na udział w badaniu (11%), odmowa udziału w badaniu na żądanie chorego (6%), wystąpienie zdarzeń niepożądanych (4%), inne przyczyny (2%), decyzje administracyjne (1%), wystąpienie niezgodności (<1%), zaprzestanie obserwacji (<1%), oraz nie kwalifikowalność (<1%). Z grupy DEN utracono chorych z powodu: zgonów (17%), rozwój choroby (12%), cofnięcia zgody na udział w badaniu (12%), odmowy udziału w badaniu na żądanie chorego (6%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (3%), z powodu innych przyczyn (2%), decyzji administracyjnych (1%), wystąpienia niezgodności (<1%), zaprzestania obserwacji (<1%), odstąpienia od protokołu (<1%) oraz z powodu nie kwalifikowalności (<1%);

**Skala Jadad:** 4/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, na podstawie informacji zawartych w badaniu *Martin 2012* populacja poddana analizie skuteczności definiowana jako wszyscy chorzy poddani randomizacji, natomiast populacja poddana analizie bezpieczeństwa jako chorzy randomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;

**Klasyfikacja AOTM:**IIA;

**Sponsor:** Amgen oraz Daiichi Sankyo;

**Liczba ośrodków:** 332 (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Japonia, Australia, Indie, Południowa Afryka);

**Okres obserwacji:** około 34 mies. (mediana czasu uczestniczenia w badaniu 17 mies.);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* (dla głównego punktu końcowego określonego jako czas do wystąpienia pierwszego SRE) oraz *superiority* (dla pozostałych wyników).

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- ⊗ histologiczne lub cytologiczne potwierdzone gruczolakorak piersi;
- ⊗ aktualna lub wcześniejsza ocena radiologiczna (zdjęcie rentgenowskie, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) świadcząca o obecności przynajmniej 1 przerzutu raka do kości;
- ⊗ odpowiednia czynność narządów (w tym stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin  $\geq 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) i  $\leq 11,5$  mg/dl (2,9 mmol/l));
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG  $\leq 2$ .

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min;
- ⊗ wcześniejsze dożylne stosowanie bisfosfonianów;
- ⊗ obecne lub wcześniejsze doustne stosowanie bisfosfonianów w celu leczenia przerzutów do kości;
- ⊗ niezagojone rany po zabiegach w jamie ustnej;
- ⊗ nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed randomizacją.



Badanie <i>Stopeck 2010</i> wraz z publikacjami <i>Martin 2012</i> i <i>EMA 2011</i> [106, 105, 101]			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (DEN 120 mg)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)	
Liczba chorych	1026	1020	
Mężczyźni, n (%)	8 (0,8)	9 (0,9)	
Mediana wieku mediana (I kwartył, III kwartył) [lata]	57,0 (49,0; 65,0)	56,0 (49,0; 65,0)	
Wiek $\geq 65$ r.ż.	275 (26,8)	266 (26,1)	
Rasa, n (%)***	Biała	822 (80,1)	813 (79,7)
	Czarna	26 (2,5)	25 (2,5)
	Latynoska	59 (5,8)	59 (5,8)
	Azjatycka	32 (3,1)	37 (3,6)
	Japończycy	70 (6,8)	69 (6,8)
	Rdzenni Amerykanie/ mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)
	Mieszkańcy Hawajów/ mieszkańcy wysp Pacyfiku	1 (0,1)	1 (0,1)
	Inna	16 (1,6)	16 (1,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)***	0	504 (49,1)	488 (47,8)
	1	451 (44,0)	444 (43,5)
	2	68 (6,6)	82 (8,0)
	3	1 (0,1)	2 (0,2)
	Brak danych	2 (0,2)	4 (0,4)
Przerzuty do kości, n (%)*** ^	$\leq 2$	784 (76,4)	780 (76,5)
	$> 2$	242 (23,6)	240 (23,5)
Chorzy z wcześniejszymi SRE, n (%)		378 (36,8)	373 (36,6)
Czas od rozpoznania raka do rozpoznania przerzutów do kości, mediana (I kwartył, III kwartył) [mies.]***		32,8 (7,0; 78,7)	35,4 (8,6; 75,5)
Czas od rozpoznania przerzutów do kości do momentu randomizacji, mediana (I kwartył, III kwartył) [mies.]		2,1 (1,0; 5,1)	2,0 (1,1; 4,9)
Charakter zmian, n (%)*** ^	Osteolityczne	152 (14,8)	139 (13,6)
	Inne niż osteolityczne	874 (85,2)	881 (86,4)
	Osteoblastyczne	281 (27,4)	285 (27,9)
	Inne niż osteoblastyczne	745 (72,6)	735 (72,1)
Przerzuty do	Ogółem	552 (53,8)	525 (51,5)

Badanie <i>Stopeck 2010</i> wraz z publikacjami <i>Martin 2012</i> i <i>EMA 2011</i> [106, 105, 101]				
narządów wewnętrznych, n (%)***	Wątroba		211 (20,6)	182 (17,8)
	Płuco		216 (21,1)	210 (20,6)
	Inne narządy		369 (36,0)	369 (36,2)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Chemioterapia		831 (81,0)	825 (80,9)
	Niedawna chemioterapia <sup>±*</sup>		410 (40,0)	408 (40,0)
	Terapia hormonalna	Ogółem	755 (73,6)	728 (71,4)
		Inhibitory aromatazy	527 (51,4)	504 (49,4)
Bisfosfoniany doustnie*		42 (4,1)	38 (3,7)	
Status receptora (ER/PR), n (%)	Dodatni		740 (72,1)	726 (71,2)
	Nieznany		121 (11,8)	129 (12,6)
Status receptora HER2, n (%)	Dodatni		183 (17,8)	194 (19,0)
	Nieznany		321 (31,3)	350 (34,3)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)	Ogółem		552 (53,8)	525 (51,5)
	Wątroba		211 (20,6)	182 (17,8)
	Płuca		216 (21,1)	210 (20,6)
	Inne		369 (36,0)	369 (36,2)
Wcześniejsze naświetlanie kości, n (%)**			258 (25,1)	280 (27,5)
Średnie nasilenie bólu w skali BPI-SF, n (%)**	Brak lub ból o łagodnym nasileniu		542 (52,8)	500 (49,0)
	Ból o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu		433 (42,2)	451 (44,2)
Wynik w skali FACT-G ogółem, mediana (zakres)**			74 (61; 85)	74 (61, 85)
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Interwencja badana: denosumab</b> 120 mg w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo w postaci iniekcji dożylniej co 4 tygodnie.</p> <p><b>Interwencja badana: kwas zoledronowy</b> 4,0 mg w postaci iniekcji dożylniej (trwającej nie mniej niż 15 minut) oraz placebo w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.</p> <p>Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PLC) było zależne od wyjściowego klirensu kreatyniny ≤60 ml/min określającego stan czynnościowy nerek w trakcie badania (ponowne rozpoczęcie podawania ZOL następowało, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wróciło przynajmniej do 10% wartości wyjściowych).</p> <p>Dostosowanie dawki nie było wymagane w przypadku DEN.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Wszystkim chorym zalecano suplementację wapniem (≥ 500 mg) i witaminą D (≥ 400 U). W trakcie trwania badania dozwolone było stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych (np. chemioterapii, terapii hormonalnej) z wyłączeniem bisfosfonianów podawanych dożylnie oraz doustnie, a także niezatwierdzonych środków i metod leczenia.</p>				

**Badanie *Stopeck 2010* wraz z publikacjami *Martin 2012* i *EMA 2011* [106, 105, 101]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊗ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.

± chemioterapia podawana w czasie 6 tygodni przed randomizacją

\* oparte na randomizacji

\*\* dane na podstawie publikacji *Martin 2012*;

\*\*\*dane na podstawie *EMA 2011*

## 12.4.2 Badania oceniające placebo vs kwas zoledronowy

Badanie <i>Zaghloul 2010</i> [113]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, zaślepienie</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak (nie podano informacji o zaślepieniu, ale ze względu na fakt, że w grupie kontrolnej podawano PLC, założono, że zastosowano co najmniej pojedyncze zaślepienie);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie całego badania łącznie utracono 1 (2,5%) chorego z 40 chorych z okresu obserwacji z grupy ZOL (5%). W grupie DEN 8 (40%) chorych nie rozpoczęło leczenia, a w grupie (10%);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy, w tym okres leczenia wynosił 6 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>⊗ zajęcie kości spowodowane rakiem pęcherza (potwierdzone za pomocą badania radiologicznego, scyntygrafii izotopowej, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego);</li> <li>⊗ zachowana czynność nerek oraz wątroby (oznaczona jako nie większe niż 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy);</li> <li>⊗ stężenie wapnia w surowicy <math>\geq 7,0</math> mg/dl (1,75 mmol/l);</li> <li>⊗ stan sprawności wg Karnofsky'ego <math>\geq 60</math>;</li> <li>⊗ przewidywana długość życia <math>&gt; 6</math> miesięcy;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>⊗ przerzuty raka do narządów miękkich (np. do wątroby lub płuc).</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Dane demograficzne	Grupa badana (PLC)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych	20	20
Mężczyźni, n (%)	16 (80,0)	15 (75,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55 (41-66)	53 (42-70)
Rodzaj nowotworu, n (%)	Płaskonabłonkowy	7 (35,0)
	Prześciowokomórkowy	12 (60,0)
	Gruczolakorak	1 (5,0)
Wcześniejsze zabiegi,	Cystektomia radykalna	15 (75,0)
		17 (85,0)

Badanie Zaghloul 2010 [113]			
n (%)	Biopsja	5 (25,0)	3 (15,0)
Wznowa miejscowa choroby, n (%)		1 (5,0)	2 (10,0)
Czas od powstania przerzutów [mies.]	W chwili kwalifikacji do badania	3 (15,0)	4 (20,0)
	1-6	11 (55,0)	12 (60,0)
	≥7	6 (30,0)	4 (20,0)
Przerzuty, n (%)	1	7 (35,0)	5 (25,0)
	2	2 (10,0)	2 (10,0)
	3	5 (25,0)	4 (20,0)
	≥4	6 (30,0)	9 (45,0)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Miednica	13 (65,0)	16 (80,0)
	Kręgosłup	12 (60,0)	10 (50,0)
	Kość udowa	5 (25,0)	5 (25,0)
	Kość ramienna	6 (30,0)	4 (20,0)
	Żebra	4 (20,0)	6 (30,0)
	Czaszka	3 (15,0)	5 (25,0)
	Inne	5 (25,0)	3 (15,0)
Schemat radioterapii, n (%)	2 dawki	12 (60,0)	14 (70,0)
	5 dawek	8 (40,0)	6 (30,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badania byli poddani naświetlaniu zajętej kości przy użyciu: 2 frakcji 650 cGy w ciągu 24. godzin lub 5 frakcji 400 cGy w ciągu 4 dni (łącznie 2000 cGy) w zależności od ilości promieniowania oraz bliskości kluczowych narządów.</p> <p>Chorzy po tygodniu od otrzymanej radioterapii zostali przydzieleni do grup.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> ZOL 4,0 mg przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylniej co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylniej co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.</li> </ul>			

Badanie Kohno 2005 [108]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, zastosowano metodę dynamiczną randomizacji z oceną stopnia wyważoną zmiennych (zmodyfikowana minimalizacja z metodą <i>biased-coin</i>). Stratyfikacja była prowadzona na podstawie wieku chorego (<math>&lt; 50</math> lat lub <math>\geq 50</math> lat), w zależności od stosowania chemioterapii (chorzy nieleczeni, chorzy pierwotnie leczeni chemioterapią, chorzy wtórnie leczeni chemioterapią), od przyjmowania terapii hormonalnej (chorzy nieleczeni, chorzy stosujący octan medroksyprogesteronu (MPA), chorzy stosujący inne środki hormonalne niż MPA), od występowania przerzutów do innych tkanek niż kości, od stanu sprawności (0-1 lub <math>\geq 2</math>) oraz od ośrodka badawczego;.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak;</p> <p>Komisja oceny radiologicznej prowadząca badania radiologiczne, w tym ocenę złamań kręgow nie była świadoma rodzaju podawanego leczenia.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w czasie całego badania łącznie utracono 79 (34,8%) chorych, w tym w grupie ZOL 4 mg – 38 (33,3%) chorych, natomiast w grupie placebo – 41 (36,3%) chorych. Nie podano powodu utraty chorych z badania;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 51 (Japonia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 20</math> r.ż.;</li> <li>⊗ co najmniej 1 przerzut osteolityczny do kości spowodowany rakiem piersi w IV stopniu zaawansowania (potwierdzony za pomocą diagnostyki obrazowej z użyciem promieniowania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej);</li> <li>⊗ jeden przerzut osteolityczny do kości w przypadku chorych niepoddanych radioterapii w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>⊗ stan sprawności określony przez ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) <math>\leq 2</math>, a także w wyjątkowych przypadkach równym 3 ze względu na ograniczoną aktywność spowodowaną zmianami kostnymi, u chorych leczonych ambulatoryjnie;</li> <li>⊗ stężenie wapnia w surowicy <math>\geq 8,0 \text{ mg/dl}</math> i <math>\leq 11,5 \text{ mg/dl}</math>;</li> <li>⊗ stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2 \text{ mg/dl}</math> (<math>177 \text{ } \mu\text{mol/l}</math>);</li> <li>⊗ stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 1,5 \text{ mg/dl}</math> (<math>26 \text{ } \mu\text{mol/l}</math>).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zastosowanie terapii bisfosfonianami w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>⊗ zastosowanie kalcytoniny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>⊗ objawy kliniczne przerzutów raka do mózgu.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Dane demograficzne	Grupa badana (PLC)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych	113	114
Wiek, średnia [lata]	53,5	54,3

Badanie Kohno 2005 [108]			
Masa ciała, średnia [kg]		55,6	53,8
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	74 (65,5)	76 (66,7)
	1	27 (23,9)	25 (21,9)
	2	6 (5,3)	8 (7,0)
	3	6 (5,3)	5 (4,4)
Chorzy z wcześniejszymi SRE (bez uwzględnienia HCM), n (%)	Tak	47 (41,6)	39 (34,2)
	Nie	66 (58,4)	75 (65,8)
Chorzy z wcześniejszymi złamaniami patologicznymi, n (%)	Tak	33 (29,2)	28 (24,6)
	Nie	80 (70,8)	86 (75,4)
Czas od rozpoznania choroby do momentu rozpoczęcia badania, mediana [mies.]		44,0	41,3
Czas od rozpoznania przerzutów do kości do momentu rozpoczęcia badania, mediana [mies.]		3,9	3,9
Chorzy z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy, n (%)		108 (95,6)	109 (95,6)
Nasilenie bólu w skali BPI na początku badania, średnia		2,7	2,6
Współczynnik użycia środków przeciwbólowych na początku badania, średnia		0,9	0,9
Wcześniejsze terapie, n (%)	Chemioterapia	38 (33,6)	30 (26,3)
	Terapia hormonalna	41 (36,3)	29 (25,4)
	Terapia hormonalna skojarzona z chemioterapią	26 (23,0)	43 (37,7)
	Brak terapii	8 (7,1)	12 (10,5)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> PLC w postaci iniekcji dożylnej trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> kwas zoledronowy w postaci iniekcji dożylnnej trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy w badaniu nie otrzymywali suplementacji wapniem i witaminą D w przeciwieństwie do analogicznych międzynarodowych badań.</p>			

**Badanie Kohno 2005 [108]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊗ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.

\*miesiąc określono jako 28 dni



**Badanie Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) [110, 109]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe\***

(w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej ZOL w dawce 4 mg i grupy przyjmującej PLC);

**Opis metody randomizacji:** nie, jedynie w badaniu podano jedynie informację, że stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie typu nowotworu (rak płuc niedrobnokomórkowy lub inne guzy lite);

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** nie, jednak w publikacji *Lipton 2003* podano informację, mówiącą że liczba powikłań kostnych oraz progresja zmian w obrębie kości oceniane były przez głównego radiologa, który nie był świadomy stosowanego u chorego leczenia oraz przebiegu jego choroby;

**Opis utraty chorych z badania:**

badanie przedwcześnie zakończyło 370 (73,0%) z 507 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie przyjmującej PLC 184 (73,6%) z 250 chorych, 66 (26,4%) z powodu zgonu, 51 (20,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 40 (16,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 20 (8,0%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 4 (1,6%) z powodu braku dalszej potrzeby podawania leczenia oraz 1 (0,4%) z powodu problemów administracyjnych;
- ⊗ w grupie przyjmującej ZOL 186 (72,4%) z 257 chorych, 66 (25,7%) z powodu zgonu, 49 (19,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 44 (17,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (7,0%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 4 (1,6%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,8%) z powodu braku dalszej potrzeby podawania leczenia, 2 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,4%) z powodu problemów administracyjnych;

**Skala Jadad:** 3/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych. Analizie bezpieczeństwa poddano wszystkich z populacji ITT z wyjątkiem 7 chorych, którzy nie otrzymali ani jednej dawki badanego leku (przyczyną były m.in. błędy przy wydawaniu numerów w czasie randomizacji);

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** brak danych;

**Okres obserwacji:** 9 miesięcy (mediana czasu leczenia – 4 miesiące);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek ≥18 r.ż.;
- ⊗ rak płuc lub inny rodzaj guzów litych z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i gruczołu krokowego);
- ⊗ obecność co najmniej jednego przerzutu raka do kości;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG ≤2.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ przerzuty raka do wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej >2,5 mg/dl w chwili kwalifikacji do badania;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy >3,0 mg/dl;
- ⊗ objawowe przerzuty raka do mózgu;
- ⊗ więcej niż jedna ekspozycja na bisfosfony w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim nasileniu;
- ⊗ nadciśnienie tętnicze krwi odporne na leczenie;
- ⊗ objawowa choroba wieńcowa w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
- ⊗ ciąża w czasie 6 miesięcy przed randomizacją.

