

Analiza Kliniczna

Xgeva[®] (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 kwietnia 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	25
1 Cel opracowania.....	26
2 Metodyka	26
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	27
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	29
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	32
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	32
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.5 Analiza statystyczna	33
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	35
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	44
5 Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	
47	
5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	47
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	57
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	62
5.4 Zakres analiz porównania pośredniego	65
5.5 Skuteczność kliniczna.....	68
5.5.1 Czas do pierwszego zdarzenia SRE	68
5.5.2 Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (analiza „multiple events”).....	70
5.5.3 Roczna częstość SRE	75
5.6 Bezpieczeństwo	77

5.6.1	Oslabienie (astenia).....	77
5.6.2	Biegunka.....	79
5.6.3	Ból głowy.....	80
5.6.4	Ból kości.....	81
5.6.5	Ból stawów.....	83
5.6.6	Duszność.....	84
5.6.7	Gorączka.....	85
5.6.8	Hipokalcemia.....	87
5.6.9	Hipokalcemia 3 lub 4 stopnia nasilenia.....	88
5.6.10	Jadłowstręt.....	89
5.6.11	Obrzęki obwodowe.....	91
5.6.12	Niedokrwistość.....	92
5.6.13	Nudności.....	94
5.6.14	Wymioty.....	95
5.6.15	Zaparcia.....	96
5.6.16	Zmęczenie.....	98
5.6.17	Zmniejszone łaknienie.....	99
5.6.18	Zgony.....	100
5.7	Dodatkowe wyniki bezpośredniego porównania DEN vs ZOL, których nie wykorzystano w ramach porównania pośredniego.....	101
6	Szczyzak plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie).....	106
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	106
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	113
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	113
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	116
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	121
6.4	Zakres analiz – porównanie bezpośrednie i pośrednie.....	123
6.5	Skuteczność kliniczna.....	125
6.5.1	Czas do pierwszego zdarzenia SRE.....	125
6.5.2	Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”).....	130
6.5.3	Przeżycie całkowite.....	131
6.5.4	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	137

6.5.4.1	PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (badanie <i>Raje 2018</i>)	140
6.6	Bezpieczeństwo	142
6.6.1	AEs ogółem.....	142
6.6.1.1	AEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	143
6.6.2	SAEs.....	144
6.6.3	Hipokalcemia.....	145
6.6.4	Martwica kości szczęki (ONJ).....	146
6.6.5	Ostra białaczka	147
6.6.6	Zgony.....	148
6.6.7	Zgony związane z leczeniem.....	149
6.6.8	Hiperglikemia	150
6.6.9	Ocena bezpieczeństwa DEN vs ZOL na podstawie wyników badania <i>Raje 2018</i>	151
6.6.9.1	Kluczowe zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs).....	152
6.6.9.2	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	156
6.6.9.3	Najczęstsze TEAEs.....	162
7	Dodatkowa ocena skuteczności – przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs BSC – badania bez randomizacji	166
7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	166
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	168
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	168
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	169
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	173
7.4	Skuteczność	173
7.4.1	Powikłania kostne (SRE)	173
7.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	175
7.4.3	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	175
7.5	Bezpieczeństwo	176
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	177
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	184
10	Badania w toku.....	188
11	Wyniki	191
12	Dyskusja	206

13	Ograniczenia	213
14	Wnioski końcowe	217
15	Załączniki.....	218
15.1	Wszystkie TEAEs odnotowane w badaniu <i>Raje 2018</i>	218
15.2	TEAEs ≥ 3 stopnia odnotowane w badaniu <i>Raje 2018</i>	251
15.1	Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji chorych z guzami litymi	284
15.1.1	Fizazi 2011	284
15.1.2	Henry 2011 (populacja opisana w publikacji Henry 2014)	285
15.1.3	Stopeck 2010	286
15.1.4	Kohno 2005.....	288
15.1.5	Rosen 2003	289
15.1.6	Saad 2002	290
15.1.7	Zaghloul 2010	291
15.1	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji chorych z guzami litymi	294
15.1.1	Fizazi 2011	294
15.1.2	Henry 2011	296
15.1.3	Stopeck 2010	298
15.1.4	Kohno 2005.....	300
15.1.5	Rosen 2003	302
15.1.6	Saad 2002	304
15.1.7	Zaghloul 2010	306
15.2	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badań uwzględnionych w porównaniu DEN vs kontrola (ZOL lub BSC) w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym	308
15.2.1	<i>Raje 2018</i>	308
15.2.2	<i>Raje 2016</i>	310
15.2.1	Avilés 2007.....	311
15.2.1	Avilés 2013.....	313
15.3	Porównanie dwóch klasyfikacji służących do oceny stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego użytych w ocenianych badaniach	316
15.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	318
15.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	318

15.4.2	Skala Jadad.....	323
15.4.3	Skala NOS.....	323
15.4.4	Skala AMSTAR 2	327
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	334
15.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	336
15.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 337	
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	349
15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	349
15.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	356
15.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	358
15.11.1	Badania uwzględnione w ocenie porównania pośredniego denosumabu z placebo w populacji z guzami litymi	358
15.11.1.1	Denosumab vs kwas zoledronowy	358
15.11.1.1.1	Fizazi 2011	358
15.11.1.1.2	Henry 2011	361
15.11.1.1.3	Stopeck 2010	364
15.11.1.2	Kwas zoledronowy vs placebo.....	367
15.11.1.2.1	Kohno 2005	367
15.11.1.2.2	Rosen 2003	369
15.11.1.2.3	Saad 2002	371
15.11.1.2.4	Zaghloul 2010	374
15.11.2	Szpiczak plazmocytowy	375
15.11.2.1	Raje 2018	375
15.11.2.2	Raje 2016	380
15.11.2.3	Avilés 2007	384
15.11.2.4	Avilés 2013	386
15.11.3	Badania bez randomizacji	389
	Wkład autorów w opracowanie raportu	396
	Spis Tabel	397
	Spis Wykresów	402

Piśmiennictwo.....	404
--------------------	-----

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALK	Analiza Kliniczna
ALP	Fosfataza zasadowa, alakaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
bd.	Brak danych
BMA	Leczenie modyfikujące metabolizm kości (z ang. <i>Bone-Modifying Agents</i>)
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CRPC	Rak prostaty odporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
CVMP	Konwencjonalna chemioterapia CVMP (cyklofosfamid, winkrystyna, melfalan, prednizon)
DAI	Wysokodawkowa chemioterapia DAI (deksametazon, kwas retinowy, interferon alfa 2b);
DEN	Denosumab
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EGFR -TKI	<i>Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER/PR	Status receptorów hormonalnych ER/PR
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FTT	Brak prawidłowego rozwoju (z ang. <i>Failure To Thrive</i>)
GCSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCM	hiperkalcemia wynikająca z aktywności nowotworu (hypercalcemia of malignancy, HCM)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)

HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany
IPCW	Odwrotne prawdopodobieństwo cenzorowania (z ang. <i>Inverse Probability Of Censoring</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IS	Istotne statystycznie
ISS	Międzynarodowy system stopniowania zaawansowania szpiczaka (z ang. <i>International Staging System</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	Dożylne podanie leku (z ang. <i>Intravenously</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>New Ottawa Scale</i> , skala służąca do oceny jakości badań bez randomizacji z grupą kontrolną
NS	Nieistotne statystycznie
NSCLC-NOS	Niedrobnokomórkowy rak płuc nieokreślony inaczej (z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma Not Other Specified</i>)
ONJ	Martwica kości szczęki (z ang. <i>Osteonecrosis of the Jaw</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBO	Placebo
PBSC	Przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej (z ang. <i>Peripheral Blood Stem Cell Transplants</i>)
PCM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>Plasma Cell Myeloma</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progression Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
POEMS	zespół objawów polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammapatii i zaburzeń skórnych
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Antygen specyficzny dla prostaty (z ang. <i>Prostate Specific Antygen</i>)
PTH	Parathormon (z ang. <i>Parathyroid Hormone</i>)
QT	Odstęp QT – fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
ROB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCLC	Rak drobnokomórkowy płuc (z ang. <i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SRE	Zdarzenia kostne, powikłania kostne (z ang. <i>Skeletal-Related Events</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZOL	Kwas zoledronowy

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z radiograficznie potwierdzonymi przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, finansowanego w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration:

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu.

Do analizy efektywności klinicznej denosumabu włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów;
 - dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytoowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – denosumab (DEN) dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - chorzy z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów: brak leczenia, rozumiany jako najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z brakiem leczenia;
 - chorzy na szpiczaka plazmocytoowego – bisfosfoniany (kwas zoledronowy/ZOL) dawkowany zgodnie z ChPL; w przypadku przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów: brak leczenia, rozumiany jako najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO), porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo.

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):** przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; jakość życia; bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - denosumab – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej
 - Porównanie pośrednie (ZEN vs BSC+PBO) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów systematycznych, w 3 opracowaniach odnaleziono informacje na temat porównania DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (*Chen 2020, Chen 2021 i Hageman 2013*), natomiast z pozostałych pozyskano

dane na temat zestawienia denosumabu i placebo/BSC (braku aktywnego zapobiegania zdarzeniom kostnym) w populacji chorych przerzutami do kości z guzów litych (*Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a i Jakob 2020*).

Opracowania przedstawiające zestawienie DEN vs ZOL u pacjentów z PCM (*Chen 2020 i Chen 2021*) wskazują na brak istotnych różnic między tymi interwencjami w analizie czasu do wystąpienia pierwszego SRE i przeżycia całkowitego, ale jednocześnie dowodzą, że denosumab w odniesieniu do kwasu zoledronowego znamienne wydłużał czas do progresji choroby oraz istotnie zmniejszał ryzyko występowania reakcji ostrej fazy i powikłań nerkowych AEs. Przy tym stwierdzono też, że DEN charakteryzuje się znamienne większym ryzykiem hipokalcemii. Z kolei w przeglądzie *Hageman 2013* wykazano istotnie większe ryzyko zgonu podczas terapii DEN w odniesieniu do ZOL.

Z kolei u chorych z przerzutami do kości z guzów litych (z uwzględnieniem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc) w 2 przeglądach systematycznych (*Ford 2013 i Ford 2013a*) wskazano, że denosumab w porównaniu z PBO istotnie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE, a także redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs – wyniki te były zbliżone także dla populacji pacjentów z rakiem piersi, gruczołu krokowego oraz w analizie uwzględniającej pacjentów z guzami litymi, ale bez chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc różnice między DEN a brak leczenia w ocenie czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie były istotne statystycznie, natomiast były znamienne w ocenie ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs. Ponadto DEN istotnie redukuje wskaźnik chorobowości kostnej u chorych z rakiem piersi i gruczołu krokowego. Nie wykazano znamienych różnic w

prawdopodobieństwie wystąpienia SREs ogółem we wszystkich wymienionych wcześniej populacjach, jak i poszczególnych ich rodzajów w ocenie raka piersi i gruczołu krokowego. Nieco odmienne dane dotyczące porównania DEN vs PBO (braku leczenia) prezentuje przegląd systematyczny *Jakob 2020*, w którym odnotowano, że DEN istotnie redukuje częstość SREs ogółem, patologicznych złamań, ucisku rdzenia kręgowego i napromienienia kości. Jednocześnie terapia ta wiąże się jednak z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ONJ, a także AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia i nudności. Różnice we wnioskach dotyczących populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego między opracowaniem *Jakob 2020*, a przeglądami *Ford 2013* i *Ford 2013a* mogą wynikać z różnic w doborze badań do przeprowadzanych metaanaliz sieciowych. Natomiast w opracowaniu *Bozzo 2021* wykazano, że stosując DEN zamiast braku leczenia u pacjentów z przerzutami do kości z raka płuc istotnie wydłuża się czas do wystąpienia SRE oraz wystąpienia zgonu, odpowiednio MD = 9,10 (95% CI: 6,74; 11,46) miesiąca i MD = 3,30 (95% CI: 0,28; 6,31) miesiąca. Ponadto DEN w porównaniu do braku leczenia charakteryzował się znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia SRE, RR = 0,54 (95% CI 0,33, 0,87).

Ogółem odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)

W ramach porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC uwzględniono łącznie 7 badań z randomizacją – 3 po stronie porównania DEN vs ZOL: *Fizazi 2011* (rak prostaty), *Henry 2011* (guzy lite ogółem – z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty, lub szpiczaku plazmocytowym) oraz *Stopeck 2010* (rak piersi) oraz 4 po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC: *Kohn 2005* (rak piersi), *Rosen 2003* (guzy lite, z wykluczeniem raka piersi oraz prostaty), *Saad 2002* (rak prostaty), oraz *Zaghloul 2010* (rak pęcherza moczowego). W ramach analizy porównania pośredniego włączono również publikacje, prezentujące dodatkowe dane do tych badań – *Henry 2014*, w której przedstawiono wyniki dla populacji badania *Henry 2011*, ale z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim; publikacje *Rosen 2004* oraz *Saad 2004*, prezentujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji odpowiednio badań *Rosen 2003* oraz *Saad 2002*, a także publikację *Schulman 2004*, prezentującą osobno wyniki w podgrupie chorych z rakiem nerki w populacji badania *Rosen 2003*.

Wszystkie 7 badań było próbami klinicznymi z randomizacją i zaślepieniem i tylko badanie *Zaghloul 2010* prowadzono w 1 ośrodku (pozostałe próby były wieloośrodkowe). Badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, a autorzy raportowali te okresy w różny sposób (mediany, całkowite okresy) – ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL, mediany okresu obserwacji wynosiły od około 6 miesięcy do około 17 miesięcy. Z kolei, autorzy prób porównujących kwas zoledronowy z PBO+BSC ogółem w czasie od 9 do 24 miesięcy – wyjątek stanowiło badanie *Zaghloul 2010*, gdzie podano medianę okresu obserwacji, która wynosiła 7,8 miesięcy. Badania

charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad, z wyjątkiem badania *Zaghloul 2010*, które z uwagi na brak szczegółowych informacji o procesie zaślepienia, uzyskało 4 punkty.

W każdym z uwzględnionych badań włączono dorosłych pacjentów, z określonym typem nowotworu: guzy lite z wyjątkiem raka piersi i prostaty w przypadku badań *Henry 2011* oraz *Rosen 2003*, raka prostaty w przypadku prób *Fizazi 2011* oraz *Saad 2002*, raka piersi w badaniach *Stopeck 2010* oraz *Kohno 2005*, oraz raka pęcherza moczowego w próbie *Zaghloul 2010*. W próbie *Henry 2011* uwzględniono również pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – wyniki dla chorych bez tej podgrupy zostały przedstawione w publikacji *Henry 2014*. W każdym z badań wymagano obecności u włączonych pacjentów przynajmniej 1 przerzutu w kościach.

Największą próbą kliniczną uwzględnioną w porównaniu pośrednim była próba *Stopeck 2010*, która objęła łącznie 1026 osób w grupie DEN oraz 1020 w grupie ZOL. W dalszej kolejności, próba *Fizazi 2011* uwzględniała 950 chorych w grupie DEN oraz 951 ZOL, natomiast w badaniu *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) uwzględniono ogółem 800 chorych w grupie DEN oraz 797 chorych w grupie ZOL. W porównaniu do badań oceniających denosumab, populacje uwzględnione w próbach włączonych po stronie PBO+BSC były mniej liczne: największą populację oceniało badanie *Rosen 2003*, 254 vs 247, a w dalszej kolejności badanie *Saad 2002*, 214 vs 208 chorych oraz próba *Kohno 2005* obejmująca 114 pacjentów w grupie ZOL oraz 113 w grupie PBO+BSC. Najmniejszą próbą, znacznie odbiegającą od pozostałych badań pod względem liczebności była próba *Zaghloul 2010*, w której oceniono jedynie po 20 chorych w każdej z grup. Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone, choć badania oceniające

populację z rakiem piersi uwzględniały nieco młodszych pacjentów. Nie wszyscy pacjenci uczestniczący w analizowanych badaniach mieli wcześniej którekolwiek z rozpatrywanych zdarzeń kostnych (SRE), i ogólnie obserwowano mniejszy odsetek takich osób po stronie denosumabu w porównaniu z badaniami oceniającymi PBO+BSC. Odnotowano różnice w medianie czasu od diagnozy przerzutów do kości, do randomizacji – ogółem, czas ten był krótszy po stronie denosumabu – mediany wyniosły od 1,8 miesiąca do 5,19 miesięcy, podczas gdy w badaniach po stronie PBO+BSC wyniosły od 2,5 miesiąca do 17,8 miesięcy.