**Dane demograficzne – Rosen 2003**

Parametr	Grupa badana (PLC)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
----------	--------------------	----------------------------

Badanie Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) [110, 109]			
Liczba chorych		247	254
Mężczyźni, n (%)		159 (64,4)	158 (62,2)
Wiek, mediana [lata]		64	64
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	$\leq 1$	215 (87,0)	211 (83,1)
	$\geq 2$	32 (13,0)	42 (16,5)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)		179 (72,5)	166 (65,4)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Chemioterapia	197 (79,8)	207 (81,5)
	Terapia hormonalna	2 (0,8)	3 (1,2)
Czas od rozpoznania raka, mediana [mies.] <sup>^</sup>		2,5	3,8
Rodzaj nowotworu, n (%)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	120 (48,6)	124 (48,8)
	Drobnokomórkowy rak płuca	19 (7,7)	17 (6,7)
	Rak nerkowokomórkowy	19 (7,7)	27 (10,6)
	Rak nieznanego pochodzenia	17 (6,9)	18 (7,1)
	Rak głowy i szyi	4 (1,6)	6 (2,4)
	Rak tarczycy	4 (1,6)	2 (0,8)
	Inny rodzaj raka	64 (25,9)	60 (23,6)
Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI, mediana		3,3	3,5
Wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy, n (%)	Prawidłowe (<1,4 mg/dl)	220 (89,1)	233 (91,7)
	Nieprawidłowe ( $\geq 1,4$ mg/dl)	25 (10,1)	18 (7,1)
Dane demograficzne – publikacja Lipton 2003			
Parametr		Grupa badana (PLC)	Grupa kontrolna (ZOL 4 mg)
Liczba chorych		19	27
Mężczyźni, n (%)		17 (89,5)	18 (66,7)
Wiek, mediana [lata]		65	64
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	$\leq 1$	18 (94,7)	21 (77,8)
	$\geq 2$	1 (5,3)	5 (18,5)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)		18 (94,7)	22 (81,5)

Badanie Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) [110, 109]			
Wcześniejsza terapia, n (%)	Immunoterapia^^	9 (47,4)	17 (63,0)
	Terapia hormonalna	1 (5,3)	1 (3,7)
Czas od rozpoznania raka, mediana [mies.]^		21,2	25,5
Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI, mediana		3,3	4,3
Zmiany nowotworowe w kościach chwili rozpoczęcia badania, n (%)	1-3	12 (63,2)	21 (77,8)
	4-6	4 (21,1)	4 (14,8)
	7-9	2 (10,5)	1 (3,7)
	Brak danych	1 (5,3)	1 (3,7)
Wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy, n (%)	Prawidłowe (<1,4 mg/dl)	9 (47,4)	17 (63,0)
	Nieprawidłowe (≥1,4 mg/dl)	10 (52,6)	10 (37,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> PLC w postaci iniekcji dożylnych podawanej co 3 tygodnie przez 9 miesięcy.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> ZOL w dawce 4,0 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 9 miesięcy.</p> <p>Początkowo w czasie trwających 5 minut infuzji kwas zoledronowy podawano w postaci roztworu o objętości 50 ml, ale z uwagi na zwiększenie bezpieczeństwa zgodnie ze zmianą protokołu z czerwca 1999 roku, czas infuzji wydłużono do 15 minut, a objętość podawanego roztworu zwiększono do 100 ml.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> u wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w dawce 500 mg) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m.) przez cały okres badania.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.</li> </ul>			

\*podane dane odnoszą się do publikacji Lipton 2003;

^miesiąc definiowany jako 28 dni;

^^oznacza opartą na podawaniu interferonu i/lub interleukiny immunoterapię z dodatkowych stosowaniem chemioterapeutyków lub bez nich;

Źródło: opracowanie własne

**Badanie Saad 2002 (publikacja Saad 2004) [111, 112]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe**

(w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej ZOL w dawce 4 mg i grupy przyjmującej PLC);

**Opis metody randomizacji:** tak, chorych przydzielano do grup przy pomocy generowanej komputerowo listy numerów dostarczonej do każdego ośrodka badawczego;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, za zaślepienie badania w każdym z uczestniczących ośrodków badawczych odpowiedzialni byli farmaceuci. Na utrzymanie zaślepienia badania wpływał fakt, że na każdej wizycie chory otrzymywał dożylnie 100 ml roztworu soli fizjologicznej z lub bez dodatku badanego leku. Kwas zoledronowy po rozpuszczeniu w 100 ml roztworu soli fizjologicznej tworzy bezbarwny, przejrzysty roztwór, który nie różni się wizualnie od roztworu samej soli fizjologicznej. Personel badawczy oraz wszystkie osoby zaangażowane w prowadzenie i monitorowanie badania nie byli świadomi przydzielonego leczenia, aż do momentu, gdy ostatni chory ukończył ostatnią wizytę, wprowadzono dane do bazy, ujednolicono niespójności i uniemożliwiono wprowadzanie dalszych zmian w obrębie zgromadzonych danych;

**Opis utraty chorych z badania:**

Badanie Saad 2002:

badanie przedwcześnie zakończyło 276 (65,4%) z 422 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie przyjmującej PLC 143 (68,8%) z 208 chorych, 35 (16,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 29 (13,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 32 (15,4%) z powodu zgonu, 34 (16,3%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia oraz 13 (6,3%) z innych powodów;
- ⊗ w grupie przyjmującej ZOL 133<sup>45</sup> (62,1%) z 214 chorych, 41 (19,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 38 (17,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 25 (11,7%) z powodu zgonu, 19 (8,9%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia oraz 10 (4,7%) z innych powodów;

Badanie Saad 2002 (publikacja Saad 2004)

fazę przedłużoną badania przedwcześnie zakończyło 47 (35,3%) ze 133 włączonych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie przyjmującej PLC 22 (37,9%) z 58 chorych, 5 (8,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (8,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (13,8%) z powodu zgonu, 2 (3,4%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia oraz 2 (3,4%) z innych powodów;
- ⊗ w grupie przyjmującej ZOL 25 (33,3%) z 75 chorych, 3 (4,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (10,7%) z powodu zgonu, 6 (8,0%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia oraz 6 (8,0%) z innych powodów;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania<sup>46</sup>;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharmaceuticals Corporation (Hanover, USA);

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** 15 miesięcy (Saad 2002); 24 miesiące – faza przedłużona (publikacja Saad 2004);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości z udokumentowaną historią choroby w obrębie kości;

<sup>45</sup> wg danych zawartych w publikacji Saad 2004 badanie dla okresu obserwacji wynoszącego 15 miesięcy przedwcześnie zakończyło w grupie ZOL 132 chorych;

<sup>46</sup> jeden chory w grupie ZOL nigdy nie otrzymał leku badanego i nie został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa, ale ponieważ w grupie ZOL 8/4 mg 1 chory omyłkowo otrzymał dawkę ZOL wynoszącą 4 mg został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa w grupie ZOL 4 mg. Dlatego też w tej grupie chorych wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich tj. 214 chorych;

**Badanie Saad 2002 (publikacja Saad 2004) [111, 112]**

- ⊗ wzrastające stężenia swoistego antygenu sterczowego w trzech kolejnych pomiarach wykonywanych w trakcie stosowania terapii hormonalnej. Pomiar stężenia swoistego antygenu sterczowego wykonywano w co najmniej 2 tygodniowych odstępach. Stężenie w trzecim pomiarze było wyższe lub równe 4 ng/ml i zostało wykonane w czasie 8 tygodni pierwszej wizyty;
- ⊗ stężenie testosteronu w surowicy w ramach zakresu kastracyjnego ( $< 50$  ng/dl);
- ⊗ co najmniej trzy potwierdzone ogniska zwiększonej aktywności kostnej świadczącej o występowaniu w przeszłości lub obecnie przerzutów do kości;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0, 1 lub 2.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ ból kości wymagający podania silnych narkotycznych leków przeciwbólowych;
- ⊗ stosowanie cytotoksycznej chemioterapii (z wyłączeniem estramustyny);
- ⊗ radioterapia w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów;
- ⊗ choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim nasileniu;
- ⊗ nadciśnienie tętnicze krwi odporne na leczenie;
- ⊗ objawowa choroba wieńcowa;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy  $> 3,0$  mg/dl (265  $\mu$ mol/l);
- ⊗ stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin  $< 8,0$  mg/dl lub  $> 11,6$  mg/dl.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (PLC)	Grupa kontrolna (ZOL)
Liczba chorych		208	214
Mężczyźni, n (%)		208 (100,0)	214 (100,0)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	72,2 (7,9)	71,8 (7,9)
	Mediana	73,0	72,0
	$> 60$ lat, n (%)	193 (92,8)	195 (91,1)
Rasa, n (%)	Biała	173 (83,2)	178 (83,2)
	Czarna	19 (9,1)	24 (11,2)
	Inna	17 (8,2)	12 (5,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		83,4 (16,1)	82,8 (14,2)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	93 (44,7)	85 (39,7)
	1	97 (46,6)	112 (52,3)
	$\geq 2$	18 (8,7)	17 (7,9)
	Brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)	Kości	205 (98,6)	212 (99,1)
	Odległe węzły chłonne	15 (7,2)	29 (13,6)
	Płuco	5 (2,4)	6 (2,8)
	Wątroba	1 (0,5)	1 (0,5)
Liczba przerzutów do kości, średnia (SD)		4,2 (2,6)	4,2 (2,5)
Powikłania kostne w przeszłości, n (%)		78 (37,5)	66 (30,8)
Stężenie PSA w surowicy [ng/ml]	Średnia (SD)	211,1 (464,9)	276,5 (737,1)
	Mediana	61,0	81,7
Czas od rozpoznania raka gruczołu		Średnia (SD)	66,6 (46,9)
			62,2 (43,5)

Badanie Saad 2002 (publikacja Saad 2004) [111, 112]			
krokowego, [mies.] <sup>^</sup>	Mediana	56,9	51,8
Czas od rozpoznania pierwszego przerzutu raka do kości [mies.] <sup>^</sup>	Średnia (SD)	28,4 (30,7)	23,8 (26,1)
	Mediana	17,8	16,1
Wynik w skali BPI	Średnia (SD)	2,1 (2,0)	2,0 (2,0)
	Mediana	1,8	1,8
Występowanie bólu, n (%)		140 (67,3)	140 (65,4)
Stężenie kreatyniny w surowicy, n (%)	<1,4 mg/dl	170 (81,7)	173 (80,8)
	≥1,4 mg/dl	33 (15,9)	41 (19,2)
	Brak danych	5 (2,4)	0 (0,0)
Stężenie hemoglobiny w surowicy, n (%)	<12 g/dl	51 (24,5)	67 (31,3)
	≥12 g/dl	152 (73,1)	141 (65,9)
	Brak danych	5 (2,4)	6 (2,8)
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> PLC (w roztworze soli fizjologicznej) podawane w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> kwas zoledronowy w dawce 4,0 mg stosowany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy). Kwas zoledronowy podawano po rozpuszczeniu w roztworze soli fizjologicznej.</p> <p>Początkowo w czasie trwających 5 minut infuzji kwas zoledronowy podawano w postaci roztworu o objętości 50 ml, ale z uwagi na zwiększenie bezpieczeństwa zgodnie ze zmianą protokołu z czerwca 1999 roku, czas infuzji wydłużono do 15 minut, a objętość podawanego roztworu zwiększono do 100 ml.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> U wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w dawce 500 mg dziennie) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m. dziennie).</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> leczenie przeciwnowotworowe, leczenie przeciwbólowe, radioterapia i inne rodzaje leczenia w czasie trwania badania zależały od decyzji lekarza.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu oraz dla raka gruczołu krokowego;</li> <li>⊛ profil bezpieczeństwa – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu oraz dla raka gruczołu krokowego.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim ze względu na różnice w okresach obserwacji inne niż założone w analizie klinicznej lub/i niespójne definicje.</li> </ul>			

<sup>^</sup>miesiąc definiowany jako 28 dni

Źródło: opracowanie własne

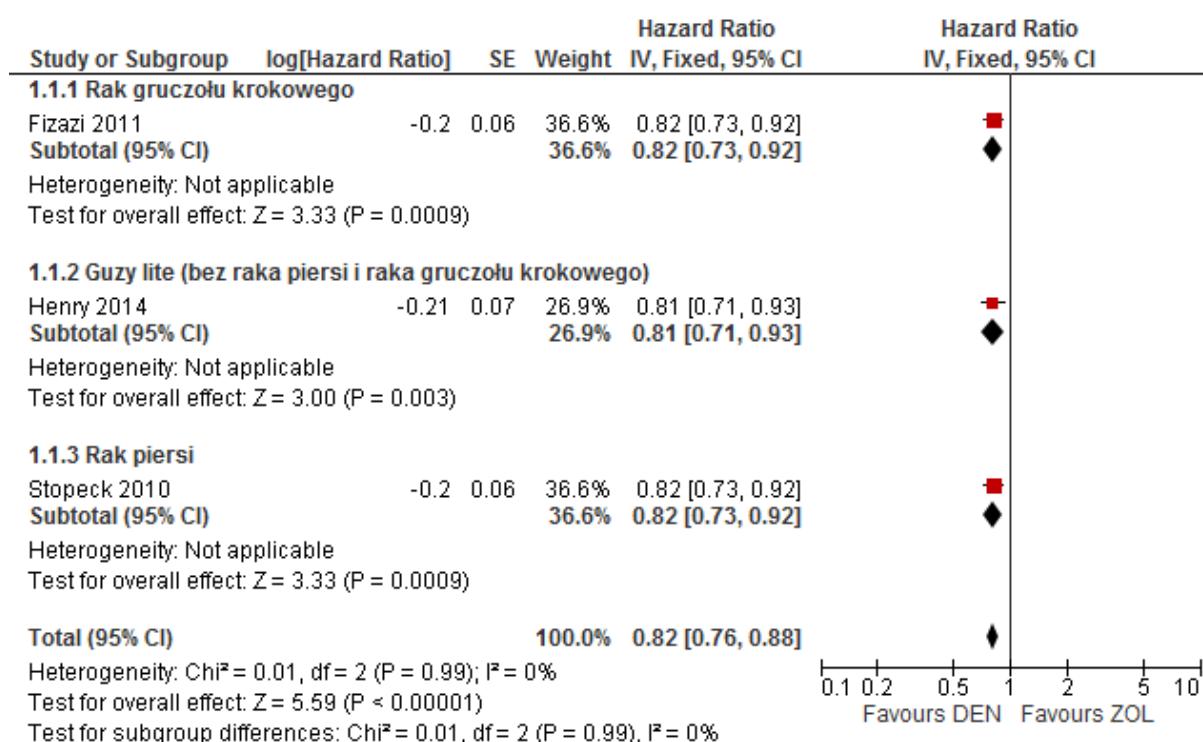
## 12.5 Metaanalizy badań włączonych do porównania pośredniego

### 12.5.1 Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego

#### 12.5.1.1 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (24-27 mies.)

#### Rysunek 4.

#### Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (parametr HR)