W ramach analizy skuteczności klinicznej zaplanowano ocenę istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności leczenia mającego na celu zapobieganie zdarzeniem kostnym – punktów końcowych analizujących ogółem ryzyko wystąpienia i częstość pojawiania się zdarzeń kostnych (SRE). Analizy były ograniczone dostępnością danych w badaniach uwzględnionych po obu stronach porównania i ostatecznie oceniono trzy parametry związane z SRE: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, ocenę czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (która w praktyce oznaczała analizę częstości występowania tych zdarzeń), oraz ocenę rocznej częstości występowania SRE w przeliczeniu na pacjenta. W ramach oceny bezpieczeństwa, w porównaniu pośrednim zestawiono te zdarzenia niepożądane, które odnotowano zarówno w badaniach oceniających denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym, oraz w badaniach porównujących kwas zoledronowy z placebo. Zarówno w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględniano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu, w zależności od dostępności informacji dla danego punktu końcowego. Gdy dane dotyczące danego punktu końcowego były

dostępne z więcej niż jednego badania, wykonywano metaanalizę tych badań.

Skuteczność kliniczna

Czas do pierwszego zdarzenia SRE: w ramach analizy badań oceniających populację z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PBO+BSC: **HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77)**. Podobny wynik dało porównanie pośrednie wykonane w populacji niezależnie od rodzaju nowotworu: **HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)**. W obu przypadkach, denosumab niemal o połowę zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzeń SRE w porównaniu do najlepszej opieki medycznej, a obserwowane efekty były istotnie statystycznie.

Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE/częstość występowania SRE: W ramach oceny guzów litych ogółem (bez raka piersi i prostaty) odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do PBO+BSC: **rate ratio = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)**. Również istotny statystycznie, a liczbowo większy efekt odnotowano w populacji chorych z rakiem piersi: **rate ratio = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73)**. Denosumab zmniejszał istotnie częstość zdarzeń SRE w porównaniu z PBO+BSC również u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację: **rate ratio = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72)**, rakiem nerki: **rate ratio = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67)**, jak i wśród pacjentów z rakiem płuca: **rate ratio = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98)**. Przeprowadzone porównanie pośrednie niezależnie od rodzaju nowotworu, podobnie jak w przypadku analiz w poszczególnych typach nowotworów, wskazywało na istotne zmniejszenie częstości

występowania zdarzeń SRE po podaniu denosumabu, w porównaniu do PBO+BSC: **rate ratio = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64)**. Wynik analizy wrażliwości (po stronie PBO+BSC usunięto z metaanalizy badanie *Zaghloul 2010*) był zbliżony i również wskazywał na istotne zmniejszenie częstości zdarzeń SRE podczas terapii denosumabem, względem placebo: **rate ratio = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,66)**.

Roczna częstość SRE: w populacji chorych z rakiem piersi porównanie pośrednie denosumabu z PBO+BSC wskazywało na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po stronie denosumabu: **rate ratio = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66)**. Wynik również był istotny w populacji guzów litych ogółem, gdzie w analizie również odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE w przypadku zastosowania denosumabu: **rate ratio = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73)**. W przeprowadzonej analizie wrażliwości, w której z metaanalizy badań po stronie PBO+BSC usunięto badanie *Zaghloul 2010*, wynik był podobny i wciąż wskazywał na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu: **0,52 (95% CI: 0,33; 0,81)**.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z PBO+BSC prowadzono ogółem, niezależnie od rodzaju nowotworu ocenianego w badaniu – w ramach oceny udało się porównać ryzyko wystąpienia osłabienia (astenii), biegunki, bólu głowy, bólu kości, bólu stawów, duszności, gorączki, hipokalcemii (ogółem oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia), jadłowstrętu, obrzęków obwodowych, niedokrwistości, nudności, wymiotów, zaparć, zmęczenia, zmniejszonego łaknienia oraz zgonów. W większości przypadków, profil bezpieczeństwa denosumabu nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów

otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane hipokalcemii oraz hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu: odpowiednio RR = 10,93 (95% CI: 5,25; 22,75), NNH = 3 (95% CI: 3; 4) oraz RR = 3,60 (95% CI: 1,21; 10,68) – przy czym w tym drugim przypadku parametr RD nie uzyskał istotności statystycznej, co może sugerować niepewność oszacowania, więc ostatecznie wynik należy uznać za nieistotny statystycznie. Również duszność obserwowano istotnie częściej po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PBO+BSC: RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 12 (95% CI: 7; 60). Z kolei, bóle kości obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do standardowego leczenia: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 5; 15).

Szpiczak plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie)

Odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzone w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego (PCM), oceniające bezpośrednie porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL): *Raje 2018* i *Raje 2016*. Badanie *Raje 2016* opisywało część populacji większego badania *Henry 2011* – prowadzonego w populacji z przerzutami z guzów litych (z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem plazmocytozowym; pacjenci ze szpiczakiem stanowili 10% ocenianej populacji. Dodatkowo włączono publikację *Terpos 2021* prezentującą wyniki analizy eksploracyjnej mającej na celu identyfikację czynników, które mogą mieć wpływ na przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas leczenia denosumabem i kwasem zoledronowym – analiza podgrupy pacjentów z badania *Raje 2018*.

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie efektywności denosumabu w dodatkowej populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazania do zastosowania bisfosfoniaków, gdzie komparatorem będzie placebo/BSC, celem wykonania porównania pośredniego włączono dwa badania z randomizacją oceniające kwas zoledronowy versus BSC: *Avilés 2007* i *Avilés 2013*. Badania te umożliwiały wykonanie porównania w stosunkowo homogennej populacji pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem i zmianą kostną, poddawanych pierwszoliniowej terapii przeciwnowotworowej.

Wszystkie opisywane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, jednak tylko w badaniach przedstawiających porównanie DEN vs ZOL zastosowano podwójne zaślepienie (utrzymywane przy pomocy placebo) z podwójnym maskowaniem. W badaniach porównujących ZOL vs BSC nie wprowadzono zaślepienia, a kwas zoledronowy podawany był w sposób jawny. Badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL w badaniu *Raje 2018* mediany okresu obserwacji dla grup DEN i ZOL wyniosły około 17 miesięcy (dla DEN 17,3 miesiąca, IQR: 8,9-28,5 i dla ZOL 17,6 miesiąca, IQR: 9,4-28,1), podobnie jak w badaniu *Raje 2016*, z tym, że w tym przypadku podano wartości średnie – 17,0 miesięcy (SD: 7,8) dla DEN i 17,4 miesięcy (SD: 8,0) dla ZOL. Natomiast badania porównujące ZOL z BSC miały dłuższy okres obserwacji, w *Avilés 2007* mediana wyniosła 49,6 miesięcy (zakres: 34-72), a w *Avilés 2013* 69,8 miesięcy (zakres: 36,5-96).

Badania uwzględnione w porównaniu DEN vs ZOL charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Natomiast badania oceniające porównanie ZOL vs BSC ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną punktację i

charakteryzowały się niską jakością – badanie *Avilés 2013* uzyskało 3 punkty, a *Avilés 2007* miało dodatkowo obniżoną punktację za brak opisu metody randomizacji i uzyskało tylko 2 punkty.

Wszystkie z analizowanych badań obejmowały populację dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozy. W próbie *Raje 2018* wymagano, aby byli to chorzy nowozdiagnozowani, przy czym dopuszczano zaplanowanie lub stosowanie terapii przeciwszpiczkowej pierwszej linii. W pozostałych próbach wymagano, aby chorzy nie byli wcześniej leczeni. W większości wymagano, aby chory miał ≥ 1 zmianę lityczną (*Raje 2018*, *Avilés 2007*) lub zaawansowaną chorobę obejmującą kości (*Raje 2016*), potwierdzone badaniem radiograficznym (*Raje 2018*, *Raje 2016*). Wszyscy włączani chorzy powinni charakteryzować się przynajmniej dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2 w próbach *Raje 2018*, *Raje 2016* i *Avilés 2013*, ECOG < 3 w próbie *Avilés 2007*). Ponadto wymagano prawidłowej czynności nerek (*Raje 2018*, *Raje 2016* i *Avilés 2013*) i wątroby (*Raje 2018*, *Raje 2016*).

Największą próbą kliniczną uwzględnioną w porównaniu była próba *Raje 2018*, która objęła po 859 pacjentów w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego, podczas gdy druga z prób, *Raje 2016*, uwzględniała 87 chorych w grupie denosumabu oraz 93 w grupie kwasu zoledronowego. W porównaniu do badań oceniających denosumab, populacje uwzględnione w próbach włączonych po stronie PBO były mniej liczne: do badania *Avilés 2007* włączono 151 pacjentów w grupie kwasu zoledronowego i 157 w grupie placebo, a do próby *Avilés 2007* odpowiednio 46 i 48 chorych.

Skuteczność kliniczna

Czas do pierwszego zdarzenia SRE.

DEN versus ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

Analiza dodatkowa I [z uwzględnieniem czynników stratyfikacji] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,12); p = 0,7758.

Analiza dodatkowa II [z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania: pacjenci bez zdarzeń SRE cenzorowani w dniu ostatniej oceny SRE, zamiast w momencie zakończenia fazy leczenia] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9317.

Analiza dodatkowa III [IPCW: na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji randomizacji, ważony odwrotnym prawdopodobieństwem cenzorowania przy stwierdzeniu pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

Analiza post-hoc (wykonana po 15 miesiącach). Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z

badan ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie mniejsze w grupie denosumabu, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,09); p = 0,1695.

DEN versus ZOL. Ocena częstości występowania SRE wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem, a kwasem zoledronowym. W badaniu *Raje 2018* stosunek częstości (*rate ratio*) wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE w grupie DEN vs ZOL wyniósł 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84; n = 565 dla obu grup. Natomiast w badaniu *Raje 2016* hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego wyniósł HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); p = 0,3.

DEN versus BSC. W badaniach porównujących BSC vs ZOL wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia SRE u chorych otrzymujących BSC, w badaniu *Avilés 2013*: RR = 1,66 (95% CI: 1,03; 2,67); p = 0,0363; NNT = 11 (95% CI: 6; 114); w badaniu *Avilés 2007*: RR = 2,20 (95% CI: 1,18; 4,11); p = 0,0128; NNT = 4 (95% CI: 3; 14). Ze względu na różnice w raportowaniu tego punktu końcowego w badaniach dla DEN i komparatora wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe.

Przeżycie całkowite (OS).

DEN versus ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27).

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie

różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,24).

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,22).

DEN versus BSC. Powyższe wyniki metaanalizy DEN vs ZOL wykorzystano w porównaniu pośrednim DEN vs BSC, zestawiając z wynikami metaanalizy dla BSC vs ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Porównanie BSC vs ZOL wykazało istotne zwiększenie ryzyka zgonu w grupie BSC, HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51). Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotne** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79)**.

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotne** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)**.

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotne** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)**.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

DEN versus ZOL. Mediana PFS dla porównania **DEN vs ZOL** wyniosła: 46,1 (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 (95% CI: 30,2; NO) miesięcy; liczba zdarzeń PD: 219 vs 260 (badanie *Raje 2018*). Ryzyko progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych DEN w porównaniu do ZOL, **HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036**.

DEN versus BSC. Porównanie BSC vs ZOL (metaanaliza danych z badań *Avilés 2007* i *Avilés 2013*) wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie BSC, HR= 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45). Porównanie pośrednie DEN vs BSC wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie denosumabu: **HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64).**

Analiza eksploracyjna PFS, DEN vs ZOL, publikacja Terpos 2021

- **U pacjentów z zamiarem ASCT** w grupie DEN obserwowano istotnie statystycznie dłuższe PFS w porównaniu do ZOL, **HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,85), p = 0,002.**
- **U pacjentów nie zamierzających poddać się ASCT** nie wykazano istotnej statystycznie poprawy PFS w grupie DEN w porównaniu do ZOL: HR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30), p = 0,92.
- **U pacjentów w wieku < 70 lat** w grupie DEN obserwowano **istotnie statystycznie dłuższe PFS niż** w grupie ZOL: **HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), p = 0,012.**
- **U pacjentów w wieku ≥ 70 lat** nie wykazano znamiennej statystycznie korzyści ze stosowania DEN vs ZOL w poprawie PFS: HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,33), p = 0,85.
- **U pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min.** nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy grupami DEN vs ZOL.
- **U pacjentów z klirensem kreatyniny > 60 ml/min.** obserwowano korzyść ze stosowania DEN w porównaniu do ZOL, wynik był istotny statystycznie (w publikacji *Terpos 2021* nie przedstawiono wyników liczbowych).

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zestawiono te zdarzenia niepożądane, dla których przedstawiono jakiegokolwiek dane jednocześnie w badaniach oceniających porównanie DEN vs ZOL lub BSC vs ZOL (w więcej niż jednym badaniu w grupie DEN lub BSC). Ponadto oddzielnie przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (DEN vs ZOL) na podstawie wyników badania *Raje 2018*.

DEN versus ZOL

Zdarzenia niepożądane (AEs ogółem) wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów (≥ 96%), brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01); p = 0,3087 (wynik metaanalizy).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13% vs 12%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,13 (95% CI: 0,87; 1,45); p = 0,3652; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Ciężkie AEs (SAEs): 47% vs 48%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09); p = 0,82; (wynik metaanalizy).

Hipokalcemia: 17% vs 12%, istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu, **RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69); p = 0,0075, NNH = 23 (95% CI: 14; 85);** (wynik metaanalizy).

Zgony: 15% vs 14%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,44 (95% CI: 0,55; 3,77); p = 0,4596; (wynik metaanalizy).

Zgony związane z leczeniem: 0% vs 0,1%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami,

RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Hiperglikemia: 1,4% vs 1,2%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,20 (95% CI: 0,52; 2,77); p = 0,6642; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Martwica kości szczęki (ONJ): 4% vs 3%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,51 (95% CI: 0,93; 2,46); p = 0,0965; (wynik metaanalizy).

Ostra białaczka: 0% vs 0,1%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

DEN versus BSC

Zgony: Ryzyko wystąpienia zgonu było **istotnie statystycznie większe u chorych otrzymujących BSC vs ZOL: RR = 2,49 (95% CI: 1,36; 4,57), p = 0,0032, NNH = 4 (95% CI: 2; 8)** (badanie *Avilés 2007*). Porównanie pośrednie DEN vs BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu, RR = 0,58 (95% CI: 0,18; 1,80).

Hiperglikemia: BSC vs ZOL wskazywało na brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia tego AE: RR = 0,82 (95% CI: 0,45; 1,50); p = 0,5151 (badanie *Avilés 2013*). W porównaniu pośrednim DEN vs BSC nie odnotowano istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii po zastosowaniu denosumabu: RR = 1,47 (95% CI: 0,52; 4,13).

W badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* (ZOL vs BSC) podano, że nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

W badaniu *Avilés 2013* podano informacje, że u żadnego chorego odnotowane AEs nie

doprowadziły do zakończenia leczenia, nie stwierdzono też przypadku martwicy kości szczęki u żadnego pacjenta, ani ostrej białaczki, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

Ocena bezpieczeństwa DEN vs ZOL na podstawie wyników badania *Raje 2018*.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, 96% vs 96,8% odpowiednio w grupach DEN vs ZOL, w tym TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 66% vs 47% chorych. Ciężkie AEs (SAEs) w grupach DEN vs ZOL: 46% vs 47% pacjentów. Najczęstszym ciężkim AE (SAE) w obu grupach było zapalenie płuc, odnotowane u 8% w jednej i drugiej grupie. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13% vs 12%, a TEAEs prowadzące do zakończenia badania: 2% vs 1%. AEs prowadzące do zgonu: 10% vs 11%. Zgony przypisywano na ogół wyjściowym stanom współistniejącym u pacjenta. U jednego pacjenta z grupy kwasu zoledronowego doszło do nagłego zgonu sercowego, który badacz uznał za związany z badanym lekiem; żadne inne zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem. Wstrzymanie dożylnego podania leku z powodu określonych w protokole wartości laboratoryjnych: 42 (5%) vs 88 (10%). TEAEs uznane za związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs): u 26% pacjentów w obydwu grupach, w tym TRAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 5% vs 6%, a SAEs u 3% w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia TEAEs, w tym AEs o nasileniu 1-2 stopnia i AEs ≥ 3 stopnia, a także SAEs i TRAEs, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do przerwania leczenia badanym lekiem i AEs prowadzących do przerwania badania.

Jako kluczowe zdarzenia niepożądane rozpatrywano TEAEs związane z nefrotoksycznością i stężeniem kreatyniny. **AEs związane z**

toksycznością nerkową: 10% vs 17% w grupie DEN vs ZOL. Ryzyko wystąpienia **AEs związanych z nefrotoksycznością** było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL: **RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75); p < 0,0001; NNT = 15 (95% CI: 10; 26)**. Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycznością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL:

- Kreatynina >2 mg/dl: 3,8% vs 6,6%; RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88); p = 0,0114; NNT = 36 (95% CI: 21; 151),
- Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 3,3% vs 6,5%; RR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,79); p = 0,0029; NNT = 32 (95% CI: 19; 87),
- AEs związane z nefrotoksycznością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (95% CI: klirens kreatyniny ≤60 ml/min): 12,9% vs 26,4%; RR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73); p = 0,0005; NNT = 8 (95% CI: 5; 17),
- Kreatynina > 2 mg/dl: 9,3% vs 15,8%; RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99); p = 0,0469; NNT = 16 (95% CI: 8; 575),
- Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 2,6% vs 7,3%; RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,89); p = 0,0270; NNT = 22 (95% CI: 12; 142).

Hipokalcemię zgłoszono u 17% pacjentów w grupie DEN i 12% pacjentów w grupie ZOL, w tym odpowiednio 3% vs 2% o nasileniu 3 stopnia i 1% vs <1% o nasileniu 4 stopnia. Ogółem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było o 36% większe w grupie DEN w porównaniu do ZOL i był to wynik istotny statystycznie: **RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72); p = 0,0091; NNH = 23 (95% CI: 13; 88)**. Nie stwierdzono zgonów z powodu hipokalcemii, natomiast ciężkie zdarzenia hipokalcemii wystąpiły u ośmiu (1%) pacjentów w

grupie denosumabu i dwóch (<1%) w grupie kwasu zoledronowego.

Martwica kości szczęki wystąpiła u 4,1% chorych z grupy DEN i 2,8% pacjentów z grupy ZOL (p = 0,147), w tym odpowiednio 2,8% vs 1,9% o nasileniu 1-2 stopnia i 1,3% vs 0,9% o nasileniu 3 stopnia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia tego AEs pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z reakcjami ostrej fazy wystąpiły u 5% pacjentów otrzymujących denosumab i 9% otrzymujących kwas zoledronowy; najczęstszymi były gorączka (1% vs 4%) i bóle stawów (<1% vs 1%). Ryzyko wystąpienia takich AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN w porównaniu do ZOL, **RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89); p = 0,0091; NNT = 31 (95% CI: 18; 119)**.

Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs BSC – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania bez randomizacji, w których przedstawiono porównanie DEN z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kości (BMAs, z ang. *bone-modifying agents*): *Bongiovanni 2021*, *Imai 2017* i *Udagawa 2017*. W pierwszym z nich oceniano chorych z rakiem piersi, w drugim analizie przeprowadzono u pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami, natomiast w trzecim w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). We wszystkich próbach u pacjentów występowały przerzuty do kości.

Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były retrospektywnymi próbami kohortowymi z grupą kontrolną, natomiast próba *Bongiovanni 2021*

miała charakter prospektywny. W wszystkich próbach wyróżniono grupy chorych, którzy otrzymywali denosumab lub kwas zoledronowy (w badaniu *Bongiovanni 2021* grupa ZOL lub kwas pamidronowy) oraz grupy bez leczenia, którą jako właściwą kontrolę opisano w raporcie.

Próba *Bongiovanni 2021* w grupie DEN uwzględniała 43 pacjentów, a w grupie braku leczenia 67 chorych, badanie *Imai 2017* odpowiednio 50 i 19 pacjentów, a próba *Udagawa 2017* odpowiednio 52 i 46 pacjentów. Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były jednośrodkowymi próbami japońskimi, natomiast *Bongiovanni 2021* było wielośrodkową próbą włoską – wszystkie oceniono jako badania bardzo dobrej jakości wg skali NOS. W badaniu *Udagawa 2017* mediana okresu obserwacji w grupie DEN wyniosła 26,6 miesiąca, a w grupie bez leczenia BMA 39,0 miesięcy. W próbie *Bongiovanni 2021* podano tylko, że mediana obserwacji dla wszystkich 220 pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 46 miesięcy (zakres: 6-117).

Skuteczność kliniczna

Powikłania kostne (SRE)

W populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami (*Imai 2017*) najczęstszym rodzajem SRE stwierdzanym u pacjentów było napromienianie kości oraz ucisk rdzenia kręgowego. Wykazano, że ryzyko wystąpienia SRE ogółem było istotnie mniejsze podczas terapii DEN w odniesieniu do braku leczenia BMA: RR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81), p = 0,0003, NNT = 3 (95% CI: 2; 6). Podobnie było w przypadku napromienia kości, dla którego ryzyko względne wyniosło RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,85), p = 0,0087, NNT = 4 (95% CI: 2;

14). W badaniu tym podano także, że **mediana czasu wolnego od SRE** była istotnie dłuższa u pacjentów otrzymujących denosumab w porównaniu do chorych bez leczenia BMA zarówno w populacji ogółem, jak i podgrupach chorych z rakiem przełyku, żołądka czy jelita grubego.

Z kolei w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*Udagawa 2017*) nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania SRE ogółem między grupą DEN a grupą braku leczenia BMA: RR = 1,22 (95% CI: 0,54; 2,76), p = 0,6396.

Natomiast w populacji pacjentów z rakiem piersi (*Bongiovanni 2021*) hazard względny dla SRE w porównaniu pacjentów otrzymujących DEN i chorych nieleczonych (*untreated*) wyniósł 0,20 (95% CI: 0,04; 0,87) – wynik wskazywał, że denosumab istotnie redukuje ryzyko pojawienia się SRE.

Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy próby *Udagawa 2017* (niepłaskonabłonkowy NDRP) podali, że mediana OS w grupie DEN wyniosła 21,4 miesiąca, a w grupie braku leczenia BMA 10,5 miesiąca. Różnice te były nieistotne statystycznie, p = 0,30.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Mediana PFS wśród chorych leczonych EGFR-TKI wyniosła w grupie denosumabu 10,8 miesiąca i 9,3 miesiąca w grupie bez leczenia modyfikującego metabolizm kości – różnice te nie były znamienne (p = 0,95). Natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą na platynie w grupie DEN mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 4,3 miesiąca

i także w tym przypadku różnice nie były istotne ($p = 0,62$) (Udagawa 2017).

Bezpieczeństwo

W populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami (Imai 2017) najczęstszymi AEs były nudności (6,0% vs 10,5%) i zmęczenie (10,0% vs 4,3%). W żadnym z analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między wyodrębnionymi grupami. Nie odnotowano też żadnego przypadku martwicy kości szczęki.

Natomiast u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Udagawa 2017) wszystkie odnotowane AEs występowały w 1 lub 2 stopniu nasilenia. U czterech pacjentów (7,7%) z grupy DEN stwierdzono martwicę kości szczęki, ale wszystkie przypadki były kontrolowane za pomocą antybiotykoterapii i przerwania leczenia denosumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie DEN były: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu, hipokalcemia oraz martwica kości szczęki.

Wnioski

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko białku RANKL, wiążąc się z nim hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz jej niszczenie indukowane przez nowotwór. U pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych (SRE), obejmujących złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości. Z

uwagi brak finansowania denosumabu leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym są pozabawieni chorzy z nietolerancją lub przeciwskażaniami do bisfosfonianów. W populacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych wykazano istotną wyższość denosumabu nad placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka SRE, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Porównanie z brakiem leczenia zapobiegającego SRE wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wskazuje na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. W tej jednostce chorobowej często dochodzi do uszkodzenia nerek przez białko monoklonalne, tak więc należy unikać leków nefrotoksycznych. Wykazano wyższość denosumabu nad kwasem zoledronowym w wydłużeniu przeżycia bez progresji choroby, przy podobnym wpływie na ryzyko SRE. Rozpoczęcie refundacji denosumabu w tych populacjach będzie zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z radiograficznie potwierdzonymi przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, finansowanego w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., W.S.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 20 kwietnia 2021 r., uwzględniając przedziały czasowe z dostępnymi *on-line* doniesieniami konferencyjnymi) celem potwierdzenia trafności wyszukiwania:

- ASCO Annual Meeting – z lat 2020-2011;
- ESMO Congress – rok 2020;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress – z lat 2021-2019;
- International Congress on Targeted Anticancer Therapies – z lat 2018 -2015;
- ESMO Immuno-Oncology Congress – z lat 2020-2017;
- ESMO Symposium on Immuno-Oncology – z lat 2016-2015;
- ESMO Asia Congress – z lat 2020-2015.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała także odnalezienie badań z randomizacją dla kwasu zoledronowego w docelowych populacjach chorych, celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego z najlepszą opieką medyczną (BSC). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	denosumab[all] OR denosumab[mh]
2	"bone metastases"[all] OR "skeletal metastases"[all] OR „skeletal complications”[all]
3	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma”[mh]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	"zoledronic acid"[all] OR "zoledronic acid”[mh]
7	#4 AND #6
8	randomized controlled trial[pt]
9	random allocation[mh]
10	random*[tiab]
11	controlled[tiab]
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	#5 OR #13

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('denosumab' OR 'denosumab'/exp OR denosumab) AND [embase]/lim
2	('bone metastases' OR 'skeletal metastases' OR 'skeletal complications') AND [embase]/lim
3	('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma') AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	('zoledronic acid'/exp OR 'zoledronic acid') AND [embase]/lim
7	#4 AND #6
8	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
9	randomization:de AND [embase]/lim
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	#5 OR #13

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "denosumab"] OR denosumab
2	"bone metastases" OR "skeletal metastases" OR "skeletal complications"
3	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	"zoledronic acid" OR [mh "zoledronic acid"]
7	#4 AND #6
8	#5 OR #7

Wyszukiwanie przeprowadzono do 15 kwietnia 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xgeva 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież chorzy bez potwierdzonej radiograficznie co najmniej jednej zmiany

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytoowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości 	<p>przerzutowej do kości z guzów litych lub chorzy na szpiczaka plazmocytoowego bez obecności potwierdzonej radiograficznie co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości</p> <ul style="list-style-type: none"> • dopuszczano badania w populacji ogólnej, bez uwzględnienia kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • denosumab (DEN) dawkowany zgodnie z ChPL Xgeva 	<ul style="list-style-type: none"> • inne interwencje
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorzy z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</u>: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo; • <u>chorzy na szpiczaka plazmocytoowego</u> – bisfosfoniany (kwas zoledronowy/ZOL) dawkowany zgodnie z ChPL; <u>w przypadku przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</u>: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO), porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • inne bisfosfoniany np. kwas pamidronowy, kwas kłodronowy • kwas zoledronowy/ZOL dawkowany niegodnie z ChPL • w przypadku badań włączanych do porównania pośredniego po stronie komparatorów w sytuacji nieodnalezienia prób versus najlepsza opieka medyczna + placebo dopuszczano badania prowadzone bez placebo
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; jakość życia; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Denosumab – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej • porównanie pośrednie (ZEN vs BSC+PBO) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu (opracowania celowane na denosumab lub opracowań ogólnych na temat BMAs lub inhibitorów RANKL, w których wyszczególniono w tytule lub streszczeniu, że jednym z celów była ocena denosumabu, którą przeprowadzono vs ZOL lub placebo/BSC w wyszczególnionej populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym lub vs placebo/BSC w populacji chorych z guzami litymi z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów, a w przypadku braku tak zdefiniowanych przeglądów poszukiwano PS z oceną w ogólnej populacji chorych z przerzutami z guzów litych, w tym w przerzutach do kości ze zdefiniowanych rodzajów nowotworów [przy czym ze względu na liczbę opublikowanych badań w guzach litych wymagano wykonania metaanalizy włączonych badań – tego wymogu nie stosowano w przypadku populacji MM, z uwagi na ogólnie mniejszą liczbę badań]), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny

wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 15.4.4). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały denosumab w ocenianej populacji. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K, W.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., W.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Sterne 2019, Higgins 2020). Ocenę badań obserwacyjnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali NOS (ang.

Newcastle-Ottawa Scale) (Wells 2015, Niewada 2011). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi

$HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 1117 opracowań wtórnych, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń – poszukiwano przeglądów celowanych na denosumab lub opracowań ogólnych na temat BMAs lub inhibitorów RANKL, w których wyszczególniono w tytule lub streszczeniu, że jednym z celów była ocena denosumabu. W wyniku tej oceny wybrano 67 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnych tekstów. Na tym etapie wykluczono 60 publikacji, a 7 spełniło kryteria włączenia – czyli przedstawiało informacje na temat porównania DEN vs ZOL lub placebo/BSC (brak aktywnego zapobiegania zdarzeniom kostnym) w wyszczególnionej **populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym** (nie włączano opracowań, w których przedstawiono wyniki w populacji pacjentów z przerzutami z guzów litych i szpiczakiem plazmocytowym łącznie) bądź DEN vs placebo/BSC (brak aktywnego zapobiegania zdarzeniom kostnym) **w ogólnej populacji chorych z przerzutami z guzów litych, w tym w przerzutach do kości ze zdefiniowanych rodzajów nowotworów** (przy czym wymagano wykonania metaanalizy włączonych badań) – i zostały opisane w ramach niniejszego raportu: *Bozzo 2021, Chen 2020, Chen 2021, Ford 2013, Ford 2013a, Hageman 2013* i *Jakob 2020*.

Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych opracowań wtórnych analizowanych na podstawie publikacji pełnotekstowych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 15.9).

Jakość odnalezionych przeglądów oceniono przy pomocy skali AMSTAR2 i pełny wynik tej oceny przedstawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny dla kluczowych pytań narzędzia AMSTAR2 (warunkujących końcową ocenę jakości) podsumowano natomiast w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Bozzo 2021</i>	+	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2020</i>	-	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2021</i>	-	+	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ford 2013</i>	+	+/-	+	+	+	+	+	Umiarkowana wiarygodność
<i>Ford 2013a</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Hageman 2013</i>	-	+	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Jakob 2020</i>	+	+	+	+	+	+	+	Wysoka wiarygodność

Większość opisywanych opracowań otrzymało ocenę krytycznie niskiej wiarygodności z uwagi na niespełnienie więcej niż jednego z kluczowych aspektów oceny według AMSTAR2 (*Bozzo 2021, Chen 2020, Chen 2021 i Hageman 2013*). Pozostałe analizowane przeglądy systematyczne były lepszej jakości i uzyskały następującą ocenę według AMSTAR2: *Ford 2013a* – niska wiarygodność, *Ford 2013* – umiarkowana wiarygodność i *Jakob 2020* – wysoka wiarygodność.

Wśród 7 odnalezionych przeglądów systematycznych, w 6 przeprowadzono metaanalizy, a tylko w jednym z nich – *Hageman 2013* – ich nie wykonano. W 3 opracowaniach odnaleziono informacje na temat porównania DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (*Chen 2020, Chen 2021 i Hageman 2013*), natomiast z pozostałych pozyskano dane na temat zestawienia denosumabu i placebo/brak leczenia (braku aktywnego zapobiegania zdarzeniom kostnym) w populacji chorych przerzutami do kości z guzów litych (*Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a i Jakob 2020*).

W ramach oceny DEN vs ZOL u pacjentów z PCM w przeglądzie *Chen 2020* na podstawie danych z badania *Raje 2018* nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu do ZOL w analizie czasu do wystąpienia pierwszego SRE i przeżycia całkowitego. Wyniki dla oceny pierwszego SRE ze wspomnianej próby potwierdziły też dane dotyczące podgrupy chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z badania *Henry 2011*, jak i metaanaliza obu prób. Wnioski te potwierdziło także opracowanie *Chen 2021*, w którym dodatkowo stwierdzono, że denosumab w odniesieniu do kwasu zoledronowego znamienne wydłużał czas do progresji choroby (HR = 0,82 [95% CI: 0,68; 0,99]) oraz istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia reakcji ostrej fazy (HR = 0,62 [95% CI: 0,44; 0,89]) i powikłań nerkowych AEs (RR = 0,58 [95% CI: 0,45; 0,75]), jednocześnie charakteryzując się znamienne większą częstością hipokalcemii (RR = 1,36 [95% CI: 1,08; 1,72]). Z kolei w przeglądzie *Hageman 2013*, na podstawie danych z badania *Henry 2011*, wskazano na istotnie większe ryzyko zgonu podczas terapii DEN w odniesieniu do ZOL: HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50).