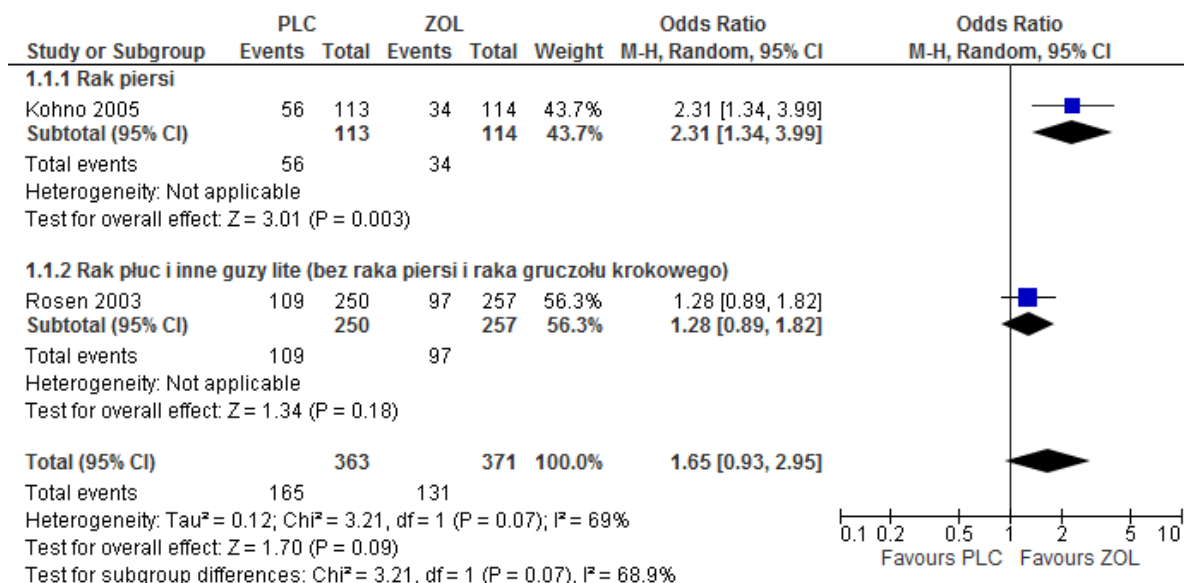
Źródło: opracowanie własne

## 12.5.2 Liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem

### 12.5.2.1 Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)

#### Rysunek 5.

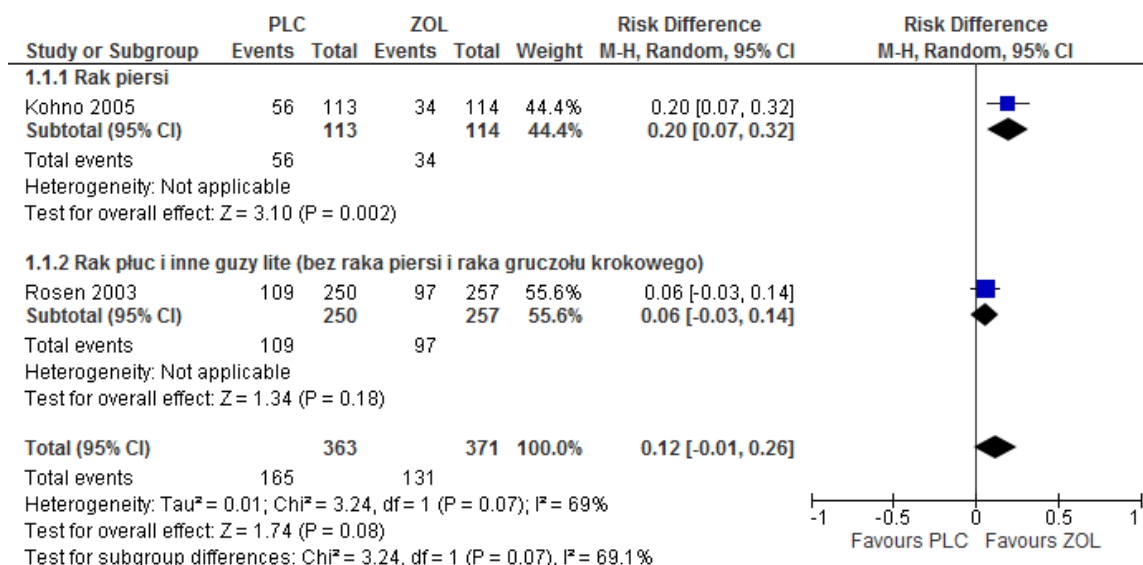
Liczba chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003* (parametr OR)



Źródło: opracowanie własne

#### Rysunek 6.

Liczba chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003* (parametr RD)



Źródło: opracowanie własne



## 12.5.3 Zdarzenia niepożądane

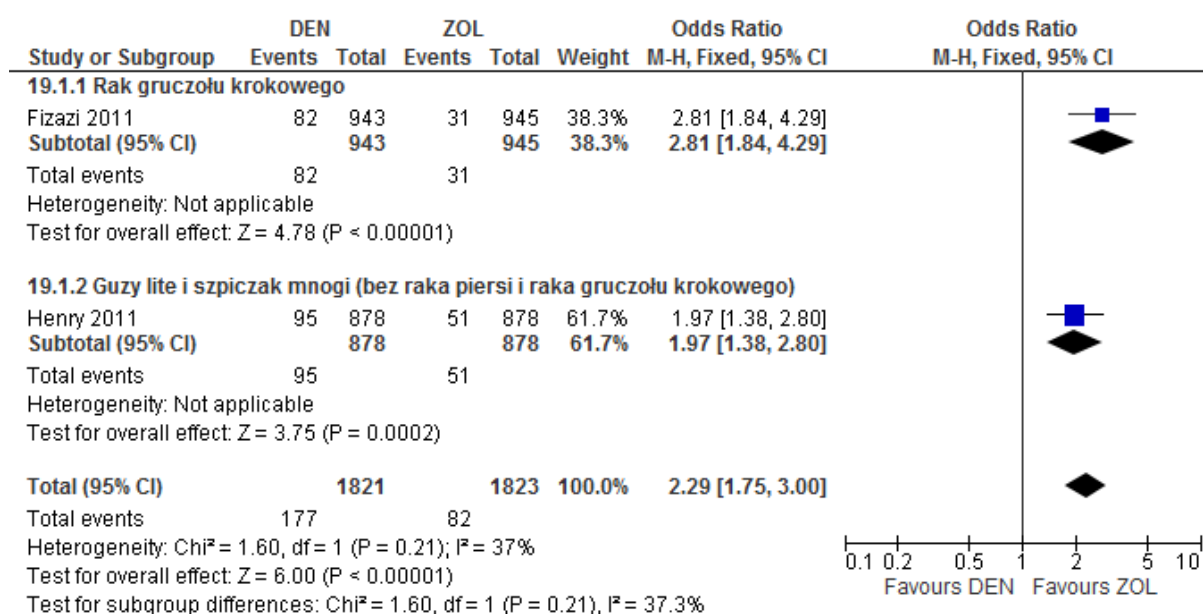
### 12.5.3.1 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

#### 12.5.3.1.1 Hipokalcemia

#### Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (6-9 mies.)

#### Rysunek 7.

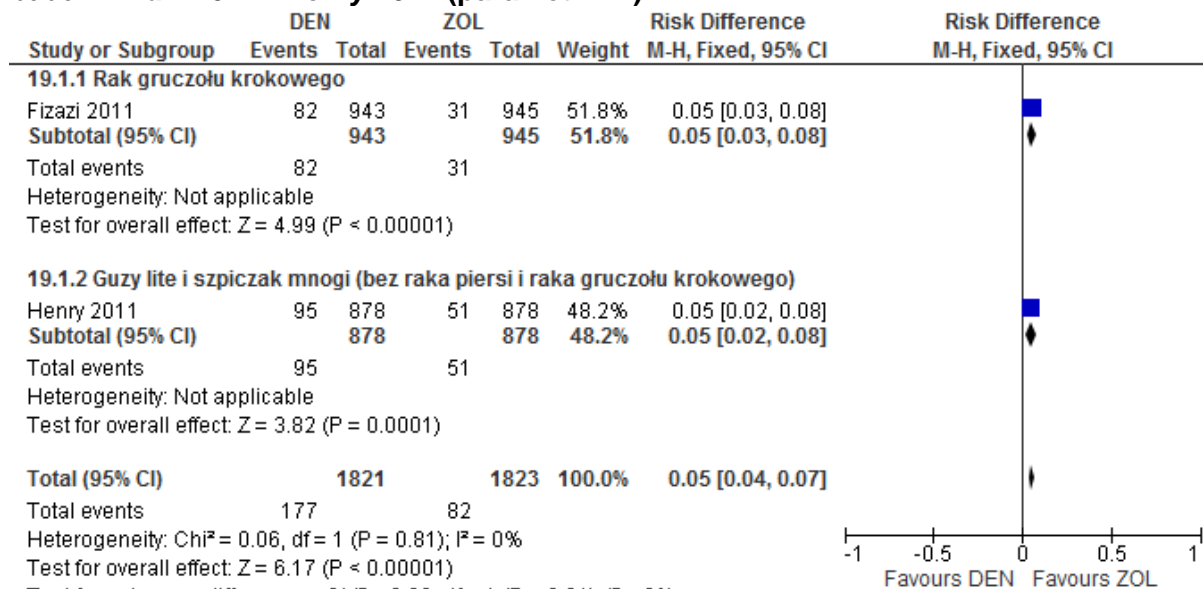
Częstość występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011* i *Henry 2011* (parametr OR)



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 8.**

**Częstość występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011* i *Henry 2011* (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

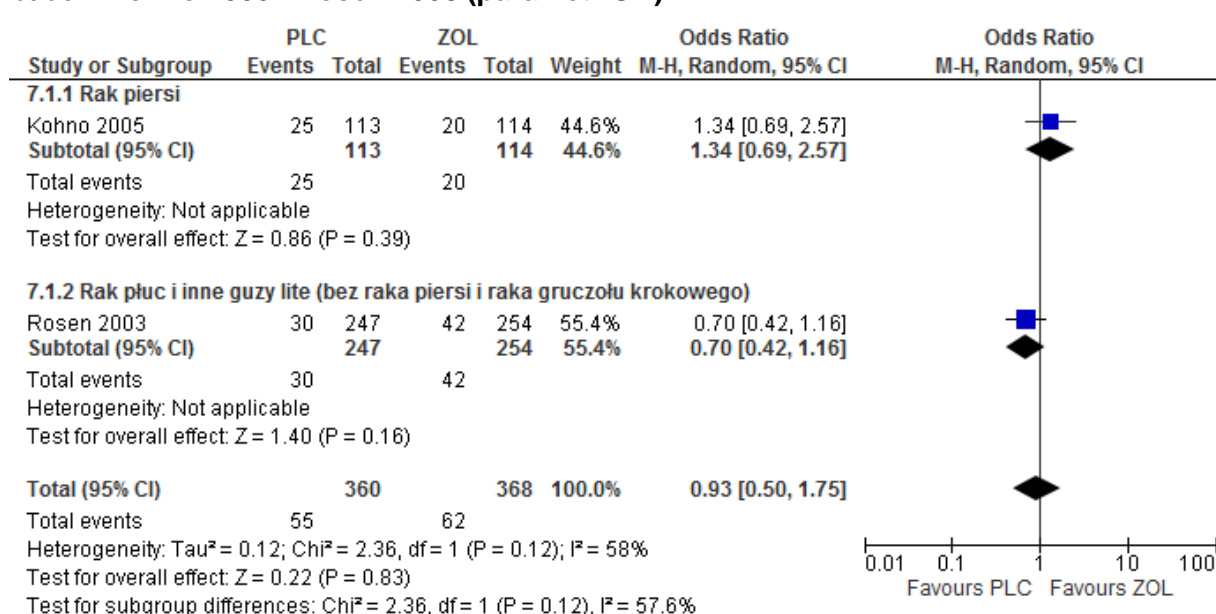
**12.5.3.2 Zaburzenia psychiczne**

**12.5.3.2.1 Bezsenność**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 9.**

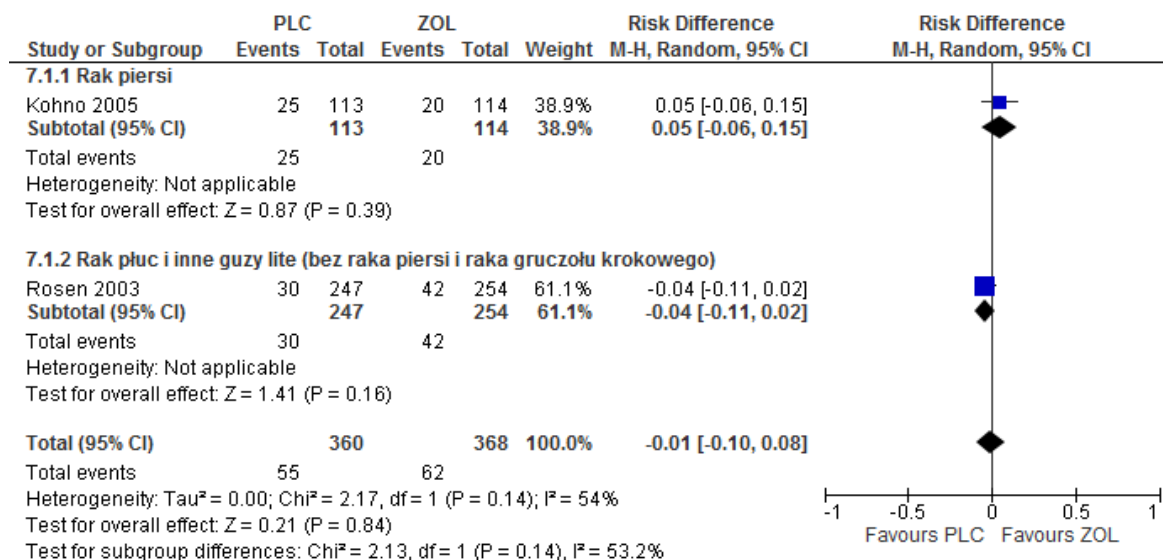
**Częstość występowania bezsenności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań *Kohno 2005* i *Rosen 2003* (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 10.**

**Częstość występowania bezsenności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

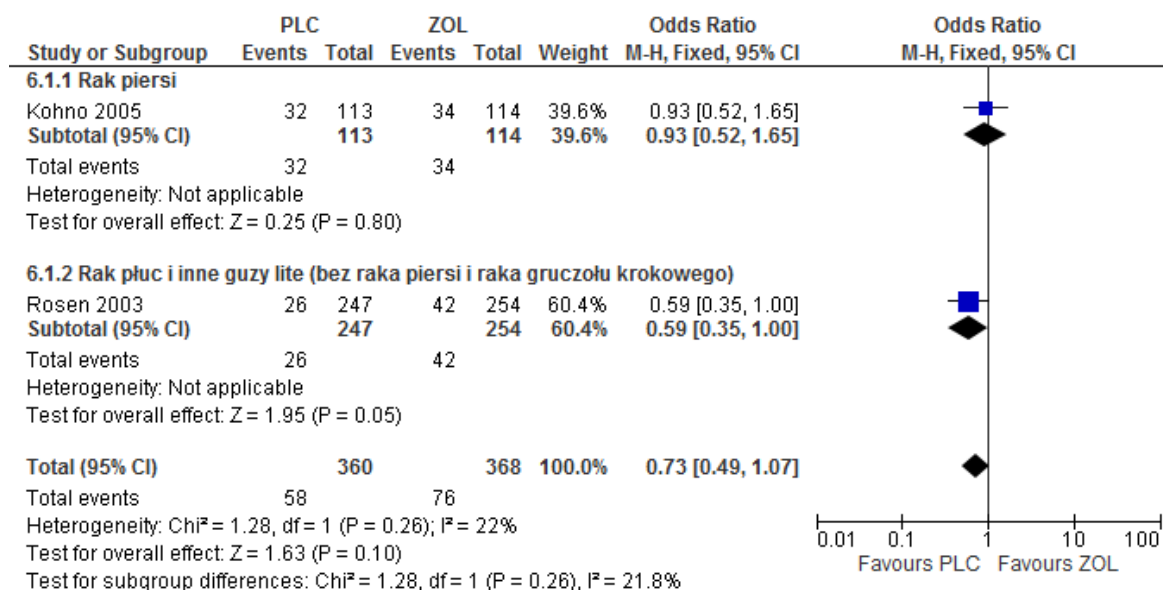
**12.5.3.3 Zaburzenia układu nerwowego**

**12.5.3.3.1 Ból głowy**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 11.**

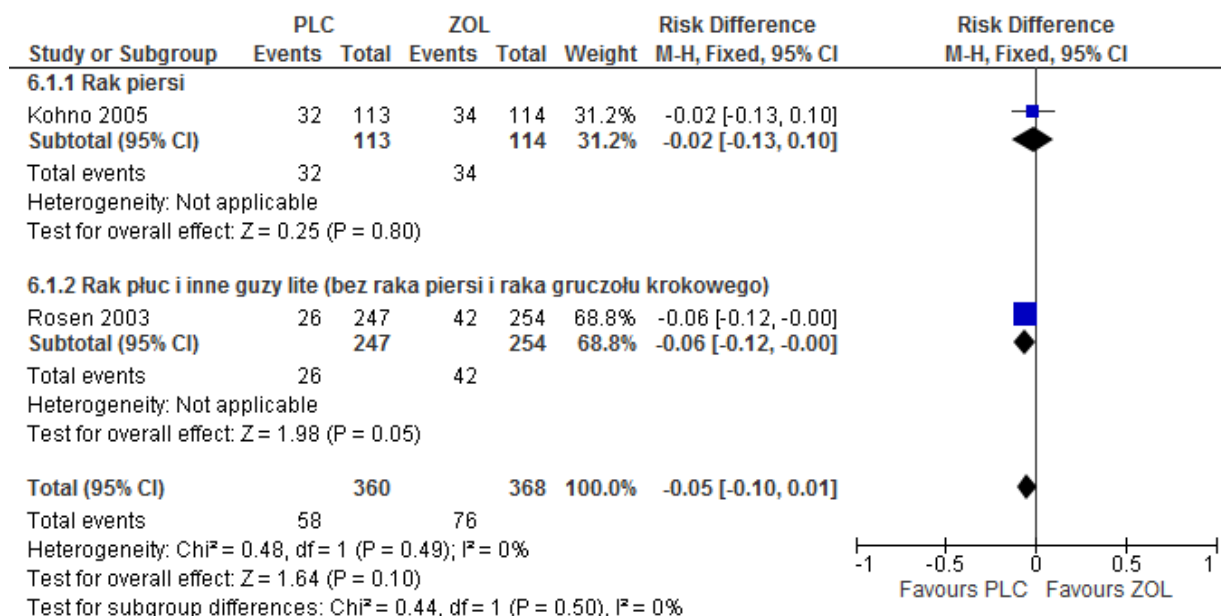
**Częstość występowania bólu głowy w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 12.**