W przeglądzie systematycznym *Jakob 2020* u chorych z przerzutami z guzów litymi odnotowano, że DEN istotnie redukuje częstość SREs ogółem w porównaniu do PBO (braku leczenia) (RR = 0,72 [95% CI: 0,54; 0,96]), patologicznych złamań (RR = 0,54 [95% CI: 0,38; 0,78]), ucisku rdzenia kręgowego (RR = 0,43 [95% CI: 0,24; 0,79]) i napromienienia kości (RR = 0,70 [95% CI: 0,51; 0,95]). Jednocześnie terapia ta, w porównaniu do PBO (braku leczenia), wiąże się jednak z istotnym, prawie 3,5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ONJ (RR = 3,45 [95% CI: 1,06; 11,24]) oraz znamienne większym ryzykiem także dla AEs w

3 lub 4 stopniu nasilenia i nudności, odpowiednio $RR = 1,46$ (95% CI: 1,06; 1,99) i $RR = 1,28$ (95% CI: 1,01; 1,63). Z kolei u chorych z przerzutami z guzów litymi (z uwzględnieniem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc) w 2 przeglądach systematycznych *Ford 2013* i *Ford 2013a* wskazano, że denosumab w porównaniu z PBO istotnie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE ($HR = 0,49$ [95% CI: 0,30; 0,78]), a także redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs ($RR = 0,62$ [95% CI: 0,46; 0,85]) – wyniki te były zbliżone także dla populacji pacjentów z rakiem piersi, gruczołu krokowego oraz w analizie uwzględniającej pacjentów z guzami litymi, ale bez chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc różnice między DEN a brak leczenia w ocenie czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie były istotne statystycznie, natomiast były znamienne w ocenie ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs, $RR = 0,63$ (95% CI: 0,42; 0,97). Ponadto DEN istotnie redukuje wskaźnik chorobowości kosztnej u chorych z rakiem piersi i gruczołu krokowego, odpowiednio $RR = 0,47$ (95% CI: 0,25; 0,67) i $RR = 0,52$ (95% CI: 0,07; 0,82). Nie wykazano znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia SREs ogółem we wszystkich wymienionych wcześniej populacjach, jak i poszczególnych ich rodzajów w ocenie raka piersi i gruczołu krokowego, jednak widoczny był trend na korzyść denosumabu. Różnice we wnioskach dotyczących populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego między opracowaniem *Jakob 2020*, a przeglądami *Ford 2013* i *Ford 2013a* mogą wynikać z różnic w doborze badań do przeprowadzanych metaanaliz sieciowych. Natomiast w opracowaniu *Bozzo 2021* wykazano, że stosując DEN zamiast braku leczenia u pacjentów z przerzutami do kości z niedrobnokomórkowego raka płuc istotnie wydłuża się czas do wystąpienia SRE oraz wystąpienia zgonu, odpowiednio $MD = 9,10$ (95% CI: 6,74; 11,46) miesiąca i $MD = 3,30$ (95% CI: 0,28; 6,31) miesiąca. Ponadto DEN w porównaniu do braku leczenia charakteryzował się znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia SRE, $RR = 0,54$ (95% CI 0,33, 0,87).

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
<p>Bozzo 2021</p> <p>Porównanie różnych BMAs u pacjentów z przerzutami do kości z raka płuc w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: brak informacji <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: przejrzano bazy MEDLINE, PubMed, Embase, the Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> do stycznia 2019 r., dodatkowo przeszukano chińskie bazy danych, włączano publikacje w języku angielskim i chińskim <u>Interwencja</u>: różne BMAs (denosumab lub bifosfoniany) <u>Populacja</u>: pacjenci z przerzutami do kości z raka płuc <u>Rodzaj badania</u>: RCT; wykluczano badania, w których nie oceniano BMAs lub wyniki z punktami surogatowymi, np. oceną markerów obrotu kostnego <u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach oceny DEN włączono 1 badanie: <i>Henry 2011</i> (publikacja główna i dodatkowo <i>Scagliotti 2012</i>) 	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej (DEN vs brak leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie SRE: RR = 0,54 (95% CI 0,33, 0,87) Czas do wystąpienia SRE [mies.]: MD = 9,10 (95% CI: 6,74; 11,46) OS [mies.]: MD = 3,30 (95% CI: 0,28; 6,31) 	<ul style="list-style-type: none"> Stosując DEN zamiast braku leczenia istotnie wydłuża się czas do wystąpienia SRE oraz wystąpienia zgonu. Ponadto DEN w porównaniu do braku leczenia charakteryzował się znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia SRE
<p>Chen 2020</p> <p>Porównanie DEN vs ZOL w zapobieganiu SRE u pacjentów z guzami litymi lub PCM oraz przerzutami do kości w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Źródło finansowania</u>: Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital in China grant 2018SF038 (C.Y.C.) <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak potencjalnych 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy PubMed, PubMed Central, Embase, the Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> do 23 kwietnia 2020 r. stosując następujące kwerendy i ich synonimy: „denosumab”, „zoledric acid”, „multiple myeloma”; poszukiwano publikacji w języku angielskim <u>Interwencja</u>: denosumab vs kwas zoledronowy <u>Populacja</u>: dorośli chorzy z wtórnymi przerzutami do kości lub zmianami w kościach w ramach PCM <u>Rodzaj badania</u>: RCT; wykluczano: komentarze, 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach porównania DEN vs ZOL w PCM włączono jedno badanie: <i>Raje 2018</i>; dodatkowo przeprowadzono analizę z wykorzystaniem danych od chorych z PCM z badania <i>Henry 2011</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13) (badanie <i>Raje 2018</i>) Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 1,03 (95% CI: 0,68; 1,57) (podgrupa PCM z badania <i>Henry 2011</i>) Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,99 (95% CI: 0,86; 1,13) (metaanaliza badań <i>Raje 2018</i> i podgrupy PCM z próby <i>Henry 2011</i>) OS: HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16) (badanie <i>Raje 2018</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> DEN w porównaniu do ZOL w populacji PCM nie wpływał istotnie na wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego SRE ani przeżycia całkowitego zarówno w ocenie poszczególnych badań, jak i przeprowadzonej ich metaanalizie

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
konfliktów interesów	przegląd, artykuły redakcyjne (<i>editorial</i>) i referaty konferencyjne lub publikacje na temat tej samej badanej populacji			
Chen 2021 Porównanie DEN vs ZOL u pacjentów z przerzutami do kości w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy MEDLINE, the Cochrane Collaboration Library, Embase oraz <i>Web of Science</i> do marca 2019 r. stosując następujące kwerendy i ich synonimy: „<i>denosumab</i>”, „<i>zoledric acid</i>”, „<i>multiple myeloma</i>”, „<i>cancer</i>”, „<i>bone metastases</i>”; nie wprowadzono restrykcji dotyczących populacji, wielkości próby, okresu i języka publikacji <u>Interwencja</u>: denosumab vs kwas zoledronowy <u>Populacja</u>: dorośli chorzy z wtórnymi przerzutami do kości lub zmianami w kościach w ramach PCM <u>Rodzaj badania</u>: RCT; wykluczano: serie przypadków oraz opracowania prac lub publikacje na temat tej samej badanej populacji <u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach porównania DEN vs ZOL w PCM włączono jedno badanie: <i>Raje 2018</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14) (badanie <i>Raje 2018</i>) Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE: RR = 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15) (badanie <i>Raje 2018</i>) OS: HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16) (badanie <i>Raje 2018</i>) PFS: HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99) (badanie <i>Raje 2018</i>) Ucisk rdzenia kręgowego: RR = 0,50 (95% CI: 0,15; 1,66) (badanie <i>Raje 2018</i>) Reakcje ostrej fazy (<i>acute-phase reactions</i>): RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89) (badanie <i>Raje 2018</i>) ONJ: RR = 1,46 (95% CI: 0,88; 2,44) (badanie <i>Raje 2018</i>) Hipokalcemia: RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72) (badanie <i>Raje 2018</i>) Nerkowe AEs: RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75) (badanie <i>Raje 2018</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> DEN w porównaniu do ZOL w populacji PCM znacząco wydłużył czas do progresji choroby oraz istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia reakcji ostrej fazy i nerkowych AEs, jednocześnie charakteryzując się znacząco większą częstością hipokalcemii
Ford 2013 Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający efektywność kliniczną, efektywność kosztową i ekonomiczne aspekty stosowania denosumabu w leczeniu przerzutów do kości z guzów litych	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: przejrano bazy MEDLINE, Embase, the Cochrane Library oraz <i>Web of Science</i> i dodatkowo doniesienia konferencyjne z lat 2010 i 2011 z ASCO, AUA oraz <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>, data wyszukania: czerwiec 2011 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach oceny DEN włączono 3 badania: <i>Fizazi 2011</i>, <i>Henry 2011</i> (dodatkowo do publikacji głównej doniesienia <i>Van Moos 2010</i> i <i>Henry 2010</i>) i <i>Stopeck</i> 	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej (DEN vs PBO):</p> <p>Rak piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,72) 	<ul style="list-style-type: none"> DEN w porównaniu do PBO istotnie wydłużył czas do wystąpienia pierwszego SRE w raku piersi, gruczołu krokowego i guzach litych z wyłączeniem niedrobnokomórkowego raka płuc, gdyż dla tej ostatniej populacji

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>for Health Research Health Technology Assessment programme (08/236/01)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<p>r., szukano tylko publikacji w języku angielskim</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: denosumab vs bifosfoniany lub BSC lub placebo ▪ Populacja: rak piersi, rak gruczołu krokowego, niedrobnokomórkowy rak płuc i inne guzy łone ▪ Rodzaj badania: RCT oraz PS, a także badania obserwacyjne w ocenie bezpieczeństwa ▪ Ocena AMSTAR2: umiarkowana wiarygodność 	<p>2010 (dodatkowo do publikacji głównej publikacji <i>Martin 2011</i> oraz doniesienia <i>Fallowfield 2010</i>, <i>Fallowfield 2010a</i>, <i>Stopeck 2010a</i>, <i>Stopeck 2010b</i>, <i>Stopeck 2010c</i> i <i>Stopeck 2010d</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik chorobowości kostnej: RR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,67) ▪ Jakiegokolwiek SRE: OR = 0,36 (95% CI: 0,03; 3,96) ▪ Patologiczne złamania: OR = 0,42 (95% CI: 0,01; 15,96) ▪ Napromienianie kości: OR = 0,31 (95% CI: 0,01; 12,48) ▪ Operacji kości: OR = 0,38 (95% CI: 0,00; 30,47) ▪ Ucisk rdzenia kręgowego: OR = 0,34 (95% CI: 0,01; 14,73) <p>Rak gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77) ▪ Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,72) ▪ Wskaźnik chorobowości kostnej: RR = 0,52 (95% CI: 0,07; 0,82) ▪ Jakiegokolwiek SRE: OR = 0,53 (95% CI: 0,01; 18,80) ▪ Patologiczne złamania: OR = 0,48 (95% CI: 0,01; 18,46) ▪ Napromienianie kości: OR = 0,57 (95% CI: 0,02; 19,20) ▪ Operacji kości: OR = 0,39 (95% CI: 0,01; 15,95) ▪ Ucisk rdzenia kręgowego: OR = 0,44 (95% CI: 0,01; 16,32) <p>Niedrobnokomórkowy rak płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,68 (95% CI: 0,45; 1,03) ▪ Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,63 (95% CI: 0,42; 0,97) 	<p>różnice nie były znamienne. Ponadto DEN istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs oraz wskaźnika chorobowości kostnej we wspomnianych populacjach. Nie wykazano znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia SREs ogółem (we wszystkich wymienionych wcześniej populacjach), jak i poszczególnych ich rodzajów (w ocenie raka piersi i gruczołu krokowego), jednak widoczny był trend na korzyść denosumabu</p>

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek SRE: OR = 0,83 (95% CI: 0,02; 30,6) <p>Inne guzy lite, z wyłączeniem niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,30 (95% CI: 0,11; 0,82) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) 	
			<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek SRE: OR = 0,44 (95% CI: 0,01; 17,13) <p>Inne guzy lite, z włączeniem niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,85) Jakiegokolwiek SRE: OR = 0,58 (95% CI: 0,02; 19,48) 	
<p>Ford 2013a</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający stosowanie denosumabu w leczeniu wtórnych przerzutów do kości z guzów litych</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Źródło finansowania</u>: NIHR Health Technology Assessment programme (08/236/01) <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: przejrzano bazy MEDLINE (1948-kwiecień 2011 r.), Embase (1980-marzec 2011 r.), the Cochrane Library (1 wolumin 2011 r.) oraz <i>Web of Science with Conference Proceedings</i> (1970-maj 2011 r.) i dodatkowo doniesienia konferencyjne z lat 2010 i 2011 z ASCO, AUA oraz <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>, podano szczegółowo strategię wyszukiwania <u>Interwencja</u>: denosumab vs bifosfoniany lub BSC (placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach oceny DEN włączono 3 badania: <i>Fizazi 2011</i>, <i>Henry 2011</i> (dodatkowo do publikacji głównej doniesienia <i>Von Moos 2010</i> i <i>Henry 2010</i>) i <i>Stopeck 2010</i> (dodatkowo do publikacji głównej publikacje <i>Martin 2011</i> oraz doniesienia <i>Fallowfield 2010</i>, <i>Fallowfield 2010a</i>, 	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej (DEN vs PBO):</p> <p>Rak piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,46 (95% CI: 0,29; 0,72) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,72) Wskaźnik chorobowości kosztnej: RR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,67) <p>Rak gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,72) 	<ul style="list-style-type: none"> DEN w porównaniu do PBO istotnie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w raku piersi, gruczołu krokowego i guzach litych z wyłączeniem niedrobnokomórkowego raka płuc, gdyż dla tej ostatniej populacji różnice nie były statystycznie istotne. Ponadto DEN istotnie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs oraz wskaźnika chorobowości kosztnej we wspomnianych populacjach

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: chorzy z przerzutami do kości z guzów litych Rodzaj badania: RCT Ocena AMSTAR2: niska wiarygodność 	<p>Stopeck 2010a, Stopeck 2010b, Stopeck 2010c i Stopeck 2010d</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik chorobowości kostnej: RR = 0,52 (95% CI: 0,07; 0,82) <p>Niedrobnokomórkowy rak płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,68 (95% CI: 0,45; 1,03) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,63 (95% CI: 0,42; 0,97) <p>Inne guzy lite, z wyłączeniem niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,30 (95% CI: 0,11; 0,82) Ryzyko pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) 	
<p>Jakob 2020</p> <p>Ocena bifosfonianów i inhibitorów RANKL u chorych z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: Federal Ministry for Education and Research (BMBF), Germany; Grant 01KG1702 Konflikt interesów: zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: przejrano bazy MEDLINE, CENTRAL i Embase do dnia 23 marca 2020 r.; dodatkowo przeszukano rejestry badań, doniesienia konferencyjne z lat 2013-2018 z ASCO, ESMO i MASCC, a także referencje włączonych badań, przeglądów, metaanaliz i raportów oceny technologii medycznych Interwencja: bifosfoniany lub inhibitory RANKL lub placebo (brak leczenia) Populacja: chorzy z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości Rodzaj badania: RCT Ocena AMSTAR2: umiarkowana wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> W ramach oceny DEN włączono 2 badania: Fizazi 2009 (publikacja główna oraz dodatkowo: Fizazi 2008a, Fizazi 2009a, Fizazi 2013) i Fizazi 2011 (publikacja główna oraz dodatkowo: Brown 2011, Fizazi 2012, Fizazi 2010, Fizazi 2012a, Ganju 2013, Klotz 2014, Kueppers 2013, Marx 2014, Miller 2011, Patrick 2012, Patrick 2011, Patrick 2012a, Patrick 2014, Pittman 2014, Shore 2015, Shore 	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej (DEN vs PBO [brak leczenia], przedstawiono analizę głównym z wykorzystaniem modelu efektów losowych – model efektów stałych był w opracowaniu traktowany jako jedna z analiz wrażliwości):</p> <ul style="list-style-type: none"> SREs ogółem: RR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,96); analiza wrażliwości (ze względu na niskie ryzyko błędów systematycznych): RR = 0,78 (95% CI: 0,66; 0,93) Patologiczne złamania: RR = 0,54 (95% CI: 0,38; 0,78) Ucisk rdzenia kręgowego: RR = 0,43 (95% CI: 0,24; 0,79) Napromienienie kości: RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,95) Operacja kości: RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 1,14) ONJ: RR = 3,45 (95% CI: 1,06; 11,24); analiza wrażliwości (ze względu 	<ul style="list-style-type: none"> DEN w porównaniu do PBO w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego istotnie redukuje częstość SREs ogółem, patologicznych złamań, ucisku rdzenia kręgowego i napromienienia kości. Terapia ta wiąże się jednak z prawie 3,5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ONJ oraz znacząco większym ryzykiem także dla AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia i nudności

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		2011, Smith 2015, Smith 2014 i Turner 2011)	na niskie ryzyko błędu systematycznego): RR = 3,10 (95% CI: 0,92; 10,52) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgon: RR = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,11); analiza wrażliwości (ze względu na niskie ryzyko błędu systematycznego): RR = 0,90 (95% CI: 0,74; 1,11) ▪ AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: RR = 1,46 (95% CI: 1,06; 1,99) ▪ Hipokalcemia: RR = 5,74 (95% CI: 0,57; 57,43) ▪ Zmęczenie: RR = 1,24 (95% CI: 0,99; 1,54) ▪ Biegunka: RR = 3,82 (95% CI: 0,46; 31,91) ▪ Nudności: RR = 1,28 (95% CI: 1,01; 1,63) 	

Przeglądy systematyczne bez metaanalizy

<p>Hageman 2013</p> <p>Ocena stosowania denosumabu w prewencji występowania SREs w ramach przeglądu systematycznego bez metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: brak informacji ▪ <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak potencjalnych konfliktów interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy: przejrano bazy MEDLINE/Ovid (1946-3 tydzień kwietnia 2013 r.), Embase (1980-16 tydzień 2013 r.) oraz dodatkowo doniesienia konferencyjne z ASCO (1983-22 kwietnia 2013 r.), ASH (2004-22 kwietnia 2013 r.), EHA (1994-22 kwietnia 2013 r.) oraz ESMO (1990-22 kwietnia 2013 r.), wykorzystując słowa kluczowe: „denosumab” i „multiple myeloma”. ▪ <u>Interwencja</u>: denosumab vs bifosfoniany ▪ <u>Populacja</u>: PCM ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badanie oceniające wpływ DEN na opóźnienie wystąpienia SREs jako głównego lub dodatkowego punktu końcowego ▪ <u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach porównania DEN vs ZOL w PCM włączono jedno badanie: <i>Henry 2011</i> (publikacje <i>Henry 2011</i> i <i>Vadhan-Raj 2012</i>), z którego przedstawiono wynik analizy <i>post-hoc</i> w populacji PCM ▪ OS: HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN w populacji PCM wykazuje istotne skrócenie czasu do wystąpienia zgonu w porównaniu do ZOL
---	--	---	---

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 15 kwietnia 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 3737 trafień: 856 w Pubmed, 2320 w Embase oraz 561 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 1088 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 2649 pozycji, spośród których 2524 wykluczono na tym etapie – 137 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 685 było doniesieniami konferencyjnymi, a 1117 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 414 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, w 10 oceniono nieprawidłową populację, w 98 oceniano interwencję inną niż poszukiwana, w 59 publikacjach zastosowano nieodpowiedni komparator, a w 4 nie stwierdzono poszukiwanych punktów końcowych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 125 publikacji, z czego wykluczono: 3 opracowania wtórne, 21 publikacji przedstawiających badania o nieodpowiedniej metodyce, 3 oceniające interwencję inną niż poszukiwana, 4 z nieodpowiednią populacją, 32 publikacje z niewłaściwym komparatorem i 43 rekordy, w których nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych.

Ostatecznie do opisu w ramach raportu włączono 19 publikacji, w tym:

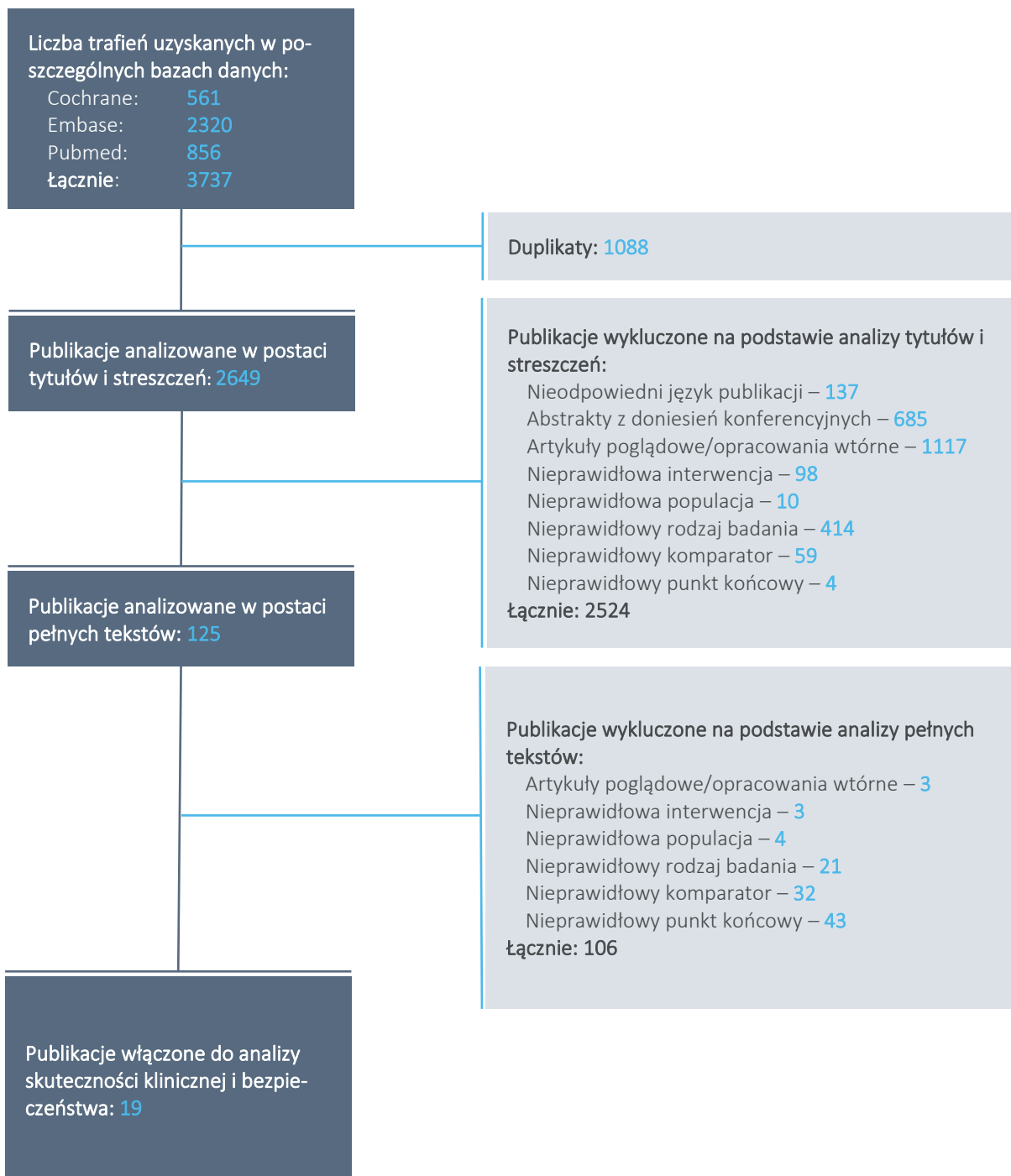
- 3 badania oceniające DEN vs ZOL, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PBO/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: *Fizazi 2011*, *Henry 2011* (publikacja *Henry 2011* i *Henry 2014*) i *Stopeck 2010*;
- 4 badania oceniające ZOL vs PBO/BSC; uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PBO/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: *Kohno 2005*, *Rosen 2003* (publikacje *Rosen 2003*, *Rosen 2004* i *Schulman 2004*), *Saad 2002* (publikacje *Saad 2002* i *Saad 2004*) i *Zaghloul 2010*;
- 2 badania oceniające DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu bezpośrednim, jak i porównaniu pośrednim DEN vs BSC: *Raje 2016* i *Raje 2018* (publikacje *Raje 2018* i *Terpos 2021*);
- 2 badania oceniające ZOL vs BSC w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs BSC: *Avilés 2007* i *Avilés 2013* (w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także próby *García-Sanz 2015* i *Musto 2008*, które zostały wykluczone z uwagi na nieodpowiednią populację – w pierwszym ocenę przeprowadzono u chorych z bezobjawowym nawrotem biochemicznym PCM po wcześniejszej

odpowiedzi na standardową terapię, wcześniejsza zmiana osteolityczna występowała tylko u 68% uczestników, a więcej niż jedna linia leczenia przeciwnowotworowego u 32% pacjentów [populacja niehomogenna względem badań dotyczących DEN uwzględnionych w porównaniu pośrednim], natomiast w drugim analiza obejmowała pacjentów ze szpiczakiem bezobjawowym, bez zmian kostnych);

- 3 badanie bez randomizacji na podstawie rejestrów, przeprowadzone w populacjach pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych: *Bongiovanni 2021, Imai 2017 i Udagawa 2017*.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 3 badania z randomizacją prowadzone w populacji z przerzutami z guzów litych, oceniające porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym: *Fizazi 2011* (rak prostaty), *Henry 2011* (guzy lite ogółem – z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty, lub szpiczaku plazmocytowym) oraz *Stopeck 2010* (rak piersi). Z kolei, po stronie badań z randomizacją oceniających kwas zoledronowy względem placebo, uwzględniono 4 próby: *Kohno 2005* (rak piersi), *Rosen 2003* (guzy lite, z wykluczeniem raka piersi oraz prostaty), *Saad 2002* (rak prostaty), oraz *Zaghloul 2010* (rak pęcherza moczowego). W ramach analizy porównania pośredniego włączono również publikacje, prezentujące dodatkowe dane do tych badań – *Henry 2014*, w której przedstawiono wyniki dla populacji badania *Henry 2011*, ale z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim; publikacje *Rosen 2004* oraz *Saad 2004*, prezentujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji odpowiednio badań *Rosen 2003* oraz *Saad 2002*, a także publikację *Schulman 2004*, prezentującą osobno wyniki w podgrupie chorych z rakiem nerki w populacji badania *Rosen 2003*.

Wszystkie opisywane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, w których zastosowano zaślepienie (utrzymywane przy pomocy placebo) – w większości przypadków było to zaślepienie podwójne, natomiast w przypadku prób *Zaghloul 2010* nie udało się stwierdzić, jakiego rodzaju zaślepienie zastosowano (można jedynie wywnioskować, że z uwagi na obecność placebo, badanie było przynajmniej pojedynczo zaślepienie). Badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, a autorzy raportowali te okresy w różny sposób (mediany, całkowite okresy) – ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL, mediany okresu obserwacji wynosiły od około 6 miesięcy w badaniu *Henry 2011* (dane dla populacji z publikacji *Henry 2014*, bez chorych ze szpiczakiem plazmocytowym) do około 12 miesięcy w próbie *Fizazi 2011* oraz około 17 miesięcy w przypadku próby *Stopeck 2010*. Z kolei, autorzy prób porównujących kwas zoledronowy z PBO+BSC podawali całe okresy obserwacji – w badaniu *Kohno 2005* pacjentów obserwowano przez rok, z kolei w próbie *Rosen 2003* przez 9 miesięcy, przy czym w publikacji *Rosen 2004* przedstawiono informacje dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 21 miesięcy. Podobnie w badaniu *Saad 2002* – okres obserwacji w analizie podstawowej wynosił 15 miesięcy, natomiast w publikacji *Saad 2004* odnaleziono dane z dłuższego okresu 24 miesięcy. W najmniejszym badaniu *Zaghloul 2010*, mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 miesięcy. Poza badaniem *Zaghloul 2010*, które było jednośrodkową próbą kliniczną, uwzględnione próby były wielośrodkowe i

prowadzono je w wielu krajach, z wyjątkiem badania *Kohno 2005*, które było wielośrodkową próbą prowadzoną w Japonii. W badaniach *Rosen 2003* oraz *Saad 2002* nie określono liczby ośrodków.

Podsumowanie metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badania porównujące DEN vs ZOL								
<i>Fizazi 2011</i>	<i>non-inferiority/superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	Mediany: 12,2 vs 11,2 mies [^]	tak	▪ DEN: 950 ▪ ZOL: 951	▪ Skuteczność: mITT ▪ Bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	342 (wiele krajów)	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
<i>Henry 2011</i>	<i>non-inferiority/superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	▪ Mediany: 6,7 vs 6,4 mies ^{^^}	tak	▪ DEN: 800 ▪ ZOL: 797	▪ Skuteczność: ITT ▪ Bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	321 (wiele krajów)	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
<i>Stopeck 2010</i>	<i>non-inferiority/superiority</i>	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	Mediana 17 miesiące	tak	▪ DEN: 1026 ▪ ZOL: 1020	▪ Skuteczność: ITT ▪ Bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	332 (wiele krajów)	Amgen oraz Daiichi Sankyo
Badania porównujące ZOL vs PBO+BSC								
<i>Kohno 2005</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	12 miesięcy	tak	▪ ZOL: 114 ▪ PBO+BSC: 113	▪ Skuteczność i bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	51 (Japonia)	bd.
<i>Rosen 2003</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	9 miesięcy (21 w publikacji <i>Rosen 2004</i>)	tak	▪ ZOL: 257 ▪ PBO+BSC: 250	▪ Skuteczność: ITT ▪ Bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	bd.	bd.
<i>Saad 2002</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	15 miesięcy (24 w publikacji <i>Saad 2004</i>)	tak	▪ ZOL: 214 ▪ PBO+BSC: 208	▪ Skuteczność: ITT ▪ Bezpieczeństwo: leczenia \geq 1 dawką	bd.	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Hanover, USA)
<i>Zaghloul 2010</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R1; B1; W1)	mediana 7,8 miesiące	nie	▪ ZOL: 20	▪ Skuteczność: ITT	1	bd.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
---------	-------------------	--------------------------------------	------------------	--------------------	-----------------	------------	-----------------	---------

(zakres: 1,8-14,9)^{^^^}

▪ PBO+BSC: 20

[^] mediana okresu obserwacji w grupie DEN wynosiła 12,2 (IQR 5,9; 18,5) miesięcy, mediana okresu obserwacji w grupie ZOL wynosiła 11,2 (IQR 5,6; 17,4) miesięcy, maksymalnie 41 miesięcy;

^{^^} W publikacji *Henry 2014* podano, że mediana czasu pozostawania w badaniu dla chorych leczonych denosumabem wynosiła 6,7 (IQR: 3,2; 13,0) miesięcy, natomiast w grupie ZOL: 6,4 (IQR: 3,1; 12,9);

^{^^^} mediana 34 tygodnie (zakres: 8-65 tygodni).

W badaniach po stronie denosumabu założono zarówno ocenę *non-inferiority*, jak i *superiority* – w pierwszej kolejności testowano nie mniejszą skuteczność denosumabu wobec kwasu zoledronowego (w zakresie jego wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzenia SRE), a w przypadku jej wykazania – sprawdzano hipotezę *superiority*, by ocenić wyższość denosumabu nad kwasem zoledronowym. Badania po stronie porównania kwasu zoledronowego z PBO+BSC oceniały wyższość aktywnego leczenia nad standardowym postępowaniem medycznym. W większości badań przyjęto podejście ITT i skuteczność kliniczną oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, natomiast bezpieczeństwo było oceniane w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekcji. Wszystkie trzy badania uwzględnione po stronie denosumabu miały za sponsora firmę Amgen Inc, natomiast w przypadku większości badań po stronie PBO+BSC nie podano informacji o sponsorze, z wyjątkiem próby *Saad 2002*, gdzie sponsorem była firma Novartis.

Analizowane badania oceniały różne punkty końcowe, ale ostatecznie udało się wykorzystać w ramach porównania pośredniego dane dla czasu do pierwszego zdarzenia SRE, czasu do pierwszego i kolejnych zdarzeń, oraz dane odnośnie częstości występowania zdarzeń SRE i dane dotyczące analizy bezpieczeństwa. Szczegółowe informacje odnośnie tych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale poświęconym zakresowi analiz porównania pośredniego. W większości przeprowadzonych badań autorzy przeprowadzili oszacowanie liczebności populacji niezbędnej do uzyskania odpowiedniej mocy badania – wyjątek stanowiło badanie *Zaghloul 2010*, w którym nie podano informacji odnośnie oceny mocy badania, a samo badanie objęło niezbyt liczną populację 40 osób (po 20 w każdej z grup). Ogółem, badania różniły się liczebnością, obejmując od kilkudziesięciu do nawet kilku tysięcy osób – więcej szczegółów odnośnie liczebności populacji podano w rozdziale poświęconych charakterystyce pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach.

W każdym z badań zaprezentowano przepływ chorych w ramach próby klinicznej i dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej. Z uwagi na dużą liczbę badań, w tabeli podsumowano liczby chorych poddanych randomizacji, liczebność populacji, w której oceniono skuteczność kliniczną, liczebność

populacji, w której oceniono bezpieczeństwo, odsetek chorych którzy przedwcześnie zakończyli leczenie oraz odsetek pacjentów, których utracono z obserwacji.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.