**Częstość występowania bólu głowy w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**



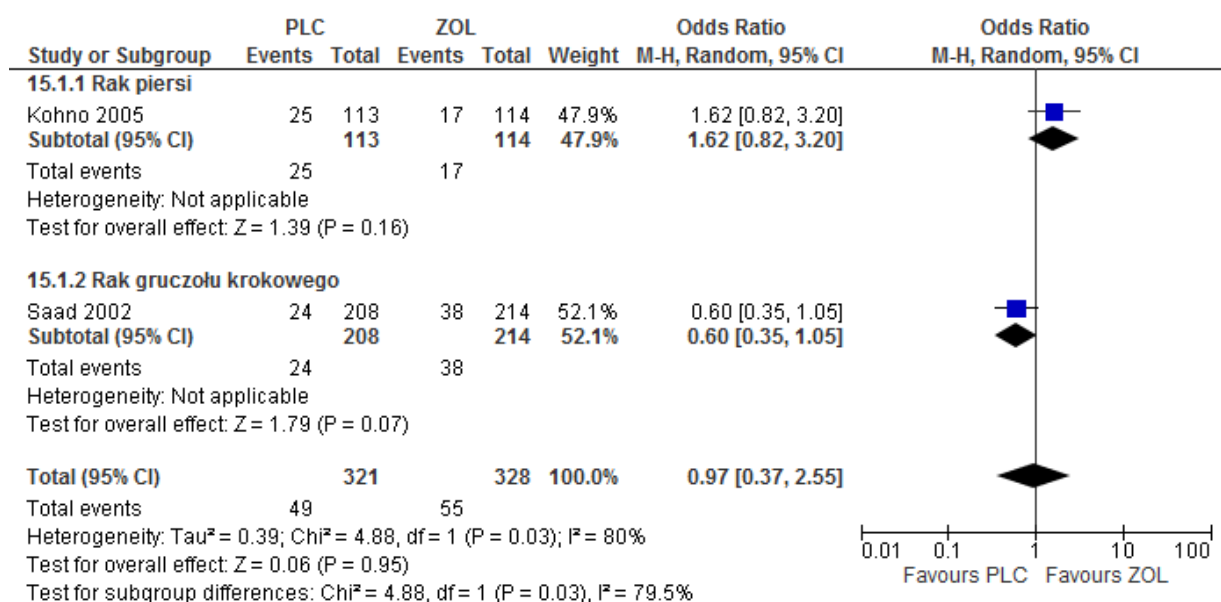
Źródło: opracowanie własne

**12.5.3.3.2 Zawroty głowy**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)**

**Rysunek 13.**

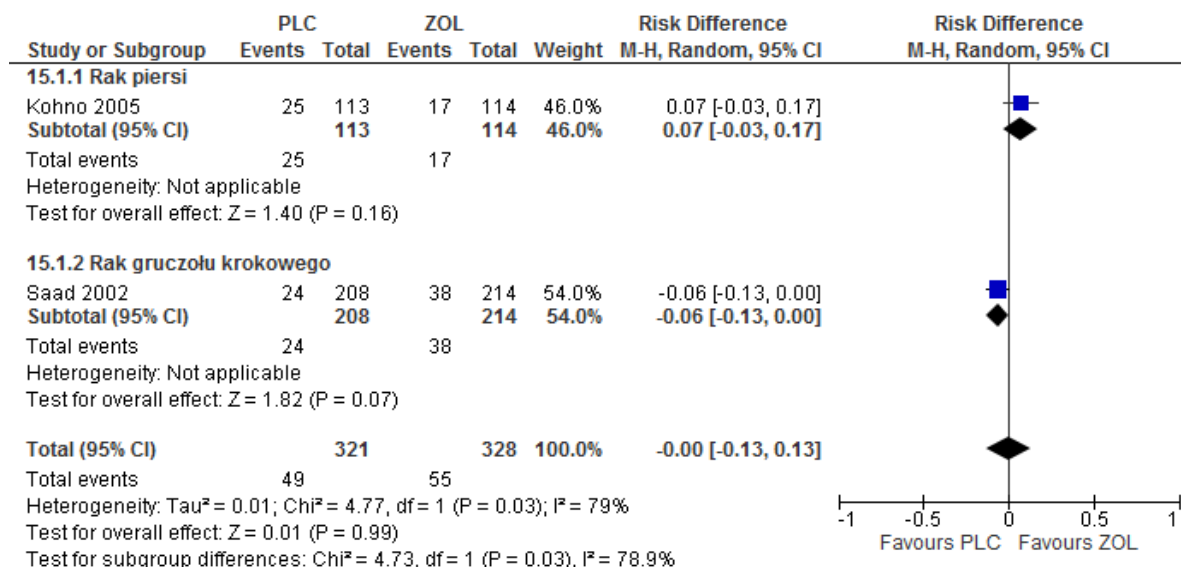
**Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12-15 miesięcy na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 14.**

**Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12-15 miesięcy na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

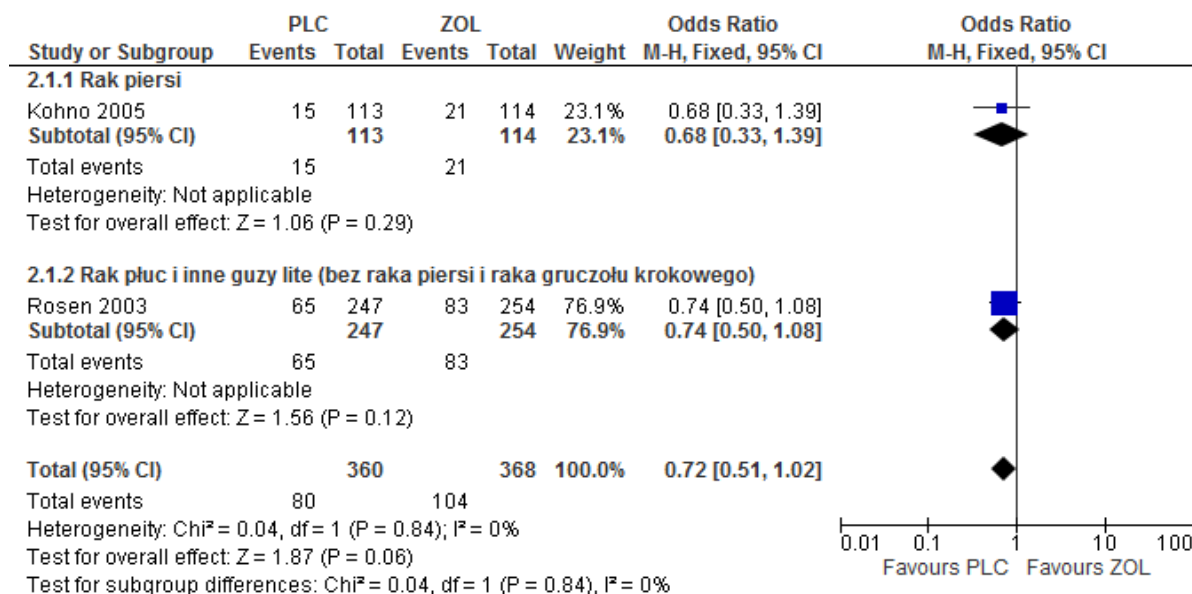
**12.5.3.4 Zaburzenia serca**

**12.5.3.4.1 Dusznosc**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 15.**

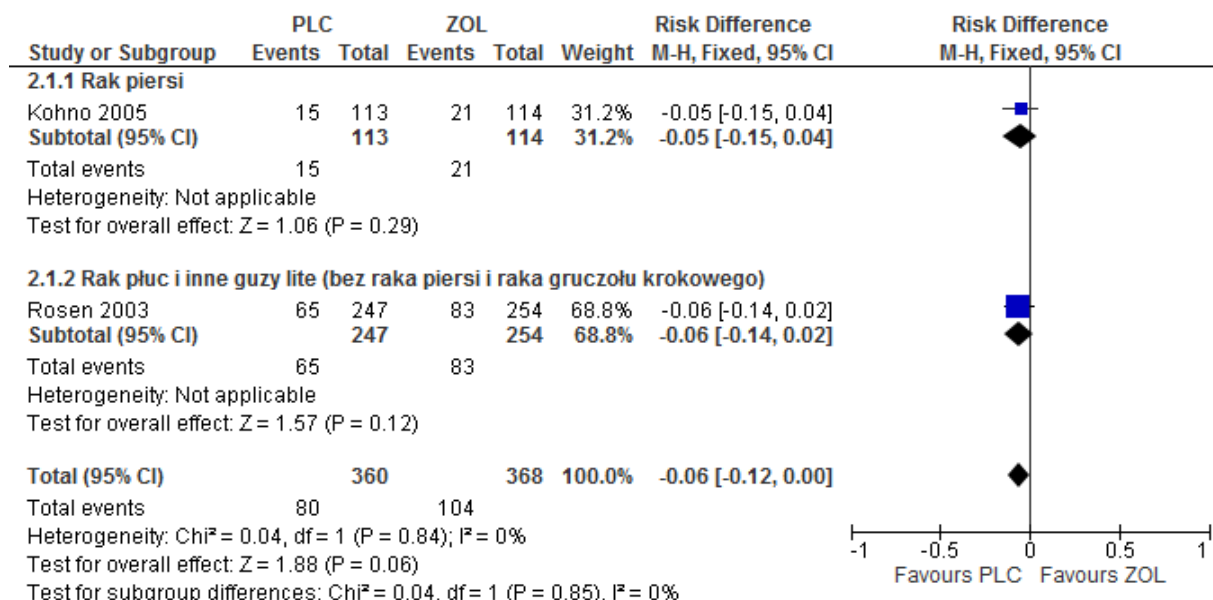
**Częstość występowania duszności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 16.**

**Częstość występowania duszności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

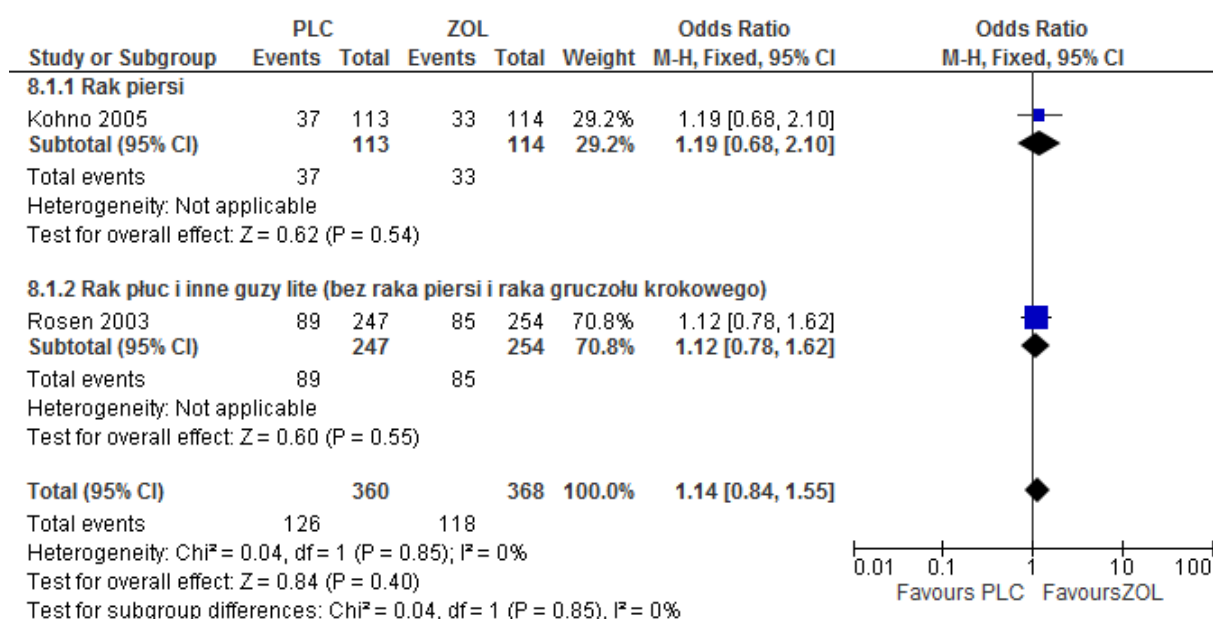
**12.5.3.5 Zaburzenia żołądka i jelit**

**12.5.3.5.1 Zaparcia**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 17.**

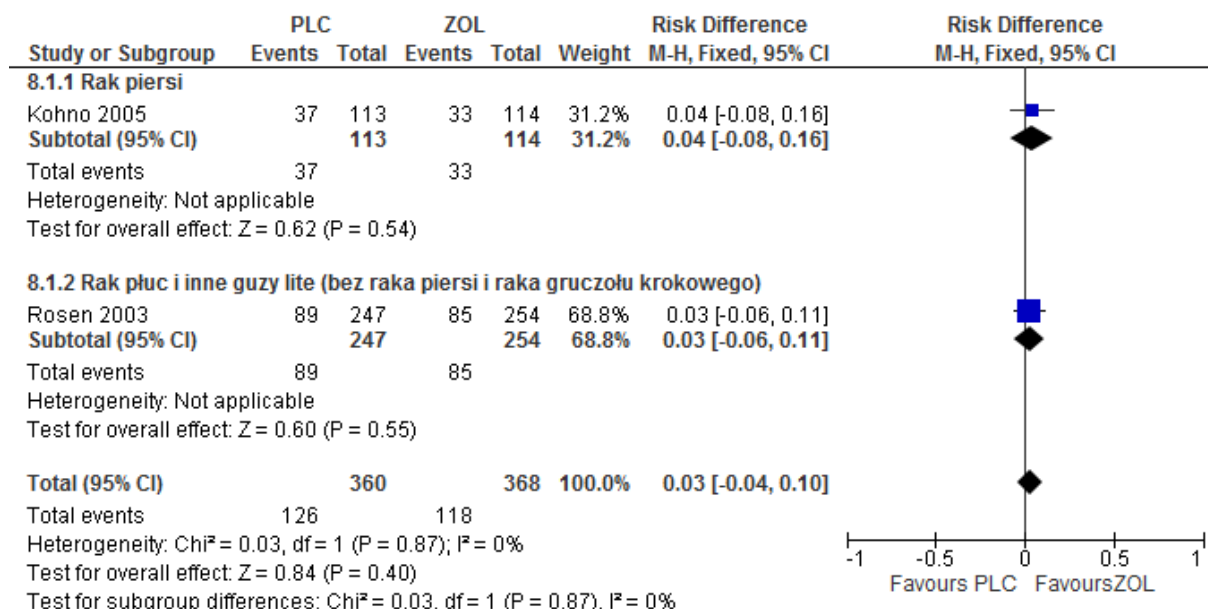
**Częstość występowania zaparć w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 18.**

**Częstość występowania zaparć w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**

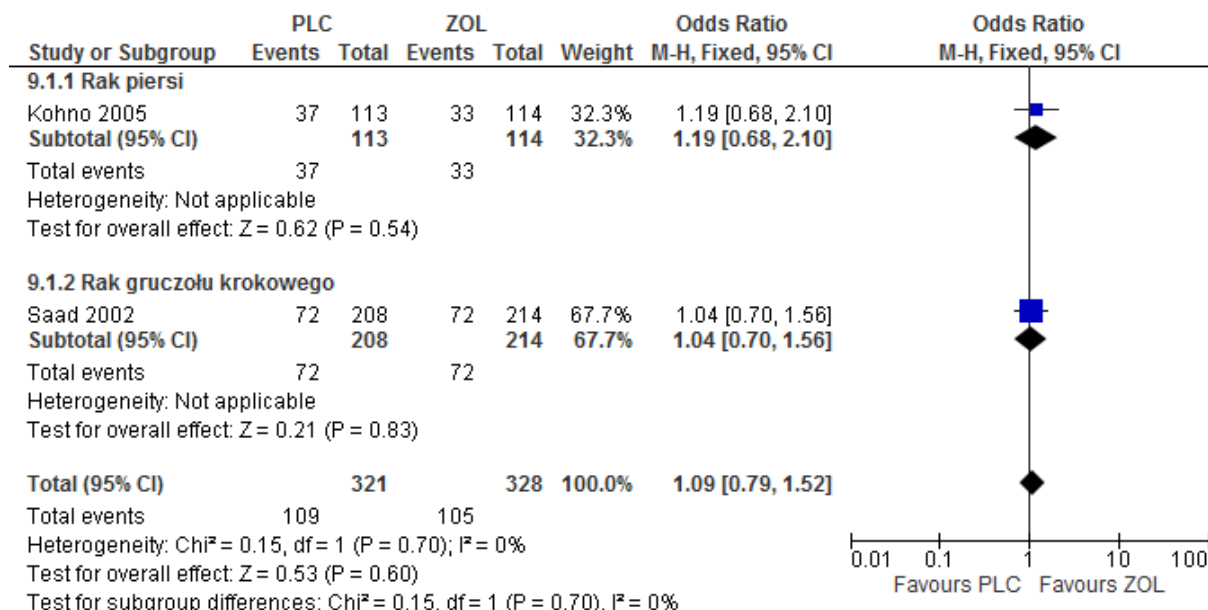


Źródło: opracowanie własne

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)**

**Rysunek 19.**

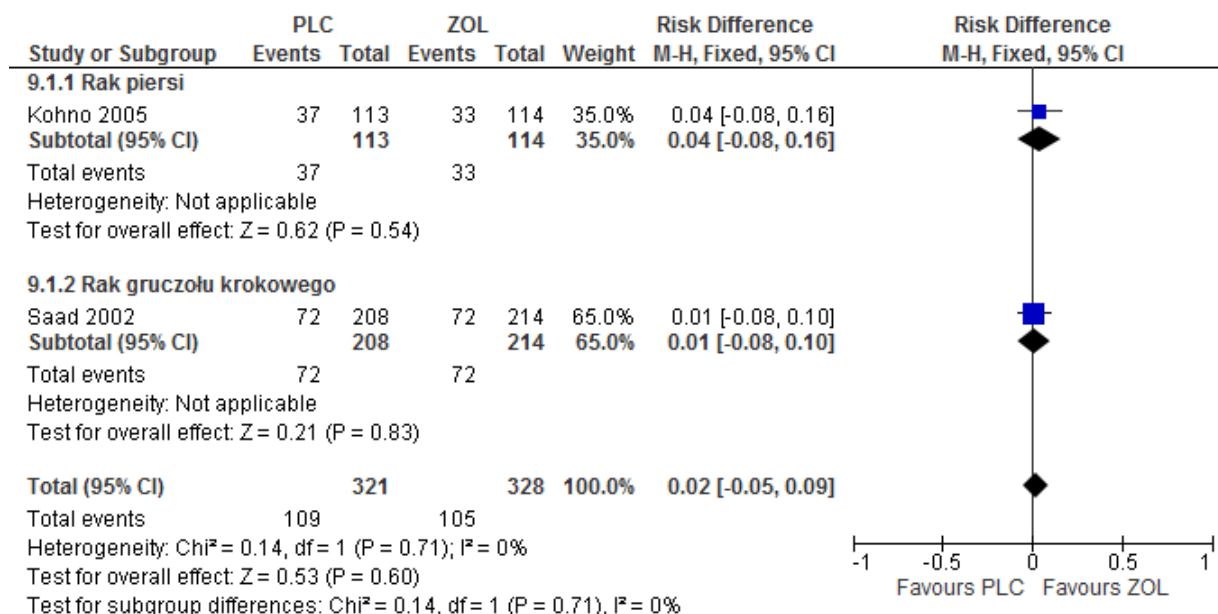
**Częstość występowania zaparć w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 20.**

**Częstość występowania zaparć w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr RD)**



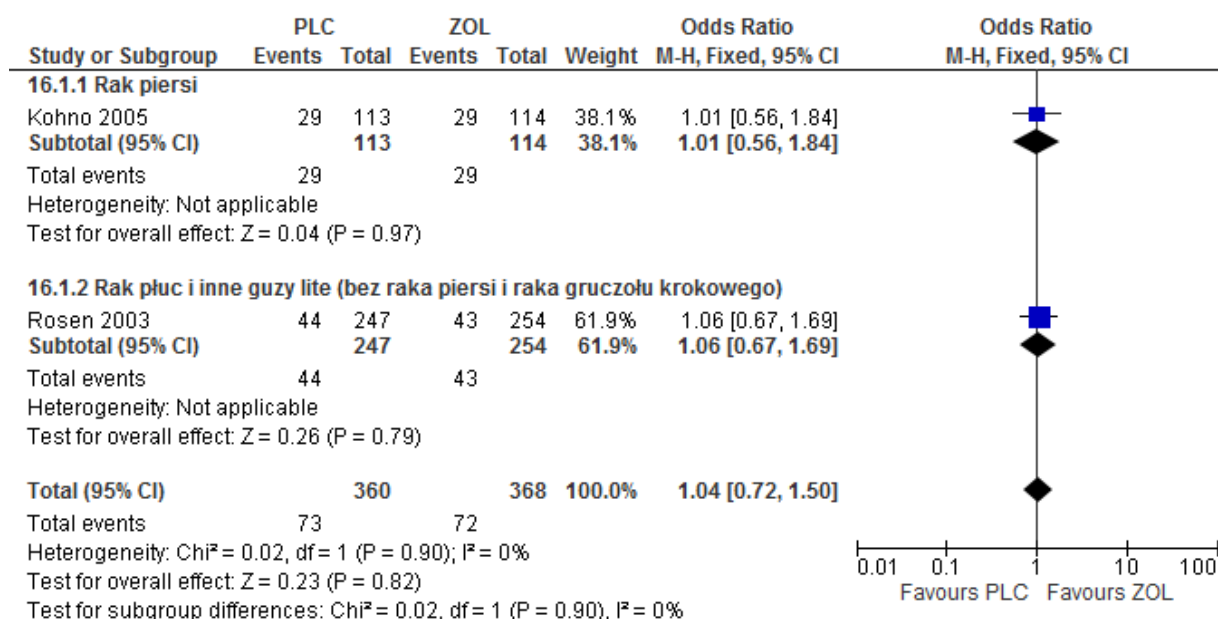
Źródło: opracowanie własne

**12.5.3.5.2 Biegunka**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 21.**

**Częstość występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**

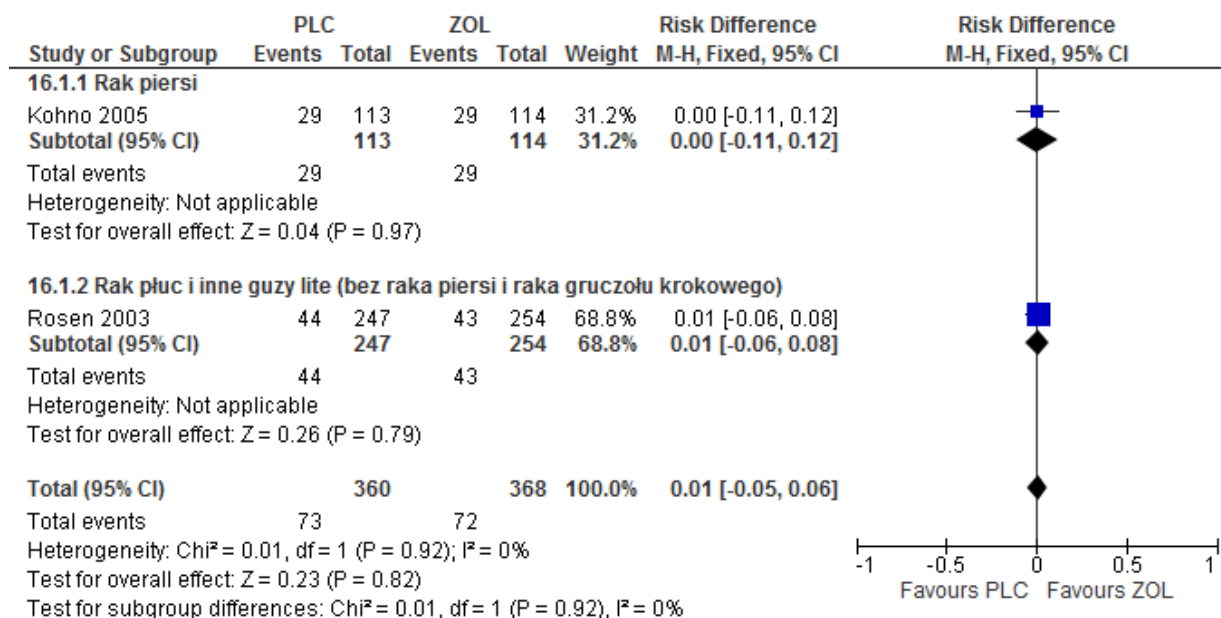


Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 22.**

**Częstość występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**



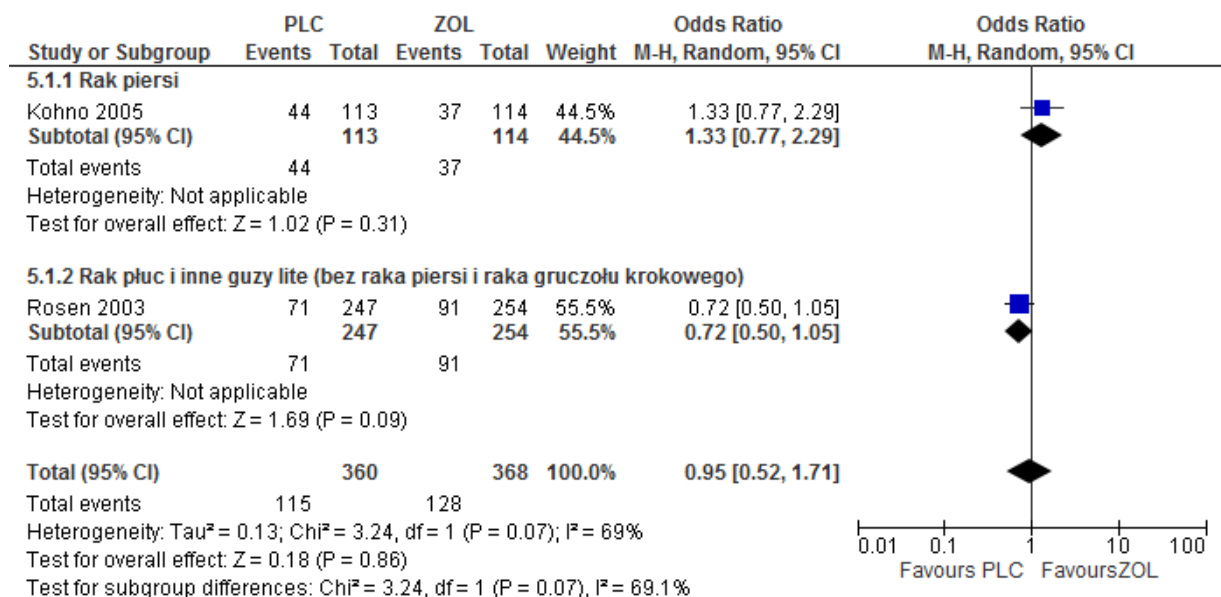
Źródło: opracowanie własne

**12.5.3.5.3 Wymioty**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 23.**

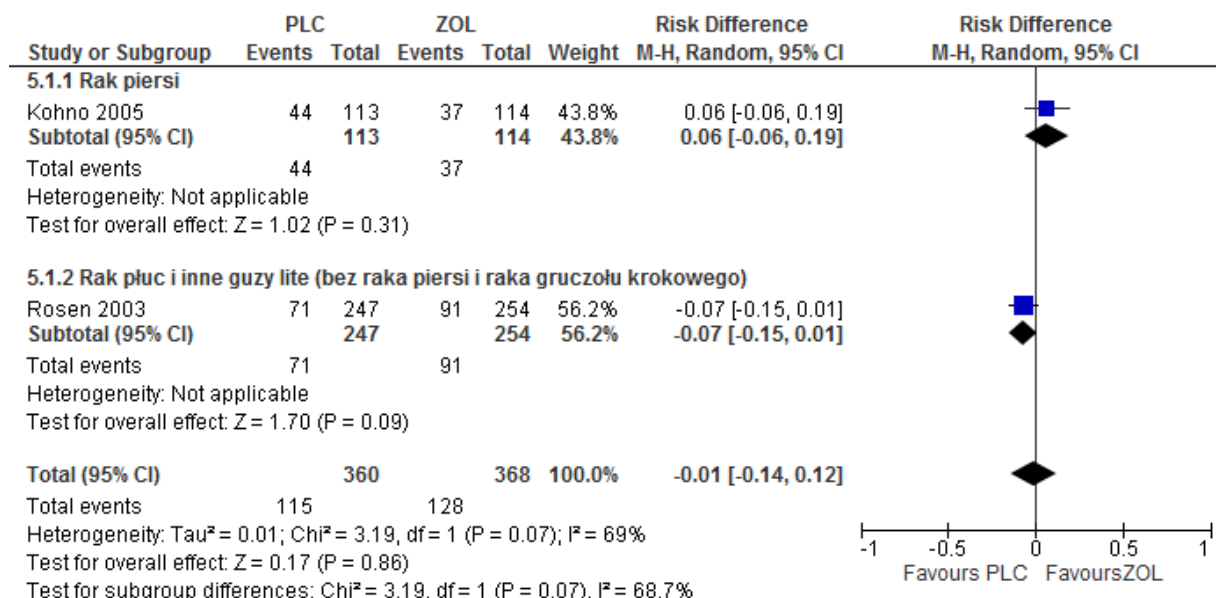
**Częstość występowania wymiotów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 24.**

**Częstość występowania wymiotów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**

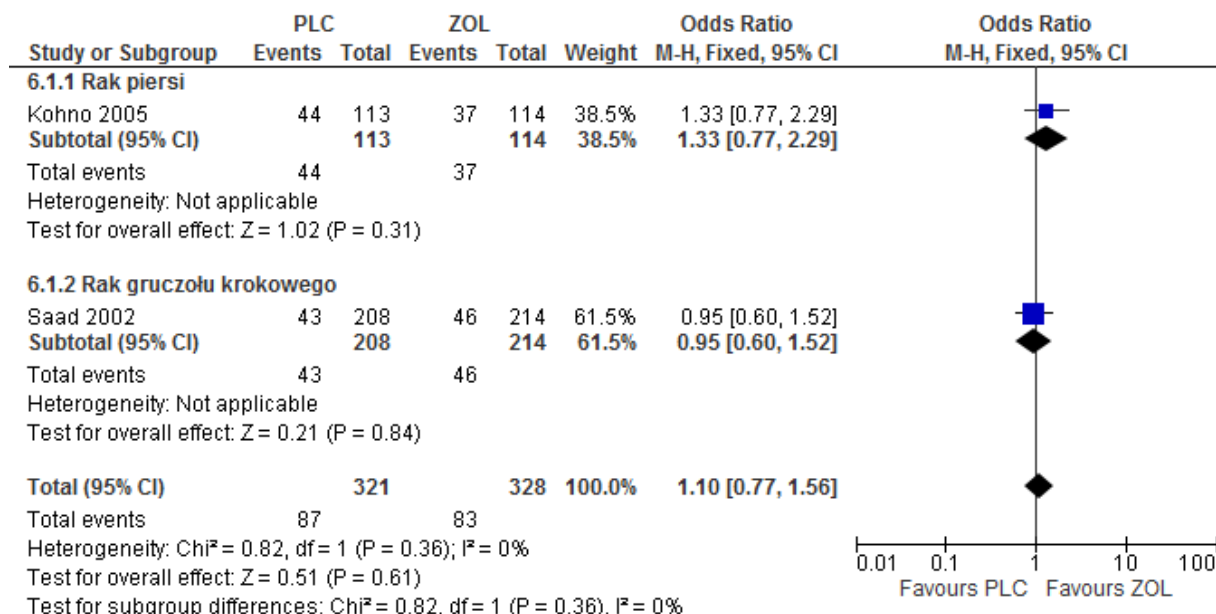


Źródło: opracowanie własne

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)**

**Rysunek 25.**

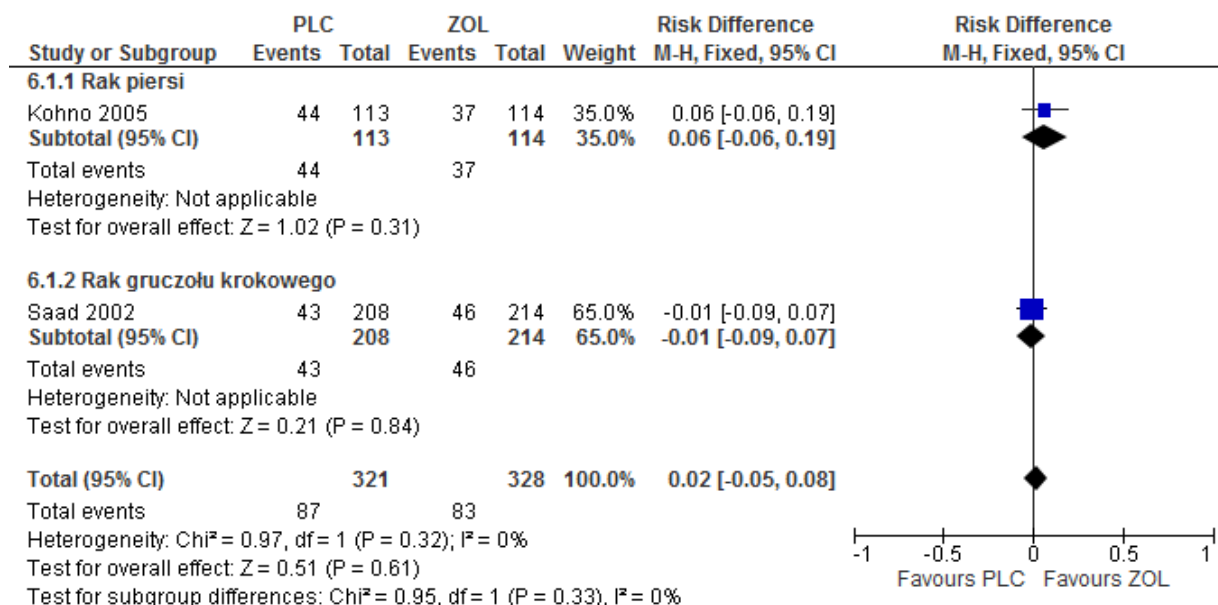
**Częstość występowania wymiotów w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 26.**