Badanie	Rando- mizacja	Populacja oceny skuteczności klinicz- nej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z przynajmniej 1 dawką przepisane- go leczenia)	Zakończenie lecze- nia	Utrata z obserwacji	
Badania porównujące DEN vs ZOL						
<i>Fizazi 2011</i>	DEN	951	950 (99,9%)	943 (99,2%)	722 (75,9%)	bd.
	ZOL	953	951 (99,8%)	945 (99,2%)	743 (78,0%)	bd.
	Ogółem	1904	1901 (99,8%)	1888 (99,2%)	1465 (76,9%)	bd.
<i>Henry 2011</i>	DEN	800	800 (100%)	792 (99,0%)	658 (82,3%)	22 (2,8%)
	ZOL	797	797 (100%)	786 (98,6%)	797 (83,7%)	15 (1,9%)
	Ogółem	1597	1597 (100%)	1578 (98,8%)	1455 (91,1%)	37 (2,3%)
<i>Stopeck 2010</i>	DEN	1026	1026 (100%)	1020 (99,4%)	558 (54,4%)	8 (0,8%)
	ZOL	1020	1020 (100%)	1013 (99,3%)	559 (54,8%)	7 (0,7%)
	Ogółem	2046	2046 (100%)	2033 (99,4%)	1117 (54,6%)	15 (0,7%)
Badania porównujące ZOL vs PBO+BSC						
<i>Kohno 2005</i>	ZOL	114	114 (100%)	114 (100%)	38 (33%)	bd.
	PBO+BSC	114	113 (99,1%)	113 (99,1%)	41 (36%)	bd.
	Ogółem	228	227 (99,6%)	227 (99,6%)	79 (34,6%)	bd.
<i>Rosen 2003[^]</i>	ZOL	257	257 (100%)	254 (98,8%)	186 (72,4%)	2 (0,8%)
	PBO+BSC	250	250 (100%)	247 (98,8%)	184 (73,6%)	0 (0%)
	Ogółem	507	507 (100%)	501 (98,8%)	370 (73,0%)	2 (0,4%)
<i>Saad 2002^{^^}</i>	ZOL	214	214 (100%)	214 (100%)	133 (62,1%)	bd.
	PBO+BSC	208	208 (100%)	208 (100%)	143 (68,8%)	bd.
	Ogółem	422	422 (100%)	422 (100%)	276 (65,4%)	bd.
<i>Zaghloul 2010</i>	ZOL	20	20 (100%)	-	bd	1 (5%)
	PBO+BSC	20	20 (100%)	-	bd	0 (0%)
	Ogółem	40	40 (100%)	-	bd	1 (2,5%)

- [^] w dłuższym okresie obserwacji, zaprezentowanym w publikacji *Rosen 2004*, ostatecznie leczenie zakończyło 212 (84%) pacjentów z grupy ZOL, oraz 211 (85%) pacjentów z grupy PBO+BSC
- ^{^^} w dłuższym okresie obserwacji, zaprezentowanym w publikacji *Saad 2004*, ostatecznie leczenie zakończyło 158 (73,8%) pacjentów z grupy ZOL, oraz 165 (79,3%) pacjentów z grupy PBO+BSC

W przypadku większości analizowanych badań, populację oceny skuteczności klinicznej stanowili pacjenci poddani randomizacji – w tym układzie była to więc klasycznie rozumiana populacja ITT. Jedynie w dwóch próbach stwierdzono odstępstwa od tego podejścia – w badaniu *Fizazi 2011* po randomizacji wykluczono chorych z powodu braku pełnego nadzoru niezależnej komisji badania, dlatego populację w której oceniano skuteczność opisano jako mITT (zmodyfikowana ITT); z kolei w badaniu *Kohno 2005* ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w takiej samej populacji jak ocenę bezpieczeństwa – chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanego leczenia. W obu przypadkach populacje, w których oceniano skuteczność kliniczną stanowiły ponad 99% populacji chorych poddanych randomizacji. Populacje oceny bezpieczeństwa w analizowanych badaniach stanowili wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia i te grupy również były bardzo liczne, stanowiąc ponad 98% populacji poddanej randomizacji w każdym z ocenianych badań.

Utrata z obserwacji nie była często odnotowywana w analizowanych badaniach i w większości przypadków dotyczyła pojedynczych pacjentów. Najwięcej, bo 37 chorych utracono z obserwacji w publikacji *Henry 2014* (badanie *Henry 2011*), i stanowili oni 2,3% populacji tego badania. W próbie *Zaghloul 2010* utracono tylko 1 pacjenta, ale z uwagi na bardzo małą liczebność tego badania, stanowił on 2,5% całej populacji. W próbie *Stopeck 2010* utracono z kolei 15 osób z obserwacji, co stanowiło jedynie 0,7% całej ocenianej populacji. Ogółem, w momencie przeprowadzenia analiz w ocenianych badaniach, większość pacjentów zakończyła już leczenie – wyjątek stanowiło badanie *Kohno 2005*, gdzie w momencie oceny jedynie 35% chorych zakończyło leczenie.

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się bardzo dobrą lub dobrą jakością, uzyskując w większości 4 lub 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad – przyczyną obniżenia o 1 punkt były niepełne opisy procesu randomizacji; jedynie próba *Zaghloul 2010* uzyskała 3 punkty, z uwagi na brak opisu randomizacji oraz brak opisu zaślepienia. Analizowane badania oceniano również w kierunku ryzyka pojawienia się błędu systematycznego, wykorzystując narzędzie ROB2 opracowane przez organizację *Cochrane Collaboration*. Szczegółowe wyniki tej oceny podsumowano w załączniku do niniejszej analizy, natomiast w tabeli poniżej podsumowano wyniki tej oceny.

Tabela 9. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.

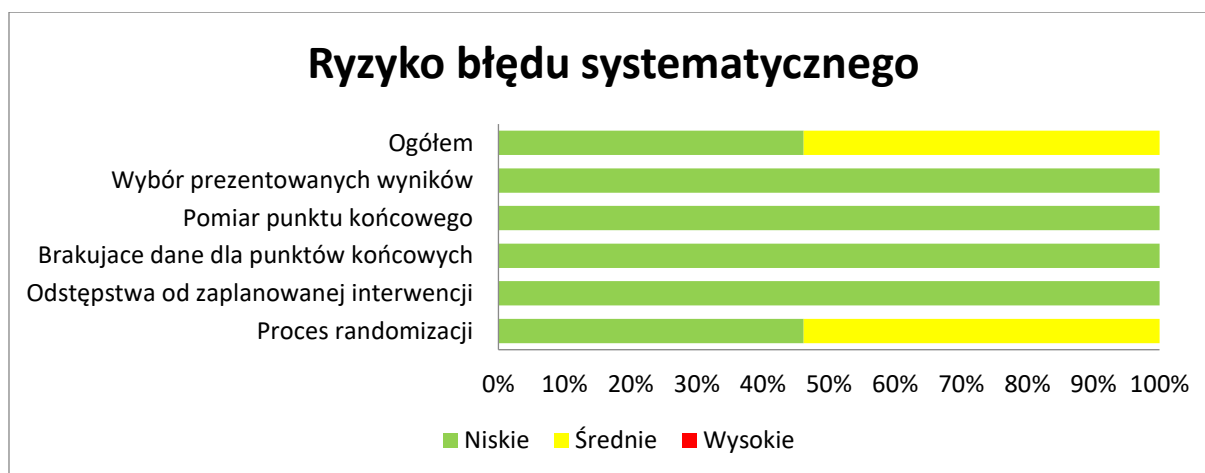
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Fizazi 2011						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Henry 2011						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Stopeck 2010						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Kohno 2005						
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Rosen 2003						
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Saad 2002						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaghloul 2010						
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

W przypadku 3 ocenianych badań: *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Saad 2002* ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji uznano za niskie – badania te zostały opisane

jako randomizowane, a przedstawiony opis procesu randomizacji wskazywał na utajenie alokacji pacjentów. Pozostałe badania również były próbami, w których zastosowano poprawną randomizację, ale brak szczegółowego opisu tego procesu nie pozwolił na wnioskowanie o utajeniu procesu randomizacji – w związku z tym, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji uznano w tych badaniach za średnie. W przypadku pozostałych domen, w każdym z badań ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za niskie – badania były zaślepionymi próbami (najczęściej podwójnie), a analizy skuteczności prowadzono w populacjach ITT (bądź mITT), które stanowiły znaczną większość (ponad 99%) pacjentów poddanych randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji osób poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia – populacje te również były liczne i obejmowały ponad 98% populacji ITT. Punkty końcowe wybrane do porównania pośredniego oceniano w badaniach w ten sam sposób, w każdej z rozpatrywanych grup i nie stwierdzono, by autorzy poszczególnych publikacji prezentowali selektywnie wyniki.

Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia oraz kryteria wykluczenia, zastosowane w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim denosumabu z najlepszą opieką medyczną (stosowaną razem z placebo w przypadku analizowanych badań).

Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Fizazi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 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. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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; ▪ planowana 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).
<i>Henry 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 r.ż. ▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak mnogi (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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klirens kreatyniny < 30 ml/min ▪ wcześniejsze lub obecne dożylnie 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
<i>Stopeck 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 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 ≤ 2. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klirens kreatyniny < 30 ml/min; ▪ wcześniejsze dożylnie 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	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Kohn 2005</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 20 r.ż.; ▪ 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); ▪ jeden przerzut osteolityczny do kości w przypadku chorych niepoddanych radioterapii w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ stan sprawności określony przez ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2, a także w wyjątkowych przypadkach równym 3 ze względu na ograniczoną aktywność spowodowaną zmianami kostnymi, u chorych leczonych ambulatoryjnie; ▪ stężenie wapnia w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl i $\leq 11,5$ mg/dl; ▪ stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dl (177 $\mu\text{mol/l}$); ▪ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl (26 $\mu\text{mol/l}$). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zastosowanie terapii bisfosfonianami w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ▪ zastosowanie kalcytoniny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ ciąża lub karmienie piersią; ▪ objawy kliniczne przerzutów raka do mózgu.
<i>Rosen 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 bisfosfoniany 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
<i>Saad 2002</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości z udokumentowaną historią choroby w obrębie kości; ▪ 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; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 $\mu\text{mol/l}$); ▪ stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin $< 8,0$ mg/dl lub $> 11,6$ mg/dl.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0, 1 lub 2. 	
<i>Zaghloul 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; zajęcie kości spowodowane rakiem pęcherza (potwierdzone za pomocą badania radiologicznego, scyntygrafii izotopowej, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego); zachowana czynność nerek oraz wątroby (oznaczona jako nie większe niż 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy); stężenie wapnia w surowicy $\geq 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l); stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 60; przewidywana długość życia > 6 miesięcy; 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią; przerzuty raka do narządów miękkich (np. do wątroby lub płuc).

W każdym z uwzględnionych badań włączono dorosłych pacjentów (18 lat lub więcej, z wyjątkiem próby *Kohno 2005*, gdzie uwzględniono osoby w wieku 20 lat lub więcej, oraz próby *Saad 2002*, gdzie nie określono kryterium wieku, ale mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 72 i 73 lata odpowiednio w grupie ZOL i PBO+BSC), z określonym typem nowotworu: guzy lite z wyjątkiem raka piersi i prostaty w przypadku badań *Henry 2011* oraz *Rosen 2003*, raka prostaty w przypadku prób *Fizazi 2011* oraz *Saad 2002*, raka piersi w badaniach *Stopeck 2010* oraz *Kohno 2005*, oraz raka pęcherza moczowego w próbie *Zaghloul 2010*. W próbie *Henry 2011* uwzględniono również pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – wyniki dla chorych bez tej podgrupy zostały przedstawione w publikacji *Henry 2014*, natomiast wyniki wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim również zostały uwzględnione w niniejszym raporcie i zostały opisane w osobnym rozdziale poświęconym analizie w populacji chorych ze szpiczakiem (Rozdział 6).

W każdym z badań wymagano obecności u włączonych pacjentów przynajmniej 1 przerzutu w kościach, a także wymagano określonej kondycji fizycznej chorych, wyrażonej wynikiem oceny skali ECOG co najwyżej 2 – w badaniu *Kohno 2005* zaznaczono, że w wyjątkowych przypadkach dopuszczono chorych ze stopniem sprawności 3. W badaniu *Zaghloul 2010* wymóg odpowiedniej sprawności uwzględnionych pacjentów wyrażono w skali Karnofsky'ego – uczestnicy tego badania musieli uzyskać przynajmniej 60 punktów w tej skali. W poszczególnych badaniach precyzowano również dodatkowe, najczęściej specyficzne dla danego nowotworu kryteria – szczegółowe informacje podsumowano w tabeli powyżej.

Ogółem, w analizowanych badaniach wykluczano pacjentów stosujących wcześniej bisfosfoniany – w przypadku próby *Rosen 2003* dopuszczono jednak maksymalnie 1 ekspozycję na te leki w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania, natomiast w próbie *Zaghloul 2010* nie sprecyzowanego kryterium wykluczenia odnośnie wcześniejszego stosowania bisfosfonianów. Z uwagi na fakt, że kwas zoledronowy nie

powinien być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek, w analizowanych badaniach wprowadzono (w postaci kryteriów włączenia bądź wykluczenia) wymóg odpowiedniego klirensu kreatyniny (przynajmniej 30 ml/min) – jedynie w próbie *Zaghloul 2010* nie określono takiego kryterium.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Uwzględnione badania oceniały populacje pacjentów z różnymi typami nowotworów. Dwie odnalezione próby, *Henry 2011* po stronie denosumabu oraz *Rosen 2003* po stronie PBO+BSC oceniały ogólnie pacjentów z guzami litymi, z wykluczeniem chorych z rakiem piersi oraz prostaty. Zaznaczyć należy, że w próbie *Henry 2011* obecni byli również pacjenci ze szpiczakiem mnogim – wyniki dla populacji pacjentów z samymi guzami litymi, bez chorych ze szpiczakiem odnaleziono w publikacji *Henry 2014*. Populacja chorych z rakiem piersi również była oceniana zarówno po stronie denosumabu (badanie *Stopeck 2010*), jak i po stronie PBO+BSC (badanie *Kohno 2005*), podobnie populacja chorych z rakiem prostaty, oceniona odpowiednio w badaniu *Fizazi 2011* oraz *Saad 2002*, po stronie denosumabu oraz PBO+BSC. Rak pęcherza moczowego (jako cała populacja badania) był reprezentowany tylko w jednym badaniu – *Zaghloul 2010* (po stronie PBO+BSC). Dodatkowo, w ramach badań oceniających ogólnie guzy lite (*Henry 2011*, *Rosen 2003*) przedstawiono osobno dane dla podgrup pacjentów z rakiem płuca oraz rakiem nerki – w przypadku badania *Henry 2011*, dane te odnaleziono w publikacji *Henry 2014*, natomiast w przypadku badania *Rosen 2003* – w publikacjach *Rosen 2003* oraz *Schulman 2004*.

Tabela 11. Zestawienie liczebności pacjentów w poszczególnych badaniach, w podziale na typy ocenianych w danym badaniu nowotworów.

Badanie	Guzy lite (z wykluczeniem raka piersi i pro- staty)	Rak piersi	Rak prostaty	Rak płuca	Rak nerki	Rak pęcherza moczowego
Badania oceniające DEN vs ZOL						
<i>Fizazi 2011</i>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN: 950 ▪ ZOL: 951 	-	-	-
<i>Henry 2011</i> (publikacja <i>Henry 2014</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN: 800 ▪ ZOL: 797 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN: 411 (51,4%) ▪ ZOL: 400 (50,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN: 85 (10,6%) ▪ ZOL: 70 (17,5%) 	-
<i>Stopeck 2010</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN: 1026 ▪ ZOL: 1020 	-	-	-	-
Badania oceniające ZOL vs PBO+BSC						
<i>Kohno 2005</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ZOL: 114 	-	-	-	-

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach – odpowiadające sobie pod względem populacji badania zestawiono w jednym wierszu (tzn. np. badanie *Henry 2014* oraz *Rosen 2003*, gdzie oceniono ogólnie guzy lite itd.).

Tabela 12. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC

Oceniana charakterystyka	Badanie	DEN	ZOL	Badanie	ZOL	PBO+BSC
Ogólne charakterystyki pacjentów						
Mediana wieku [lata]	<i>Henry 2014</i>	59 (zakres: 18-89)	61 (zakres: 22-87)	<i>Rosen 2003</i>	64	64
	<i>Fizazi 2011</i>	71 (IQR: 64; 77)	71 (IQR: 66; 77)	<i>Saad 2002</i>	72	73
	<i>Stopeck 2010</i>	57 (IQR: 49; 65)	56 (IQR: 49; 65)	<i>Kohno 2005</i>	54,3	53,5
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	53 (zakres: 42; 70)	55 (zakres: 41; 66)
Płeć: kobiety, n/N (%)	<i>Henry 2014</i>	269/800 (33,6%)	299/797 (37,5%)	<i>Rosen 2003</i>	96/254 (37,8%)	88/247 (35,6%)
	<i>Fizazi 2011</i>	0/950 (0%)	0/951 (0%)	<i>Saad 2002</i>	0/214 (0%)	0/208 (0%)
	<i>Stopeck 2010</i>	1018/1026 (99,2%)	1011/1020 (99,1%)	<i>Kohno 2005</i>	bd.	bd.
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	5/20 (25,0%)	4/20 (20,0%)
ECOG 0-1, n/N (%)	<i>Henry 2014</i>	678/800 (84,8%)	654/797 (82,1%)	<i>Rosen 2003</i>	211/254 (83,1%)	215/247 (87,0%)
	<i>Fizazi 2011</i>	882/950 (92,8%)	886/951 (93,2%)	<i>Saad 2002</i>	197/214 (92,1%)	190/208 (91,3%)
	<i>Stopeck 2010</i>	955/1026 (93,1%)	932/1020 (91,4%)	<i>Kohno 2005</i>	101/114 (88,6%)	101/113 (89,4%)
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	bd.	bd.
Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	<i>Henry 2014</i>	379/800 (47,4%)	381/797 (47,8%)	<i>Rosen 2003</i>	166/254 (65,4%)	179/247 (72,5%)
	<i>Fizazi 2011</i>	232/950 (24,4%)	231/951 (24,3%)	<i>Saad 2002</i>	bd.	bd.
	<i>Stopeck 2010</i>	378/1026 (36,8%)	373/1020 (36,6%)	<i>Kohno 2005</i>	39/114 (34,2%)	47/113 (41,6%)
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	bd.	bd.
Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]	<i>Henry 2014</i>	1,8 (IQR: 0,9; 3,8)	1,8 (IQR: 0,9; 3,9)	<i>Rosen 2003</i>	bd.	bd.
	<i>Fizazi 2011</i>	3,94 (IQR: 1,22; 15,67)	5,19 (IQR: 1,31; 16,1)	<i>Saad 2002</i>	16,1	17,8
	<i>Stopeck 2010</i>	2,1 (IQR: 1,0; 5,1)	2,0 (IQR: 1,1; 4,9)	<i>Kohno 2005</i>	3,9	3,9
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	bd.	bd.
	<i>Henry 2014</i>	bd.	bd.	<i>Rosen 2003</i>	3,8	2,5

Oceniana charakterystyka	Badanie	DEN	ZOL	Badanie	ZOL	PBO+BSC
Mediana czasu od diagnozy nowotworu pierwotnego do randomizacji [miesiące]	<i>Fizazi 2011</i>	37,5 (IQR: 18,1; 75,4)	41,2 (IQR: 18,3; 82)	<i>Saad 2002</i>	51,8	61,0
	<i>Stopeck 2010</i>	bd.	bd.	<i>Kohno 2005</i>	41,3	44,0
	-	-	-	<i>Zaghloul 2010</i>	bd.	bd.
Charakterystyki specyficzne dla raka piersi						
Status receptorów hormonalnych (ER/PR) dodatni, n (%)	<i>Stopeck 2010</i>	740/1026 (72,1%)	726/1020 (71,2%)	<i>Kohno 2005</i>	bd	bd
Status HER2+, n (%)	<i>Stopeck 2010</i>	183/1026 (17,8%)	194/1020 (19,0%)	<i>Kohno 2005</i>	bd	bd
Charakterystyki specyficzne dla raka prostaty						
Mediana wyjściowej wartości PSA [ng/ml]	<i>Fizazi 2011</i>	58,5 (IQR: 18,2; 225,6)	60 (IQR: 19,8; 202,2)	<i>Saad 2002</i>	81,7	61,0
Wynik skali Gleasona 2-6, n (%)	<i>Fizazi 2011</i>	175/950 (18,4%)	180/951 (18,9%)	<i>Saad 2002</i>	bd	bd
Wynik skali Gleasona 7, n (%)	<i>Fizazi 2011</i>	273/950 (28,7%)	280/951 (29,4%)	<i>Saad 2002</i>	bd	bd
Wynik skali Gleasona 8-10, n (%)	<i>Fizazi 2011</i>	394/950 (41,5%)	408/951 (42,9%)	<i>Saad 2002</i>	bd	bd

Ogółem, wiek pacjentów w badaniach uwzględniających analogiczne populacje był zbliżony. Mediana wieku wynosiła około 60 lat w populacji opisanej w publikacji *Henry 2014*, oraz około 64 lat w populacji badania *Rosen 2003* – w obu przypadkach byli to chorzy z różnymi guzami litymi. Wśród chorych z rakiem prostaty (badania *Fizazi 2011*, *Saad 2002*) mediana wieku wyniosła 71 lat po stronie denosumabu oraz około 72 lat w badaniach po stronie PBO+BSC. Badania oceniające populację z rakiem piersi uwzględniały nieco młodszych pacjentów: mediana wieku wyniosła około 57 lat po stronie denosumabu (badanie *Stopeck 2010*), oraz około 54 lat po stronie PBO+BSC (badanie *Kohno 2005*). W badaniu *Zaghloul 2010*, gdzie oceniono populację z rakiem pęcherza moczowego, mediana wieku ocenianych pacjentów wynosiła około 54 lat.

Badania oceniające ogółem guzy lite (*Henry 2014*, *Rosen 2003*) uwzględniały około 34-38% kobiet, natomiast w badaniu *Zaghloul 2010* odsetek kobiet wynosił około 20-25%. Badania nad rakiem piersi w znacznej większości (> 99%) uwzględniały kobiety, natomiast z oczywistych względów kobiet nie uwzględniono w badaniach nad rakiem prostaty. Analizowane badania uwzględniały w większości pacjentów o dobrej ogólnej sprawności – znaczna większość ocenianych chorych uzyskała wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, odsetki te wynosiły od 82% do 93% w zależności od badania.

Nie wszyscy pacjenci uczestniczący w analizowanych badaniach mieli wcześniej którekolwiek z rozpatrywanych zdarzeń kostnych (SRE), i ogólnie obserwowano mniejszy odsetek takich osób po stronie denosumabu w porównaniu z badaniami oceniającymi PBO+BSC. W przypadku badań oceniających ogółem guzy lite, po stronie denosumabu odsetek pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami SRE wynosił około 47%, podczas gdy w badaniu *Rosen 2003* (po stronie PBO+BSC) odsetki te wynosiły 65% w grupie kwasu zoledronowego, oraz 73% w grupie otrzymującej PBO+BSC. Różnica ta miała miejsce najprawdopodobniej ze względu na czas prowadzenia badań i dostępność do terapii osteoprotekcyjnych, zmieniła się też swoistość i czułość diagnostyki wykrywania zmian kostnych i zmieniły się wytyczne ich diagnostyki z uwagi na wprowadzenie bisfosfonianów. Badania dla DEN były prowadzone, kiedy stosowanie ZOL w prewencji SRE było powszechnie uznaną i stosowaną praktyką kliniczną, stąd w naturalny sposób mniej osób ze zdarzeniami SRE w historii. Różnice te mogły wpłynąć na wyniki porównania pośredniego, ale nie jest jasne w jaki sposób wcześniejsze zdarzenia SRE mogły wpływać na częstość zdarzeń obserwowanych w badaniach. W badaniu *Fizazi 2011* odsetek ten był jeszcze niższy, i wynosił około 24%. Z kolei, w populacji chorych na raka piersi odsetek pacjentów ze wcześniejszymi SRE wynosił około 37% w badaniu *Stopeck 2010* po stronie denosumabu, podczas gdy w badaniu po stronie PBO+BSC wynosił około 37%, więc odsetki te były porównywalne.

Odnotowano różnice w medianie czasu od diagnozy przerzutów do kości, do randomizacji – ogółem, czas ten był krótszy po stronie denosumabu – mediany wyniosły od 1,8 miesiąca do 5,19 miesięcy, podczas gdy w badaniach po stronie PBO+BSC wynosiły od 2,5 miesiąca do 17,8 miesięcy. W przypadku mediany czasu od pierwszej diagnozy nowotworu pierwotnego, wartości w większości przypadków obejmowały kilkadziesiąt miesięcy – od 37,5 do 41,2 po stronie denosumabu oraz od 41,3 do 61 po stronie PBO+BSC – wyjątek stanowiło badanie *Rosen 2003*, które wyraźnie odstawało w tym zakresie od pozostałych badań – tutaj mediana czasu od diagnozy nowotworu do rozpoczęcia badania wynosiła 3,8 miesięcy w grupie kwasu zoledronowego oraz 2,5 miesiąca w grupie PBO+BSC.

W tabeli powyżej podsumowano również istotne informacje specyficzne dla określonych typów nowotworów – raka piersi oraz raka prostaty. W przypadku raka piersi były to informacje o statusie receptorów ER/PR oraz statusie HER2+. Informacje udało się uzyskać jedynie dla próby *Stopeck 2010* – w badaniu tym większość ocenianych osób miała status dodatni receptorów hormonalnych (ER/PR): 72,1% w grupie denosumabu, oraz 71,2% w grupie kwasu zoledronowego. Status HER2+ odnotowano u 17,8% chorych z grupy denosumabu oraz u 19,0% chorych z grupy PBO+BSC. W raku prostaty autorzy badań *Fizazi 2011* oraz *Saad 2002* raportowali mediany wartości PSA: wyniosły one 58,5 ng/ml w grupie denosumabu, oraz 60 ng/ml w grupie kwasu zoledronowego, natomiast w badaniu *Saad 2002* mediana ta w

grupie kwasu zoledronowego była wyższa i wyniosła 81,7 ng/ml, natomiast w grupie PBO+BSC wskazywała na podobny poziom co w badaniu *Fizazi 2011*: 61,0 ng/ml. W próbie *Fizazi 2011* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny w skali Gleasona – najwięcej pacjentów uzyskało wynik 8-10, 41,5% w grupie denosumabu, oraz 42,9% w grupie PBO+BSC.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego denosumabu z PBO+BSC w ramach populacji chorych z guzami litymi podsumowano tabelarycznie w załączniku do niniejszego raportu.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej podsumowano informacje o interwencjach, które zastosowano w opisywanych badaniach – próbach porównujących denosumab (DEN) z kwasem zoledronowym (ZOL), oraz badaniach porównujących kwas zoledronowy z brakiem leczenia, rozpatrywanym jako placebo (PBO+BSC¹). Uwzględnienie badań z takimi interwencjami pozwoliło na wykonanie porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Ogółem, w obrębie ocenianych badań, zastosowane interwencje były zgodne. W przypadku prób oceniających denosumab, lek ten podawano w dawce 120 mg w postaci iniekcji podskórnej podawanej co 4 tygodnie, co było zgodne z zalecanym obecnie schematem dawkowania. Dodatkowo, w każdym z badań oceniających denosumab chorzy otrzymywali dodatkowo (również zgodnie z zaleceniami) suplementację mającą na celu zapobieganie hipokalcemii, obejmującą podawanie przynajmniej 500 mg wapnia oraz przynajmniej 400 j.m. witaminy D.

W każdym z analizowanych badań obecne było ramię, w ramach którego chorzy otrzymywali kwas zoledronowy w dawce 4 mg, a więc zalecanym obecnie dawkowaniu, dlatego też w niniejszej analizie nie opisywano dodatkowych ramion, oceniających inne dawkowanie tego leku (8 mg z redukcją do 4 mg – ramiona obecne w próbach *Rosen 2003* oraz *Saad 2002*). Kwas zoledronowy był stosowany w postaci dożylnego wlewu i mógł być podawany co 3 lub 4 tygodnie. Zaznaczyć przy tym należy, że w próbach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym częstość podawania wynosiła 4 tygodnie, natomiast w przypadku badań oceniających porównanie kwasu zoledronowego z placebo w większości przypadków lek stosowano co 3 tygodnie, z wyjątkiem badania *Zaghloul 2010*, gdzie lek stosowano co 4 tygodnie. Kwas zoledronowy również powinien być podawany przy suplementacji witaminy D oraz

¹ suplementacja wapnia i wit. D.

wapnia i w większość prób uwzględniała taką suplementację – wyjątek stanowiło badanie *Zaghloul 2010*, gdzie nie podano informacji o stosowaniu takiej suplementacji.

Ponieważ w każdym z analizowanych badań zastosowano zaślepienie, chorzy otrzymywali placebo (jako ramię kontrolne, lub dodane do interwencji w zaślepianych ramionach) podawane w sposób umożliwiający utrzymanie zaślepienia (w schemacie identycznym do zaślepionej interwencji). W próbie *Zaghloul 2010* każdy uczestnik badania otrzymał przed randomizacją radioterapię zajętej kości przy użyciu 2 frakcji 650 cGy w ciągu 24 godzin lub 5 frakcji 400 cGy w ciągu 4 dni, w zależności od objętości docelowego miejsca naświetlania oraz jego odległości od ważnych narządów.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w guzach litych.

Badanie	Stosowane schematy leczenia	Dodatkowe informacje
Badania porównujące DEN vs ZOL		
<i>Fizazi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. ▪ Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku chorych z początkowym kliresem kreatyniny wynoszącym $\leq 1,0$ ml/s dawka kwasu zoledronowego została odpowiednio dostosowana na początku trwania badania przy zastosowaniu wzoru <i>Cockcrofta-Gaulta</i>, Leczenie dożylnie wstrzymywano w przypadku chorych, u których doszło do pogorszenia czynności nerek do czasu przywrócenia 10% początkowego stężenia kreatyniny. ▪ Leczenie wspomagające: w obu grupach zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) oraz witaminą D (w dawce ≥ 400 j.m.)
<i>Henry 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. ▪ Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO+BSC) 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. ▪ Leczenie wspomagające: U wszystkich chorych zalecano suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) i witaminą D (w dawce $\geq 400-500$ j.m.) przez cały okres badania. Dopuszczalne było stosowanie leczenia przeciwnowotworowego oraz innego leczenia towarzyszącego.

Badanie	Stosowane schematy leczenia	Dodatkowe informacje
Stopeck 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. ▪ Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnych co 4 tygodnie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) 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). ▪ Leczenie wspomagające: 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.

Badania porównujące ZOL vs PBO+BSC

Kohn 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy. ▪ Komparator: placebo (PBO+BSC) w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie wspomagające: Chorzy w badaniu nie otrzymywali suplementacji wapniem i witaminą D w przeciwieństwie do analogicznych międzynarodowych badań.
Rosen 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4,0 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 9 miesięcy. ▪ Komparator: placebo (PBO+BSC) w postaci iniekcji dożylnych podawanej co 3 tygodnie przez 9 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu obecne było również ramię, w którym pacjenci otrzymywali kwas zoledronowy w dawce 8 mg, następnie zredukowanej do 4 mg (ramię 8/4 mg), ale z uwagi na niestandardowe dawkowanie, nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie ▪ Leczenie wspomagające: u wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w dawce 500 mg) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m.) przez cały okres badania.
Saad 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) 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. ▪ Komparator: placebo (PBO+BSC) w roztworze soli fizjologicznej podawane w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu obecne było również ramię, w którym pacjenci otrzymywali kwas zoledronowy w dawce 8 mg, następnie zredukowanej do 4 mg (ramię 8/4 mg), ale z uwagi na niestandardowe dawkowanie, nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie ▪ 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. ▪ Leczenie przeciwnowotworowe, leczenie przeciwbólowe, radioterapia i inne rodzaje leczenia w czasie trwania badania zależały od decyzji lekarza. ▪ Leczenie wspomagające: U wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w

Badanie	Stosowane schematy leczenia	Dodatkowe informacje
Zaghloul 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4,0 mg przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy. ▪ Komparator: placebo (PBO+BSC) placebo przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy. 	<p>dawce 500 mg dziennie) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m. dziennie).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 objętości docelowego miejsca naświetlania oraz jego odległości od ważnych narządów. Chorzy po tygodniu od otrzymanej radioterapii zostali przydzieleni do grup.

5.4 Zakres analiz porównania pośredniego

Porównanie pośrednie denosumabu z placebo/BSC zaplanowano z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących te schematy w populacji pacjentów z przerzutami z guzów litych – z kolei, dostępne były badania porównujące kwas zoledronowy z placebo/BSC, w związku z czym możliwe było porównanie pośrednie denosumabu z placebo/BSC przez wspólny komparator – kwas zoledronowy.