**Częstość występowania wymiotów w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

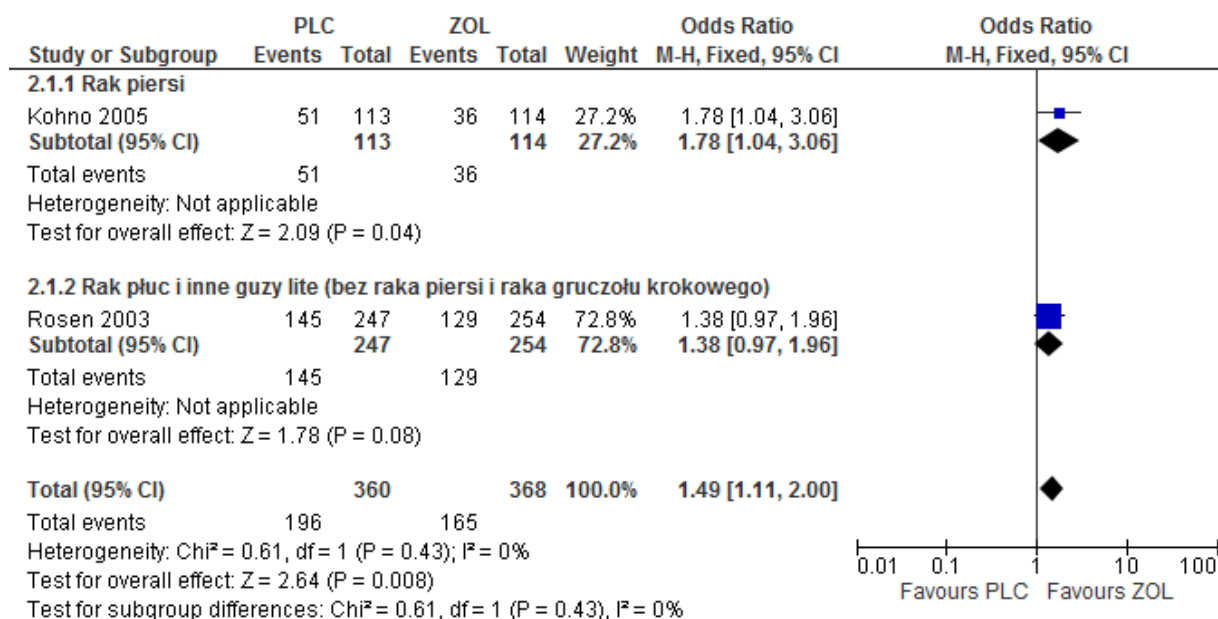
**12.5.3.6 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

**12.5.3.6.1 Ból kości**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 27.**

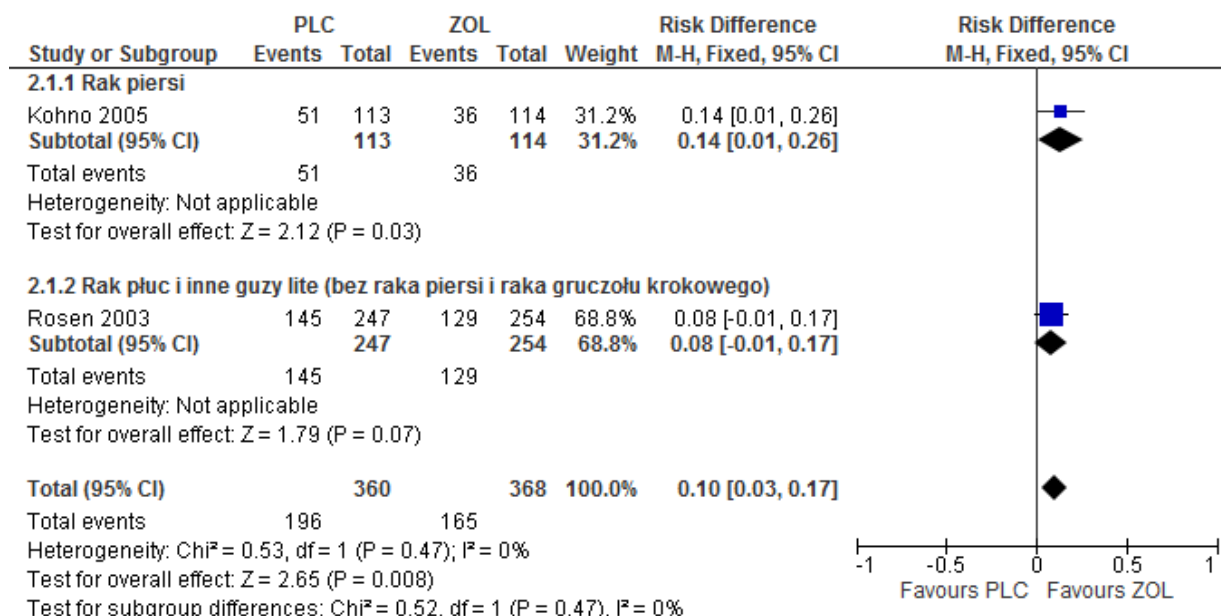
**Częstość występowania bólu kości w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 28.**

**Częstość występowania bólu kości w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (parametr RD)**

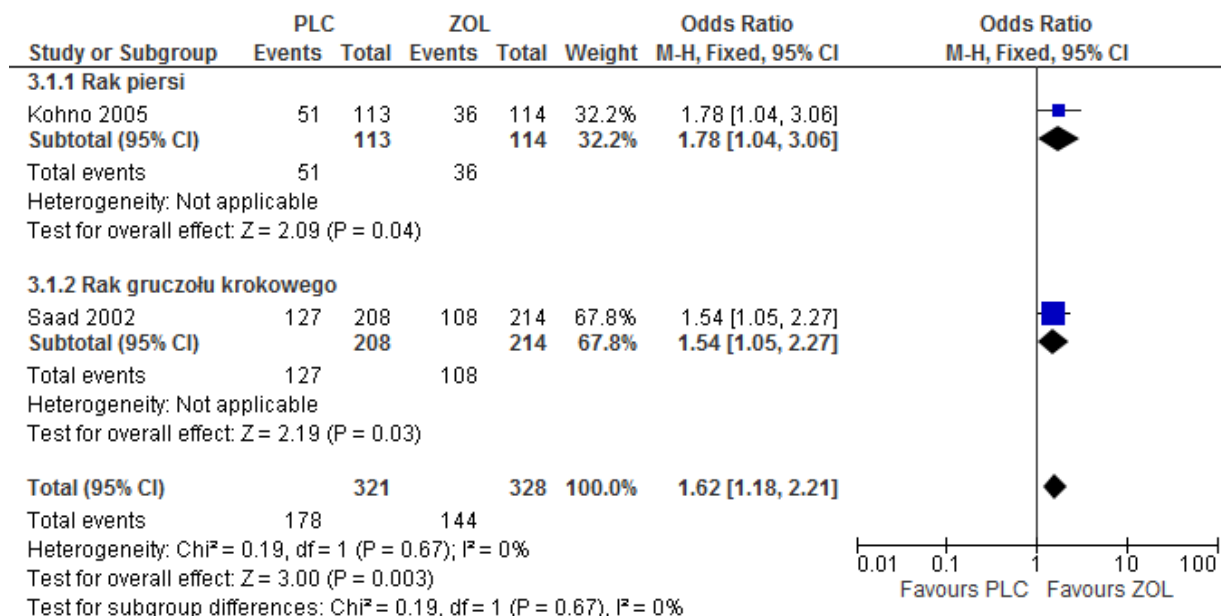


Źródło: opracowanie własne

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (11,7-15 mies.)**

**Rysunek 29.**

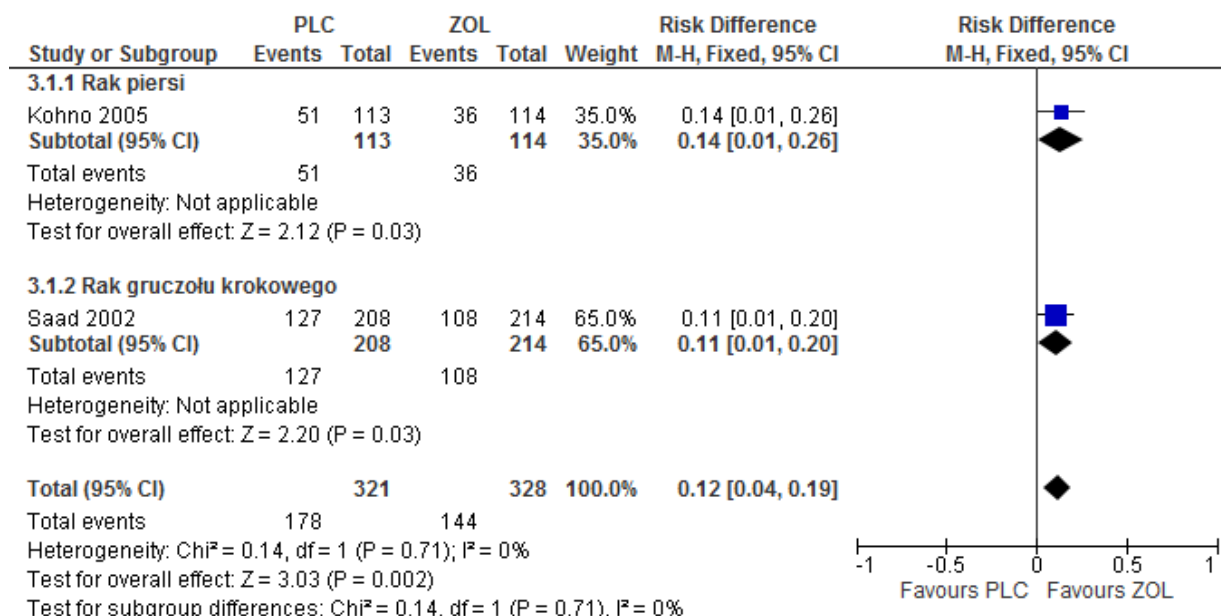
**Częstość występowania bólu kości w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 30.**

**Częstość występowania bólu kości w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Saad 2002 (parametr RD)**



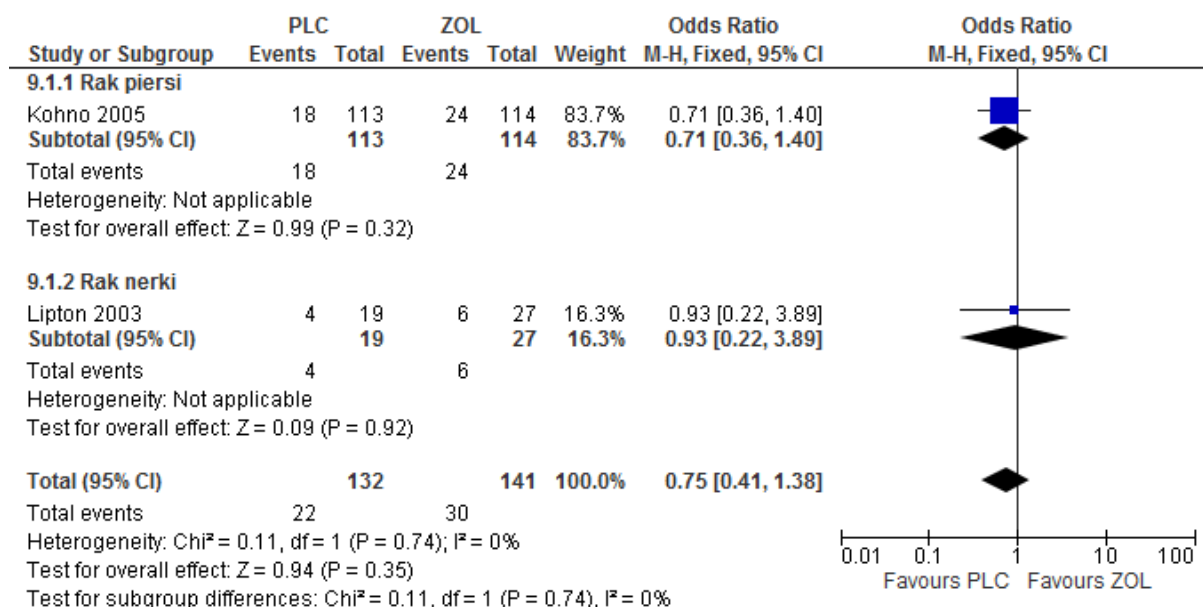
Źródło: opracowanie własne

**12.5.3.6.2 Ból stawów**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (9-12 mies.)**

**Rysunek 31.**

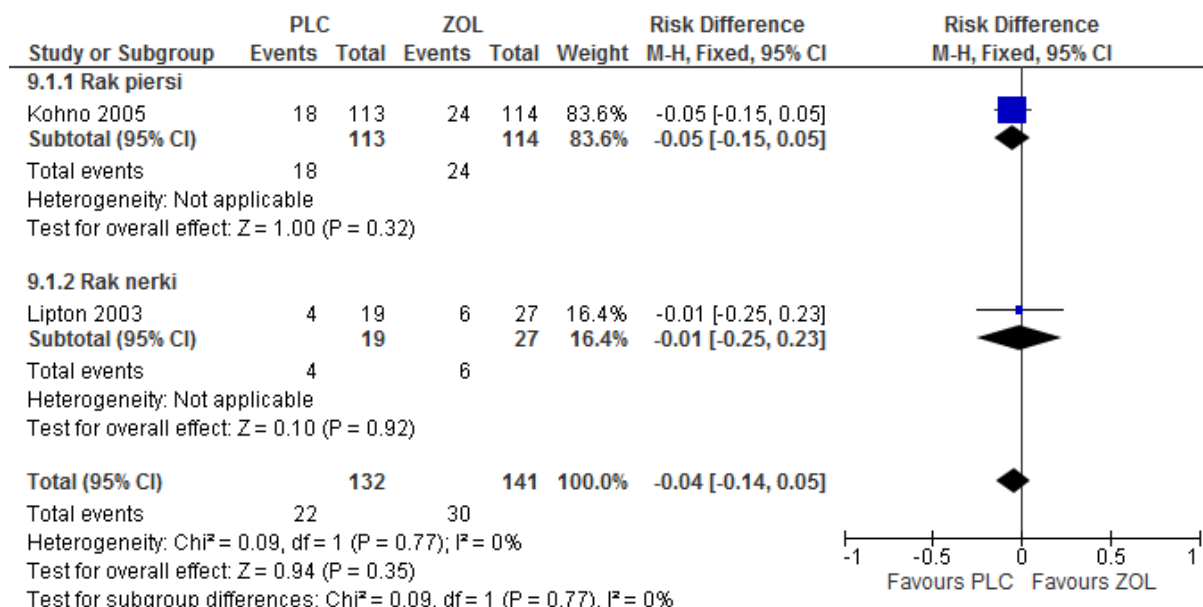
**Częstość występowania bólu stawów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 32.**

**Częstość występowania bólu stawów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań Kohno 2005 i Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) (parametr RD)**



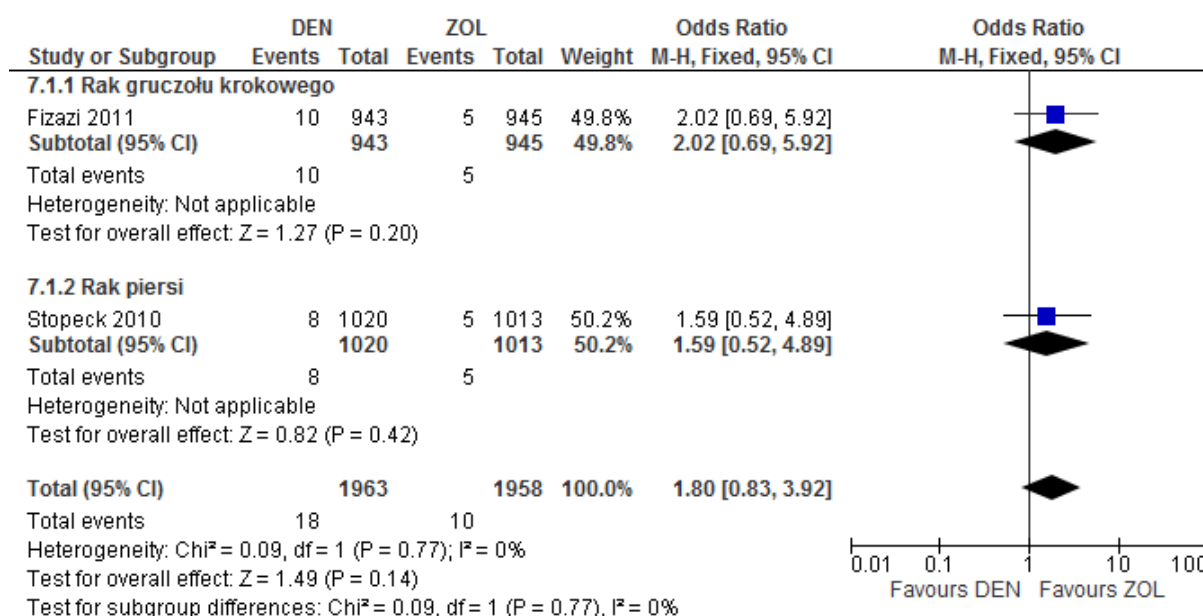
Źródło: opracowanie własne

**12.5.3.6.3 Martwica kości szczęki**

**Porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu (12 mies.)**

**Rysunek 33.**

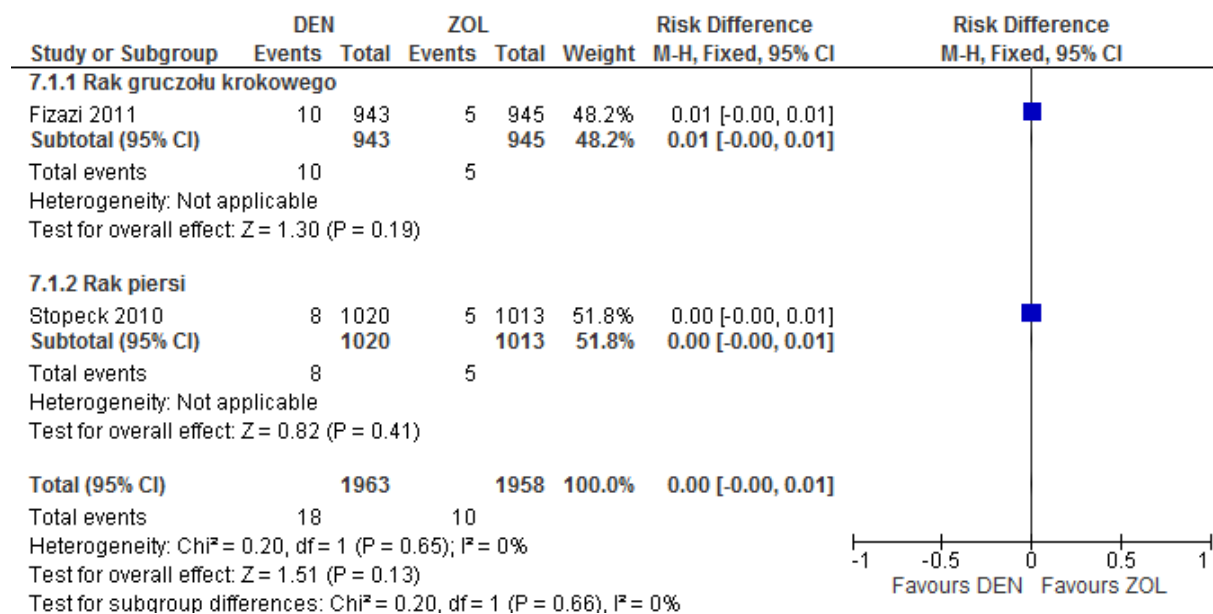
**Częstość występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań Fizazi 2011 i Stopeck 2010 (parametr OR)**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 34.**

**Częstość występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań *Fizazi 2011* i *Stopeck 2010* (parametr RD)**



Źródło: opracowanie własne

## 12.6 Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 127.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hutton 2013</i> [119]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla kilku dawek denosumabu zostały przedstawione łącznie.
<i>Lipton 2012</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza wyników badań bez przeglądu systematycznego.
<i>Lopez-Olivo 2012</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla denosumabu w dawce 120 mg.
<i>Saad 2012</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza wyników badań bez przeglądu systematycznego.
<i>Serpa 2012</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla denosumabu w dawce 120 mg.
<i>Van der Wyngaert 2011</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 128.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Body 2010</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza dwóch badań, w których stosowano denosumab i bisfosfoniany.
<i>Campbell-Baird 2010</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla kilku dawek denosumabu zostały przedstawione łącznie.
<i>Chawla 2013</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania nie było zapobieganie powikłaniom kostnym, a leczenie olbrzymiokomórkowego guza kości, dodatkowo nie wszyscy chorzy spełniali kryterium wieku.
<i>Cleeland 2013</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Lipton 2007</i> [130]	Niewłaściwy komparator	Wyniki przedstawiono dla bisfosfonianów ogółem, jako komparatora.
<i>Lipton 2008</i> [131]	Niewłaściwy komparator.	Wyniki przedstawiono dla bisfosfonianów ogółem, jako komparatora.
<i>Lipton 2011</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.
<i>Mathias 2011</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla DEN i ZOL zostały przedstawione łącznie.
<i>Okada 2013</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania było określenie czynników ryzyka związanych z występowaniem hipokalcemii spowodowanej stosowaniem denosumabu.
<i>Saad 2012</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza wyników 3 badań dotyczących stosowania denosumabu.
<i>Scagliotti 2012</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Shapiro 2013</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania <i>Cleeland 2013</i> .

Źródło: opracowanie własne



**Tabela 129.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Berruti 2012</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Carteně 2006</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
<i>Hershman 2010</i> [139]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy bez przerzutów guzów litych do kości.
<i>Hirsh 2004</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Hirsh 2008</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono w podgrupach, uniemożliwiających wykonanie porównania pośredniego.
<i>Israeli 2007</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Kwas zoledronowy podawany był niezgodnie z dawkowaniem podanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> . W badaniu uczestniczyli chorzy bez przerzutów guzów litych do kości.
<i>Kapoor 2011</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	Kwas zoledronowy podawany był niezgodnie z dawkowaniem podanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> .
<i>Lipton 2002</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.
<i>Lipton 2004</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.
<i>Rosen 2004</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Ryan 2007</i> [148]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy bez przerzutów guzów litych do kości.
<i>Ryan 2007a</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	Kwas zoledronowy podawany był niezgodnie z dawkowaniem podanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> .
<i>Saad 2002a</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.
<i>Saad 2005</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Saad 2007</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Saad 2007a</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki zostały przedstawione w postaci metaanalizy.
<i>Saad 2010</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Saad 2014</i> [153]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla grupy stosującej ZOL w dawce 4 i 8 mg zostały przedstawione łącznie.
<i>Schulman 2004</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Smith 2007</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.
<i>Wienfurt 2006</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie zidentyfikowano punktów końcowych, które można było poddać porównaniu pośredniemu.

Źródło: opracowanie własne

## 12.7 Skale oceny jakości badań

**Tabela 130.**  
**Kryteria Cooka**

Kryteria Cooka	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 131.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 132.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> </ul>

- nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)
- duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)

**Czynniki zwiększające jakość danych:**

- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne  $>2$  (albo  $<0,5$ ) oszacowane na podstawie zgodnych wyników  $\geq 2$  badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne  $>5$  (albo  $<0,2$ ) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

**Tabela 133.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Odsetki chorych z poszczególnymi nowotworami, u których stwierdza się przerzuty do kości .....	20
Tabela 2. Szacowana zachorowalność na guzy litych powodujące przerzuty do kości w Polsce w 2011 r.....	22
Tabela 3. Szacunkowa liczba chorych z poszczególnymi guzami litymi w Polsce w 2011, u których stwierdzono przerzuty do kości na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów .....	23
Tabela 4. Przeżycie chorych z przerzutami do kości w podziale na pierwotne umiejscowienie nowotworu .....	28
Tabela 5. Przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości.....	29
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości .....	35
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym (oraz ich leczenia) u chorych z przerzutami guzów litych do kości .....	48
Tabela 8. Zalecenia dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2013 r.....	51
Tabela 9. Dane wykorzystane w analizie .....	76
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	78
Tabela 11. Charakterystyka oraz wnioski z przeglądów systematycznych oceniających denosumab u chorych z przerzutami guzów litych do kości .....	81

---

Tabela 12. Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC .....	89
Tabela 13. Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC .....	90
Tabela 14. Roczny wskaźnik chorobowości kostnej na podstawie porównania: DEN vs ZOL, ZOL vs PLC, PAM vs PLC .....	90
Tabela 15. Liczba chorych z SRE ogółem oraz w podziale na poszczególne SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	90
Tabela 16. Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	92
Tabela 17. Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	92
Tabela 18. Roczny wskaźnik chorobowości kostnej na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	92
Tabela 19. Liczba chorych z SRE oraz w podziale na poszczególne SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	93
Tabela 20. Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	94
Tabela 21. Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	94
Tabela 22. Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	95
Tabela 23. Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	95
Tabela 24. Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	96

---

---

Tabela 25. Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	96
Tabela 26. Czas do wystąpienia pierwszego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	97
Tabela 27. Ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	97
Tabela 28. Liczba chorych z SRE ogółem na podstawie porównania DEN vs ZOL, ZOL vs PLC .....	98
Tabela 29. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	102
Tabela 30. Definicje punktów końcowych włączonych do analizy klinicznej.....	106
Tabela 31. Ocena homogeniczności badań, ocena jakości wyników oraz wagi punktów końcowych w skali GRADE .....	110
Tabela 32. Porównanie średnie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> (publikacja <i>Saad 2004</i> ) .....	126
Tabela 33. Porównanie średnie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w czasie 24-27 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> , <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) i <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> (publikacja <i>Saad 2004</i> ) .....	127
Tabela 34. Porównanie średnie liczby chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 7-9 mies. na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Vadhan-Raj 2012</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	129
Tabela 35. Porównanie średnie liczby chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> .....	129

---

---

Tabela 36. Porównanie pośrednie liczby chorych wymagających napromieniania kości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>Martin 2012</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	132
Tabela 37. Porównanie pośrednie wyników na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Vadhan-Raj 2012</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	133
Tabela 38. Podsumowanie skuteczności dla porównania denosumabu względem leczenia objawowego.....	134
Tabela 39. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	140
Tabela 40. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	140
Tabela 41. Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	142
Tabela 42. Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	142
Tabela 43. Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	143
Tabela 44. Porównanie pośrednie częstości występowania niedokrwistości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	144
Tabela 45. Porównanie pośrednie częstości występowania neutropenii w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	144

---



---

Tabela 46. Porównanie pośrednie częstości występowania spadku łaknienia w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	146
Tabela 47. Porównanie pośrednie częstości występowania odwodnienia w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	146
Tabela 48. Porównanie pośrednie częstości występowania odwodnienia w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	147
Tabela 49. Porównanie pośrednie częstości występowania jadłowstrętu w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	148
Tabela 50. Porównanie pośrednie częstości występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Henry 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	149
Tabela 51. Porównanie pośrednie częstości występowania hipokalcemii ogółem w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	149
Tabela 52. Porównanie pośrednie częstości występowania bezsenności w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	152
Tabela 53. Porównanie pośrednie częstości występowania bezsenności w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Rosen 2003</i> i <i>Kohno 2005</i> .....	152
Tabela 54. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu głowy w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	155

---

---

Tabela 55. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu głowy w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Rosen 2003</i> i <i>Kohno 2005</i> .....	155
Tabela 56. Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	156
Tabela 57. Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> .....	157
Tabela 58. Porównanie pośrednie częstości występowania zawrotów głowy w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	157
Tabela 59. Porównanie pośrednie częstości występowania parestezji w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	158
Tabela 60. Porównanie pośrednie częstości występowania parestezji w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	158
Tabela 61. Porównanie pośrednie częstości występowania duszności w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	160
Tabela 62. Porównanie pośrednie częstości występowania duszności w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Rosen 2003</i> i <i>Kohno 2005</i> .....	160
Tabela 63. Porównanie pośrednie częstości występowania kaszlu w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	163

---

---

Tabela 64. Porównanie pośrednie częstości występowania kaszlu w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	163
Tabela 65. Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia płuc w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	166
Tabela 66. Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia płuc w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	166
Tabela 67. Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia nosogardzieli w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	167
Tabela 68. Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	169
Tabela 69. Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	169
Tabela 70. Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	170
Tabela 71. Porównanie pośrednie częstości występowania nudności w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	170
Tabela 72. Porównanie pośrednie częstości występowania zapań w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	171
Tabela 73. Porównanie pośrednie częstości występowania zapań w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	171

---

---

Tabela 74. Porównanie średnie częstości występowania zaparć w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> .....	172
Tabela 75. Porównanie średnie częstości występowania zaparć w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> .....	173
Tabela 76. Porównanie średnie częstości występowania zaparć w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	173
Tabela 77. Porównanie średnie częstości występowania biegunki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	174
Tabela 78. Porównanie średnie częstości występowania biegunki w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	174
Tabela 79. Porównanie średnie częstości występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> .....	175
Tabela 80. Porównanie średnie częstości występowania biegunki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> .....	175
Tabela 81. Porównanie średnie częstości występowania biegunki w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	176
Tabela 82. Porównanie średnie częstości występowania wymiotów w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	177
Tabela 83. Porównanie średnie częstości występowania wymiotów w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	177

---

---

Tabela 84. Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> .....	178
Tabela 85. Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> .....	179
Tabela 86. Porównanie pośrednie częstości występowania wymiotów w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	179
Tabela 87. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu brzucha w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	180
Tabela 88. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu brzucha w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	180
Tabela 89. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu w nadbrzuszu w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	181
Tabela 90. Porównanie pośrednie częstości występowania niestrawności w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	181
Tabela 91. Porównanie pośrednie częstości występowania niestrawności w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> ( <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	182
Tabela 92. Porównanie pośrednie częstości występowania zapalenia jamy ustnej w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	183

---

---

Tabela 93. Porównanie średnie częstości występowania łysienia w czasie 11,7-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Kohno 2005</i> .....	185
Tabela 94. Porównanie średnie częstości występowania bólu kości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	187
Tabela 95. Porównanie średnie częstości występowania bólu kości w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	187
Tabela 96. Porównanie średnie częstości występowania bólu kości w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> .....	188
Tabela 97. Porównanie średnie częstości występowania bólu kości w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> .....	188
Tabela 98. Porównanie średnie częstości występowania bólu kości w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	189
Tabela 99. Porównanie średnie częstości występowania bólu stawów w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	189
Tabela 100. Porównanie średnie częstości występowania bólu stawów w czasie 9-12 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	190
Tabela 101. Porównanie średnie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	190
Tabela 102. Porównanie średnie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	191

---

---

Tabela 103. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	191
Tabela 104. Porównanie pośrednie częstości występowania bólu mięśniowego w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	192
Tabela 105. Porównanie pośrednie częstości występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Zaghloul 2010</i> .....	192
Tabela 106. Porównanie pośrednie częstości występowania niewydolności nerek w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	195
Tabela 107. Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	197
Tabela 108. Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 6,6-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	197
Tabela 109. Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	198
Tabela 110. Porównanie pośrednie częstości występowania zmęczenia w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	198
Tabela 111. Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	199
Tabela 112. Porównanie pośrednie częstości występowania gorączki w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	199

---

---

Tabela 113. Porównanie średnie częstości występowania gorączki w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> .....	200
Tabela 114. Porównanie średnie częstości występowania gorączki w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	201
Tabela 115. Porównanie średnie częstości występowania wzrostu stężenia kreatyniny w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	203
Tabela 116. Porównanie średnie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 11,7-15 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	203
Tabela 117. Porównanie średnie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 7-9 miesięcy na podstawie badania <i>Henry 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) .....	204
Tabela 118. Porównanie średnie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 9-11,7 miesięcy na podstawie badania <i>Fizazi 2011</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ).....	205
Tabela 119. Porównanie średnie częstości występowania utraty masy ciała w czasie 15-17 miesięcy na podstawie badania <i>Stopeck 2010</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> ) oraz badania <i>Saad 2002</i> .....	205
Tabela 120. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania denosumabu względem leczenia objawowego .....	207
Tabela 121. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.....	210
Tabela 122. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...224	224
Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap .....	226

---



---

Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap .....	226
Tabela 125. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	227
Tabela 126. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	229
Tabela 127. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....	272
Tabela 128. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	272
Tabela 129. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	273
Tabela 130. Kryteria Cooka .....	274
Tabela 131. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	274
Tabela 132. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	274
Tabela 133. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	276

---

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....	64
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	70
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap .....	74
Rysunek 4. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (parametr HR) .....	255
Rysunek 5. Liczba chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	256
Rysunek 6. Liczba chorych z powikłaniami kostnymi (bez HCM) w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD) .....	256
Rysunek 7. Częstość występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Henry 2011</i> (parametr OR) .....	257
Rysunek 8. Częstość występowania hipokalcemii w czasie 6-9 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Henry 2011</i> (parametr RD) .....	258
Rysunek 9. Częstość występowania bezsenności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	258
Rysunek 10. Częstość występowania bezsenności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD) .....	259
Rysunek 11. Częstość występowania bólu głowy w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	259
Rysunek 12. Częstość występowania bólu głowy w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD) .....	260

---

Rysunek 13. Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12-15 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr OR) .....	260
Rysunek 14. Częstość występowania zawrotów głowy w czasie 12-15 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr RD).....	261
Rysunek 15. Częstość występowania duszności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	261
Rysunek 16. Częstość występowania duszności w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD).....	262
Rysunek 17. Częstość występowania zaparć w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	262
Rysunek 18. Częstość występowania zaparć w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD).....	263
Rysunek 19. Częstość występowania zaparć w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr OR) .....	263
Rysunek 20. Częstość występowania zaparć w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr RD) .....	264
Rysunek 21. Częstość występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	264
Rysunek 22. Częstość występowania biegunki w czasie 9-12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD).....	265
Rysunek 23. Częstość występowania wymiotów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	265
Rysunek 24. Częstość występowania wymiotów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD).....	266
Rysunek 25. Częstość występowania wymiotów w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr OR) .....	266

---

---

Rysunek 26. Częstość występowania wymiotów w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr RD) .....	267
Rysunek 27. Częstość występowania bólu kości w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr OR) .....	267
Rysunek 28. Częstość występowania bólu kości w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (parametr RD).....	268
Rysunek 29. Częstość występowania bólu kości w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr OR) .....	268
Rysunek 30. Częstość występowania bólu kości w czasie 12-15 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Saad 2002</i> (parametr RD) .....	269
Rysunek 31. Częstość występowania bólu stawów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) (parametr OR).....	269
Rysunek 32. Częstość występowania bólu stawów w czasie 9-12 mies. na podstawie metaanalizy badań <i>Kohno 2005</i> i <i>Rosen 2003</i> (publikacja <i>Lipton 2003</i> ) (parametr RD).....	270
Rysunek 33. Częstość występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Stopeck 2010</i> (parametr OR) .....	270
Rysunek 34. Częstość występowania martwicy kości szczęki w czasie 12 miesięcy na podstawie metaanalizy badań <i>Fizazi 2011</i> i <i>Stopeck 2010</i> (parametr RD) .....	271

---

---

## Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości*, 2012
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 51/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xgeva (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości*, 2012
  3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 69/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zomikos® (kwas zoledronowy) 4 mg/5ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości*, 2013
  4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko nr 38/2012 Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej: „denosumabu we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości*, 2012
  5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi*, 2008
-

- 
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne*, 2014
  7. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne*, 2014
  8. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Zoledronic acid Actavis (EAN 5909990975730) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne*, 2014
  9. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie oceny leku Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości*, 2013
  10. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
  11. Alberta Health Service, *Clinical Practice Guideline GU-004, Prostate Cancer*, 2011
  12. Alberta Health Services, *Clinical Practice Guideline. Bone health in Patients with Breast cancer*, wersja 1. 2012
  13. American Society of Clinical Oncology, *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer*, American Society of Clinical Oncology, 2011
  14. Australian Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer*, 2010
  15. Berenson J., Rosen, L. Howell A. *Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose-response study*. Cancer (2001) 91 (1191-1200)
  16. Bone Oncology Group of Chinese Orthopaedic Association, *Experts' agreement on therapy for bone metastases*. Orthopedic Surgery 2010, 2, 4: 241 – 253
  17. Borówka A, Dobruch J, Antoniewicz A., *Przerzuty raka stercza do kości – objawy, rozpoznanie, patogeneza*. Urologia Polska 2006, 59,1
-

- 
18. Bronner F, Farach-Carson M, *Bone & cancer*. Springer 2009
  19. Brzozowska A., Mazurkiewicz M., Mazurkiewicz T. i in., *Analiza czynników prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości*, Współczesna onkologia 2001,5(1):20-2
  20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CDEC final recommendation, Denosumab*, CDEC Meeting, 2011, 1-5
  21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonafos<sup>®</sup>*
  22. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamidronat medac<sup>®</sup>*
  23. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva<sup>®</sup>*
  24. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis<sup>®</sup>*
  25. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
  26. European Association of Urology, *Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*, 2013
  27. European Association of Urology, *Guidelines on Prostate Cancer*, 2013
  28. European Association of Urology, *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*, 2013
  29. European Society for Medical Oncology, *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2012, 23 (suppl. 7): v11 – v19
  30. European Society for Medical Oncology, *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*, Annals of Oncology 23 (suppl. 7) :139–154, 2012
  31. European Society for Medical Oncology, *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC):ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2012, 23 (suppl. 7): v56 – v64
  32. European Society for Medical Oncology, *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 00: 1–9, 2013
  33. European Society for Medical Oncology, *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2012, 23 (suppl. 7): v66 – v71
  34. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:149
-

- 
35. Haute Autorite de Santé. *Commission de la transparence. Zometa*, Medical, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, 2013, 1-6
  36. Haute Autorite de Santé. *Transparency Committee opinion. Bondronat*, Medical, Economic and Public Health Assessment Division, 2010, 1-5
  37. Haute Autorite de Santé. *Transparency Committee opinion. Clastoban*, Medical, Economic and Public Health Assessment Division, 2010, 1-6
  38. Haute Autorite de Santé. *Transparency Committee opinion. Xgeva*, Medical, Economic and Public Health Assessment Division, 2012, 1-14
  39. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
  40. Hoesl C.E., Altwein J.E., *Biphosphonates in advanced prostate and renal cell cancer--current status and potential applications*. Urol Int. 2006;76(2):97-105
  41. Hussain S., Chiu S., *Gastric carcinoma presenting with extensive bone metastases and marrow infiltration causing extradural spinal haemorrhage*, The British Journal of Radiology, 79 (2006), 261–263
  42. International expert panel, *Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel*, Annals of Oncology, 2007, 1-13
  43. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
  44. Jastrzębski T, *Przerzuty nowotworowe do kości, nacieczenie kości – opracowanie dla lekarzy*, [www.onkonet.pl](http://www.onkonet.pl) (data dostępu 19.02.2014 r.)
  45. Katagiri H., Takahashi M., Wakai K., Sugiura H., *Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis*, J. Bone Joint Surg. 2005;87-B: 698-703
  46. Kinnane N., *Burden of bone disease*. European Journal of Oncology Nursing. 11 (SUPPL. 2) (pp S28-S31), 2007
  47. Kiwerska-Jagodzińska K., Mięka W., Góralczyk B., *Zaopatrzenie chirurgiczne złamań patologicznych kości długich*, Nowa Medycyna 2000,9
  48. Kosakowska A., *Zaawansowany rak jelita grubego- opis przypadku*, Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 223–227
  49. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu 14.03.2014 r.)
-



- 
50. Kryśkiewicz E, Lorenc R S, *Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patofizjologii kości*, *Terapia* 2006,3:58-63
  51. 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*. *Eur J Cancer*. 2012;48:3082–3092
  52. Litwiniuk M, Kopczyński Z. *Przydatność markerów obrotu kostnego w rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu leczenia przerzutów nowotworowych do kości*. *Współczesna Onkologia* 2002, 6: 6; 384 – 390.
  53. MacKenzie M., Quinton-Gladstone C., Haynes A.E., Hotte S., *Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases Secondary to Renal Cell Carcinoma*, CED-CCO Special Advice Report 18, 2010
  54. Maranda R., *Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych układu moczowego*. *Przegląd urologiczny* 2008,9(2):48
  55. National cancer Institute, *Dictionary of Cancer Terms*, <http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=45301> (data dostępu 19.02.2014 r.)
  56. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guideline in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2013*
  57. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines In Oncology. Breast Cancer*, wersja 3. 2013
  58. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines In Oncology. Kidney Cancer*, wersja 1. 2013
  59. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines In Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer*, wersja 1. 2014
  60. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours*, NICE technology appraisal guidance 265, 2012
  61. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Prostate cancer. Diagnosis and treatment*. NICE clinical guideline 58, 2008
  62. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Advanced breast cancer: diagnosis and treatment*. NICE clinical guideline 81, 2009
-

- 
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Full Guideline. Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression*, NICE National Collaborating Centre for Cancer, 2008
  64. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*
  65. Oster G., Lamerato L., Glass A., *Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems*. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2013, 21(12): 3279-86
  66. Parry-Jones T., Denosumab (XGEVA™) *Prevention of skeletal-related events from bone metastases of solid tumours (except prostate)*, NHS Wales, 2012, Protocol No. 601, Version No. 1
  67. Pawlicki M (red). *Przerzuty nowotworowe do kości – nowe kierunki leczenia*. α-medica Press. Bielsko-Biała 2004.
  68. Pawlicki M. *Nowe taktyki leczenia przerzutów nowotworowych do kości*, Współczesna Onkologia 2002,6(9):608-15.
  69. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Denosumab. Public Summary Document. PBAC Meeting, 2011, 1-6*
  70. Polska Unia Onkologii, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Tom I, 2013
  71. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement>
  72. Rolski W., Kawecki A., *Przerzuty do kości. Obraz kliniczny. Możliwości terapeutyczne w opiece paliatywnej*. Medycyna paliatywna, 2010, 4:190-7
  73. Ross J R, Saunders Y, Edmonds P M i in. *Bisfosfoniary w zapobieganiu powikłaniom przerzutów nowotworowych do kości – przegląd systematyczny*, Medycyna Praktyczna 2003,10
  74. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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

75. Sawicki W., *Histologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2009, 182-183
76. Shigemitsu A., Furukawa N., Koike N., Kobayashi H., *Endometrial Cancer Diagnosed by the Presence of Bone Metastasis and Treated with Zoledronic Acid: A Case Report and Review of the Literature*, *Case Rep Oncol.* 2010 Sep-Dec; 3(3): 471–476
77. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Denosumab (Xgeva®), 120 mg solution for injection*, Amgen, No. 752/11, Statement of Advice, 2011
78. SMC, Scottish Medicines Consortium, *SMC Advice Following Independent Review Panel Assessment. Zoledronic Acid (Zometa®)*, Novartis Europharm Ltd, No. 29/02, Summary of Recommendation, 2004
79. Sobin L H, Gospodarowicz M K, Wittekind C. *TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych*, Via Medica 2010
80. Sociedad Española de Oncología Médica, *SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer*, *Clin Transl Oncol* (2012) 14:520-527
81. Sociedad Española de Oncología Médica, *SEOM guidelines for treatment of bone metastases from solid tumours*, *Clin Transl Oncol* (2012) 14:505-511
82. Stanisławowski M, Kmieć Z. *Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom*, *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej* 2009,63:234-41
83. StatsDirect [http://www.statsdirect.com/help/default.htm#rates/incidence\\_rates.htm](http://www.statsdirect.com/help/default.htm#rates/incidence_rates.htm) (data dostępu 5.03.2014 r.)
84. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, *Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696*
85. Wcisło G, Oborska S, Bodnar L i in. *Nowe możliwości leczenia kwasem zoledronowym przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, na tle zdobyczy badań molekularnych*. *Współczesna Onkologia* 2006; 10 (1): 34–43
86. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
87. WHO, wyznaczenie DDD, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (data dostępu 08.03.2011)

- 
88. Woźniak W., *Nowotwory kości, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011, 859-867
89. Wysocka M, Pawlak W Z. *Przerzuty do kości najczęściej obserwuje się w przebiegu raka piersi i prostaty*, *Postępy w Medycynie* 2002,17(44)

#### **Badania włączone do analizy – I etap**

90. Ford J., Cummins E., Sharma P., Elders A. i in., *Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours*, *Health Technology Assessment* 2013, 17 (29): 1-385
91. Ford J.A., Jones R., Elders A., Mulatero C. i in., *Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis*, *European Journal of Cancer* 2013, 49 (2): 416-430
92. Gartrell B.A., Coleman R.E., Fizazi K., Miller K. i in., *Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer*, *European Urology* 2014, 65 (2): 278-286
93. Huang W., Huang C., Liu J., Zheng H. i in., *Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis*, *Plos One* 2012, 7 (7): 1-8
94. Kyrgidis A., Tzellos T.-G., Toulis K., Arora A. i in., *An evidence-based review of risk-reductive strategies for osteonecrosis of the jaws among cancer patients*, *Current Clinical Pharmacology* 2013, 8 (2): 124-134
95. Peddi P., Lopez-Olivo M.A., Pratt G.F., Suarez-Almazor M.E., *Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis*, *Cancer Treatment Reviews* 2013, 39 (1): 97-104
96. Qi W. -X., Tang L., He A. -N., Yao Y. i in., *Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials*, *Int. Journal of Clinical Oncology* 2013, 1-8
97. Qi W.-X., Lin F., He A.-N., Tang L.-N. i in., *Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies*, *Current Medical Research and Opinion* 2013, 29 (9): 1067-1073
-

- 
98. Seal B.S., Asche C.V., Puto K., Allen P.D., *Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review*, Value in Health 2013, 16 (5): 872-890
99. Sun L., Yu S., *Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A systematic review and meta-analysis*, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 2013, 36 (4): 399-403
100. Wong M., Stockler M., Pavlakis N., *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 1-109

### **Badania włączone do analizy – II etap**

101. European Medicines Agency, *Assessment report for Xgeva®. International non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/002173*, 2011
102. Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damiao R. i in., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study*, The Lancet 2011, 377 (9768): 813-822
103. Henry D., Vadhan-Raj S., Hirsh V. i in., *Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors*, Support Care Cancer 2014, 22(3): 679-87
104. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. i in., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29 (9):1125-1132
105. Martin M., Bell R., Bourgeois H. i in., *Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: Results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid*, Clinical Cancer Research 2012, 18 (17): 4841-4849
106. Stopeck A., Lipton A., Body J.-J. i in., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study*, Journal of Clinical Oncology 2010, 28 (35): 5132-5139
107. Vadhan-Raj S., Moos R., Fallowfield L. i in., *Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: Results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid*, Annals of Oncology 2012, 23 (12): 3045-3051
-

### Badania włączone do analizy – III etap

108. Kohno N., Aogi K., Minami H. i in., *Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005, 23 (15): 3314-3321
109. Lipton A., Zheng M., Seaman J., *Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma*, Cancer 2003, 98 (5): 962-969
110. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S. i in., *Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003, 21 (16): 3150-3157
111. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., *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
112. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., *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
113. Zaghloul M.S., Boutrus R., El-Hossieny H i in., *A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer*, International Journal of Clinical Oncology 2010, 15 (4): 382-389

### Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

114. Amgen Biotechnologia, *Przypadki objawowej hipokalcemii, w tym przypadki zakończzone zgonem, u pacjentów leczonych produktem XGEVA® (denosumab)*, 2012
115. Amgen Biotechnologia, *Ryzyko wystąpienia atypowego złamania kości udowej u pacjentów leczonych produktem Prolia® (denosumab)*, 2013
116. Amgen Inc., *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Number 07 Denosumab (XGEVA)*, 2013
117. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®*
118. Food And Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Xgeva (denosumab) injection, for subcutaneous use*, 2013

### Badania wykluczone z analizy – I etap

119. Hutton B., Addison C.L., Campbell K. i in., *A systematic review of dosing frequency with bone-targeted agents for patients with bone metastases from breast cancer.*, Journal of Bone Oncology 2013, 2 (3): 123-131
120. Lipton A., Fizazi K., Stopeck A., Henry D., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials*, Eur. J Cancer 2012, 48(16): 3082-92
121. Lopez-Olivo M., Shah N., Pratt G., Risser J., *Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis (structured abstract)*, Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012, (1): 2985-2998
122. Saad F., Brown J., Van Poznak C. i in., *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases*, Ann Oncol. 2012, 23(5):1341-7
123. Serpa Neto A., Tobias-Machado M., Esteves M., Senra M., *Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*, Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2012, 15 (1): 36-44
124. Van den Wyngaert T., Wouters K., Huizing M., Vermorcken J., *RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem?*, Support Care Cancer 2011, 19 (12): 2035-40

### Badania wykluczone z analizy – II etap

125. Body J., Lipton A., Gralow J. i in., *Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure*, Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2010, 25 (3):440-6
126. Campbell-Baird C., Lipton A., Sarkeshik M. i in., *Incidence of acute phase adverse events following denosumab or intravenous bisphosphonates: Results from a randomized, controlled phase II study in patients with breast cancer and bone metastases*, Community Oncology 2010, 7 (2): 85-89
127. Chawla S., Henshaw R., Seeger L. i in., *Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study*, The Lancet Oncology 2013, 14 (9): 901-908

- 
128. Cleeland C.S., Body J.-J., Stopeck A. i in., *Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid*, *Cancer* 2013, 119 (4): 832-838
129. Lipton A., *Denosumab in breast cancer.*, *Current Oncology Reports* 2011, 13 (1): 1-4
130. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. i in., *Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases*, *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25 (28): 4431-4437
131. Lipton A., Steger GG., Figueroa J., Alvarado C., i in., *Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy*, *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008, 14 (20): 6690-6
132. Mathias S.D., Crosby R.D., Qian Y., Jiang Q. i in., *Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the brief pain inventory-short form*, *Journal of Supportive Oncology* 2011, 9 (2): 72-78
133. Okada N., Kawazoe K., Teraoka K. i in., *Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2013, 36 (10): 1622-1626
134. Saad F., Brown JE., Poznak C. i in., *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases*, *Annals of Oncology* 2012, 23 (5): 1341-1347
135. Scagliotti G.V., Hirsh V., Siena S. i in., *Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study*, *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7 (12): 1823-1829
136. Shapiro C.L., *Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid*, *Breast Diseases* 2013, 24 (3): 220-221

### **Badania wykluczone z analizy – III etap**

137. Berruti A., Cook R., Saad F. i in., *Prognostic role of serum parathyroid hormone levels in advanced prostate cancer patients undergoing zoledronic acid administration*, *Oncologist* 2012, 17 (5): 645-652
-



- 
138. Carteně G., Bordonaro R., Giotta F. i in., *Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial*, *The oncologist* 2006, 11 (7): 841-8
139. Hershman D., McMahon D., Crew K. i in., *Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment*, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, 95 (2): 559-66
140. Hirsh V., Major P.P., Lipton A. i in., *Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity*, *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3 (3): 228-236), 2008.
141. Hirsh V., Tchekmedyan N., Rosen L., Zheng M. i in., *Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications*, *Clinical lung cancer* 2004, 6 (3): 170-4
142. Israeli R.S., Rosenberg S.J., Saltzstein D.R. i in., *The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy.*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2007, 5 (4): 271-277
143. Kapoor A., Gupta A., Desai N., Ahn H., *Effect of zoledronic acid on bone mineral density in men with prostate cancer receiving gonadotropin-releasing hormone analog*, *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2011, 12 (1): 47-53
144. Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M. i in., *Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid*, *Clinical Cancer Research* 2004, 10 (18 II):6397s-6403
145. Lipton A., Small E., Saad F, Gleason D. Gordon D. i in., *The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: A comparison to pamidronate*, *Cancer Investigation* 2002, 20 (2): 45-54
146. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. i in., *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial*, *Cancer* 2004, 100 (12): 2613-2621
147. Ryan C.W., Huo D., Bylow K. i in., *Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid*, *BJU International* 2007, 100 (1): 70-75
-

- 
148. Ryan C.W., Huo D., Stallings J.W., Davis R.L i in., *Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy*, Urology 2007, 70 (1):122-6
149. Saad F., Chen Y.-M., Gleason D.M., Chin J., *Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases*, Clinical Genitourinary Cancer 2007, 5 (6): 390-396
150. 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
151. Saad F., Eastham J., *Zoledronic acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer*, Urology 2010, 76 (5): 1175-1181
152. Saad F., Lipton A., Cook R., Chen Y.M. i in., *Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease*, Cancer 2007 , 110 (8): 1860-7
153. Saad F., Segal S., Eastham J., *Prostate-specific antigen kinetics and outcomes in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with or without zoledronic acid*, European Urology 2014, 65 (1): 146-153
154. Saad F., *Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone*, Clinical Prostate Cancer 2002, 1 (3): 145-152
155. Schulman C.C., *Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma.*, European Urology 2004, 3 (5): 40-45
156. Smith M.R., Cook R.J., Coleman R., Brown J i in., *Predictors of Skeletal Complications in Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer*, Urology 2007, 70 (2): 315-319
157. Weinfurt K.P., Anstrom K.J., Castel L.D. i in., *Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer.*, Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 2006, 17 (6): 986-9
-