W ramach analizy skuteczności klinicznej zaplanowano ocenę istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności leczenia mającego na celu zapobieganie zdarzeniem kostnym – punktów końcowych analizujących ogółem ryzyko wystąpienia i częstość pojawiania się zdarzeń kostnych (SRE). Analizy były ograniczone dostępnością danych w badaniach uwzględnionych po obu stronach porównania i ostatecznie oceniono trzy parametry związane z SRE: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, ocenę czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (która w praktyce oznaczała analizę częstości występowania tych zdarzeń) oraz ocenę rocznej częstości występowania SRE w przeliczeniu na pacjenta. W ramach porównania pośredniego zaplanowano również ocenę pozostałych, istotnych z punktu widzenia analizy klinicznej punktów końcowych, takich jak OS lub PFS, jednak brak odpowiednich danych uniemożliwił obliczenia porównania pośredniego. Punkty końcowe analizowane w ramach porównania pośredniego, wraz z ich definicją, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności

Oceniany punkt końcowy	Definicja
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Punkt końcowy definiowano jako czas do pierwszego pojawienia się zdarzenia SRE ▪ Zdarzenie SRE definiowano z kolei jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> • patologiczne złamania kości • ucisk rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord compression</i>) • konieczność zastosowania radioterapii układu kostnego, lub zabiegu chirurgicznego na układzie kostnym

Oceniany punkt końcowy	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> hiperkalcemia wynikająca z aktywności nowotworu (<i>hypercalcemia of malignancy</i>, HCM) nie była uwzględniana jako SRE w badaniach dotyczących denosumabu, natomiast w niektórych próbach po stronie kwasu zoledronowego prezentowano również dodatkowo wyniki oceny SRE uwzględniającego to zdarzenie – wyników tych nie wykorzystano w porównaniu pośrednim
Czas do wystąpienia pierwszych i kolejnych zdarzeń SRE, (ang. <i>multiple-events analysis</i>)/częstość występowania SRE	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE, uwzględniając informację o czasie do wystąpienia danego zdarzenia punkt końcowy analizowano przy pomocy modelu statystycznego Andersen-Gilla, który stanowi uogólnienie modelu Coxa (stosowanego standardowo w analizach typu czas do zdarzenia), uwzględniając również kolejne (nie tylko pierwsze) zdarzenia SRE za osobne zdarzenie SRE uznawano zdarzenia, które wystąpiły w odstępie przynajmniej 21 dni (warunek ten został bezpośrednio sformułowany w badaniach <i>Fizazi 2011</i>, <i>Henry 2011</i> oraz <i>Rosen 2003</i>) w pewnych przypadkach wartość wyznaczoną w modelu Andersen-Gilla można traktować jako reprezentację częstości występowania zdarzeń, co miało miejsce w analizowanych badaniach (autorzy badań przedstawili różnice pomiędzy analizowanymi grupami w postaci stosunku częstości – „rate ratio”).
Roczna częstość SRE	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania SRE określona jako liczba zdarzeń przypadająca na pacjenta w ciągu roku

W ramach oceny bezpieczeństwa, w porównaniu pośrednim zestawiono te zdarzenia niepożądane, które odnotowano zarówno w badaniach oceniających denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym, oraz w badaniach porównujących kwas zoledronowy z placebo.

W ocenie czasu do pierwszego zdarzenia SRE, z analizowanych badań ekstrahowano hazardy względne dla tego zdarzenia, obliczone pomiędzy analizowanymi grupami, wraz z ich przedziałami ufności. W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystywano efekt denosumabu względem kwasu zoledronowego, oraz efekt placebo względem kwasu zoledronowego, dlatego gdy w publikacji pierwotnej raportowano efekt obliczony dla porównania kwasu zoledronowego z placebo, wyniki te odwracano. Analogiczne postępowano przy ekstrakcji danych dla oceny czasu do wystąpienia pierwszego lub kolejnych zdarzeń SRE. Gdy w danym badaniu nie przedstawiono przedziału ufności (lub wartości błędu standardowego) dla hazardu względnego/stosunku częstości pomiędzy grupami, a przedstawiono wartość p dla oceny istotności statystycznej tego efektu, przedziały odtwarzano z wartości p według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2020*). W ocenie rocznej częstości SRE starano się obliczyć stosunek częstości pomiędzy analizowanymi w danym badaniu grupami, który następnie był wykorzystywany w porównaniu pośrednim – w zależności od dostępnych danych, efekt ten obliczano z podanej rocznej częstości zdarzeń i wartości p dla oceny istotności tych różnic, lub z liczby zdarzeń i okresu ekspozycji w pacjento-latach. W obu przypadkach, wykorzystano metody obliczeń opisane w podręczniku Cochrane (*Higgins 2020*). Gdy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne z więcej niż jednego badania, wykonywano metaanalizę tych badań.

Analizę zaplanowano zgodnie z typem nowotworu prezentowanym w danym badaniu, oraz łącznie w badaniach niezależnie od ocenianego typu nowotworu (wykorzystując metaanalizę danych). Zakres analiz różnił się w zależności od dostępnych danych, ale ogółem możliwe było przeprowadzenie następujących analiz:

- analiza w populacji chorych z guzami litymi (z wykluczeniem raka piersi oraz raka prostaty): dane dla tej analizy pochodziły po stronie denosumabu z publikacji *Henry 2014* (badanie *Henry 2011*), natomiast po stronie placebo – z publikacji *Rosen 2004* (uaktualniona analiza badania *Rosen 2003*)
- analiza w populacji chorych z rakiem piersi – w tej analizie po stronie denosumabu wykorzystano dane z badania *Stopeck 2010*, natomiast po stronie PBO+BSC – dane z badania *Kohno 2005*
- analiza w populacji chorych z rakiem prostaty (rakiem opornym na kastrację, CRPC): wykonana na podstawie badania *Fizazi 2011* po stronie denosumabu oraz w oparciu o publikację *Saad 2004* (uaktualnione wyniki badania *Saad 2002*) po stronie PBO+BSC
- analiza w populacji chorych z rakiem płuca – przeprowadzona na podstawie wyników podgrupy chorych z rakiem płuca (niezależnie od typu), przedstawionych w publikacji *Henry 2014* w przypadku oceny denosumabu oraz na podstawie dodatkowych wyników dla podgrupy chorych z tym typem nowotworu przedstawionych w publikacji *Rosen 2003* (zaznaczyć należy, że dane w tej analizie pochodziły z krótszego okresu obserwacji, niż dane pozyskane z publikacji *Rosen 2004*) po stronie PBO+BSC
- analiza w populacji chorych z rakiem nerki – przeprowadzona na podstawie wyników podgrupy chorych z rakiem nerki, przedstawionych w publikacji *Henry 2014* w przypadku oceny denosumabu, oraz na podstawie dodatkowych wyników dla podgrupy chorych z tym typem nowotworu przedstawionych w publikacji *Schulman 2004* (badanie *Rosen 2003*) po stronie PBO+BSC
- analiza bez względu na rodzaj nowotworu – w tej analizie wykorzystywano metaanalizy danych dla wszystkich dostępnych badań po stronie denosumabu oraz po stronie PBO+BSC (lub z pojedynczych prób, gdy tylko jedno badanie opisywało dany punkt końcowy).

Dodatkowo, w przypadku punktów końcowych, gdzie po stronie PBO+BSC wykorzystano w obliczeniach metaanaliz badanie *Zaghloul 2010*, przeprowadzano dodatkową analizę wrażliwości, w której z obliczeń metaanalizy usuwano to badanie. Dodatkowa analiza podyktowana była faktem, że w badaniu *Zaghloul 2010* uwzględniono znacznie mniej pacjentów niż w pozostałych badaniach (po 20 w każdej z ocenianych grup) oraz faktem, że w tym badaniu kwas zoledronowy stosowano co 4 tygodnie, a więc z mniejszą

częstością niż w pozostałych badaniach włączonych do oceny PBO+BSC (w których ZOL podawano co 3 tygodnie).

Zarówno w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględniano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu, w zależności od dostępności informacji dla danego punktu końcowego (tzn. gdy dla danego punktu końcowego lub podgrupy wynik nie był dostępny z ogólnie najdłuższego okresu obserwacji, wykorzystywano dane z krótszego okresu, ale zawsze był to najdłuższy dostępny okres obserwacji dla danego punktu końcowego).

5.5 Skuteczność kliniczna

5.5.1 Czas do pierwszego zdarzenia SRE

Dane odnośnie analizy czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE odnaleziono w 3 badaniach po stronie denosumabu: *Henry 2014* (guzy lite ogółem bez raka piersi i raka prostaty), *Stopeck 2010* (rak piersi) oraz *Fizazi 2011* (oporny na kastrację rak prostaty, CRPC). Z kolei, po stronie porównania placebo z kwasem zoledronowym dane odnośnie opisywanego punktu końcowego były dostępne jedynie w publikacji *Saad 2004*, która opisywała chorych z CRPC. Wyniki porównań poszczególnych w ramach badań pierwotnych, metaanalizy danych oraz wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Czas do pierwszego zdarzenia SRE – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Henry 2014</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 21,4 (95% CI: 15,7; NO) vs 15,4 (95% CI: 11,9; 19,2) miesięcy ▪ HR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96), ▪ p = 0,017 w analizie superiority 	-
Rak piersi		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: NO vs 26,4 miesiące ▪ HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95) ▪ p < 0,001 w analizie non-inferiority, p = 0,01 w analizie superiority 	-
Rak prostaty (CRPC)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Fizazi 2011</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Saad 2004</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 20,7 (95% CI: 18,8; 24,9) vs 17,1 (95% CI: 15,0; 19,4) miesięcy ▪ HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95) ▪ p = 0,0002 dla analizy non-inferiority, oraz p = 0,008 dla analizy superiority 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 10,55* vs 16,03* miesięcy ▪ HR = 1,48 (95% CI: 1,10; 1,98)^ ▪ p = 0,009
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77)

Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacje Fizazi 2011, Henry 2014, Stopeck 2010 ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja Saad 2004 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HR = 0,82 (95% CI: 0,75; 0,89), p < 0,0001 ▪ metaanaliza modelem fixed, heterogeniczność nieistotna: p = 0,9929 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 10,55* vs 16,03* miesięcy ▪ HR = 1,48 (95% CI: 1,10; 1,98)^ ▪ p = 0,009
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji podano HR dla porównania ZOL vs PBO+BSC, który wyniósł 0,677 (95% CI: 0,505, 0,908) – na potrzeby porównania pośredniego wynik odwrócono, by pokazać zależność PBO+BSC vs ZOL;

W ramach populacji z guzami litymi (z wykluczeniem raka piersi i prostaty) ocenianej w publikacji Henry 2014, odnotowano istotne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego zdarzenia SRE: mediana tego czasu w grupie DEN wyniosła 21,4 (95% CI: 15,7; NO) miesięcy, w porównaniu do 15,4 (95% CI: 11,9; 19,2) miesięcy – hazard względny SRE wyniósł 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96) i był znamieny statystycznie, p = 0,017 (dla analizy *superiority*). Podobny wynik uzyskano w populacji z rakiem piersi, ocenianej w publikacji Stopeck 2010 – w analizie przedstawionej w tym badaniu mediana czasu do pierwszego zdarzenia SRE w grupie denosumabu nie została uzyskana, natomiast mediana tego czasu w grupie kwasu zoledronowego wyniosła 26,4 miesiąca, natomiast hazard względny wystąpienia zdarzenia SRE wyniósł 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95) i był znamieny statystycznie (p < 0,001 w analizie *non-inferiority*, p = 0,01 w analizie *superiority*).

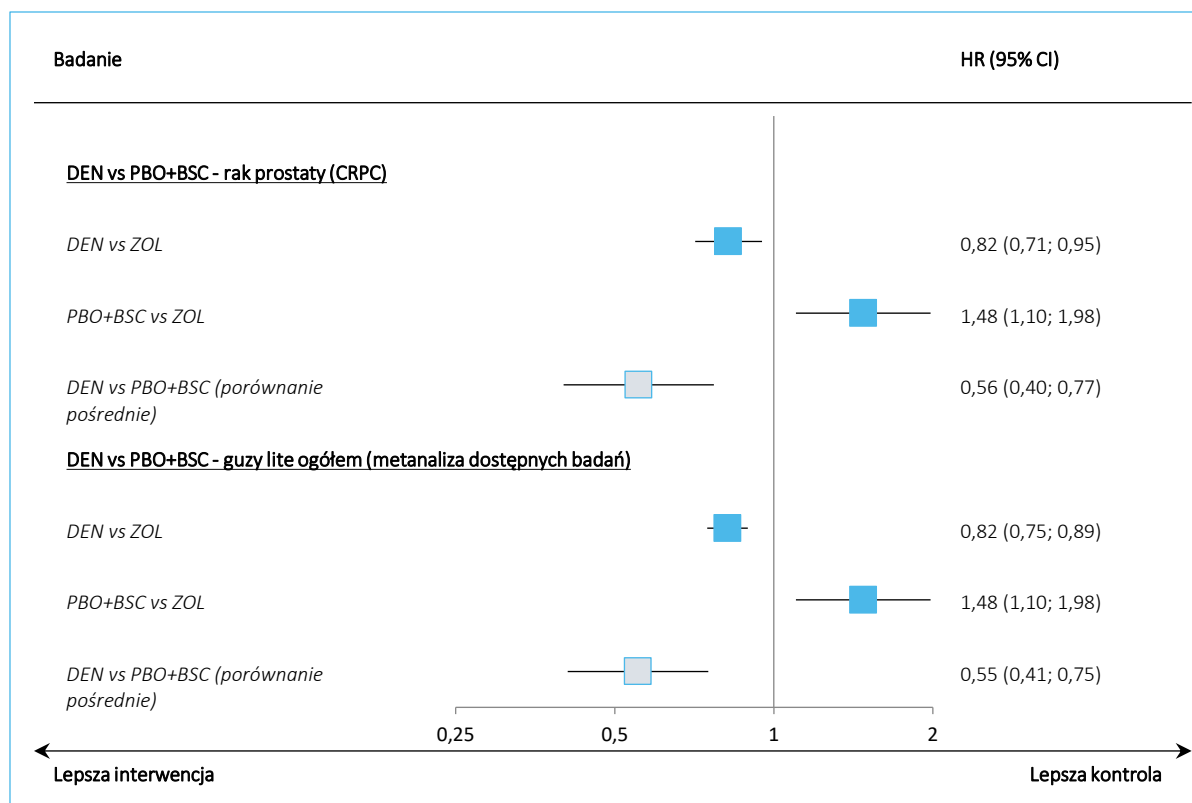
Dane odnośnie opisywanego punktu końcowego w populacji z CRPC były dostępne zarówno po stronie denosumabu, jak i placebo. W przypadku denosumabu odnotowano istotne wydłużenie czasu do pierwszego pojawienia się zdarzenia SRE: mediana tego czasu wyniosła 20,7 (95% CI: 18,8; 24,9) miesięcy vs 17,1 (95% CI: 15,0; 19,4) miesięcy, DEN vs ZOL, a hazard względny wystąpienia zdarzenia SRE dla porównania obu tych grup wyniósł HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95) i był znamieny statystycznie (p = 0,0002 w analizie *non-inferiority*, p = 0,008 w analizie *superiority*). W przypadku porównania placebo z kwasem zoledronowym, mediana czasu do pierwszego SRE była krótsza, odpowiednio 10,55 vs 16,03 miesięcy, a hazard względny dla wystąpienia opisywanego zdarzenia dla porównania PBO+BSC vs ZOL wyniósł 1,48 (95% CI: 1,10; 1,98), p = 0,009. Na podstawie tych danych przeprowadzono porównanie pośrednie, które wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z placebo: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77).

Wykorzystując dane z badań po stronie denosumabu, wykonano metaanalizę uzyskując wynik dla populacji niezależnie od rodzaju nowotworu – wskazywała ona na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących denosumab, w porównaniu do chorych otrzymujących kwas

zoledronowy: HR = 0,82 (95% CI: 0,75; 0,89), $p < 0,0001$. Wykorzystując te dane w porównaniu pośrednim, również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu: HR dla porównania DEN vs PBO+BSC wyniósł 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75) i był znamiennej statystycznie.

Wyniki przeprowadzonych analiz podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.5.2 Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (analiza „multiple events”)

W analizie częstości występowania SRE (model statystyczny uwzględniający czas do kolejnych zdarzeń) uwzględniono łącznie 3 publikacje po stronie denosumabu – *Henry 2014* (guzy lite ogółem, bez raka piersi i prostaty), *Stopeck 2010* (rak piersi), *Fizazi 2011* (CRPC), natomiast po stronie placebo uwzględniono 4 publikacje: *Rosen 2003* (ocena w guzach litych bez raka piersi i prostaty), *Kohno 2005* (rak piersi), *Saad 2004* (CRPC) oraz *Zaghloul 2010* (rak pęcherza moczowego). Informacje odnośnie wyników poszczególnych badań, ich metaanaliz oraz wyników porównań pośrednich podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”) – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Henry 2014</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Rosen 2003</i> 	Rate Ratio = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00), p = 0,048	Rate Ratio = 1,37 (95% CI: 1,06; 1,77), p = 0,017
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)
Rak piersi		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Kohn 2005</i> 	Rate Ratio = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89), p = 0,001	Rate Ratio = 1,69 (95% CI: 1,09; 2,67), p = 0,019
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73)
Rak prostaty (CRPC)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Fizazi 2011</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Saad 2004</i> 	Rate Ratio = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94), p = 0,004 (p dopasowane względem wielokrotnych porównań: 0,008)	Rate Ratio = 1,56 (95% CI: 1,18; 2,06), p = 0,002
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72)
Rak pęcherza moczowego		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Zaghloul 2010</i> 	-	Rate Ratio = 2,42 (95% CI: 1,26; 4,67), p = 0,008
Rak nerki		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Henry 2014</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Schulman 2004</i> 	Rate Ratio = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,16), p = 0,19	Rate Ratio = 2,54 (95% CI: 1,28; 5,05), p = 0,008
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67)
Rak płuc		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Henry 2014</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Rosen 2003</i> 	Rate Ratio = 0,90 (95% CI: 0,71; 1,13), p = 0,35	Rate Ratio = 1,37 (95% CI: 0,99; 1,91), p = 0,061
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98)
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacje <i>Fizazi 2011, Henry 2014, Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacje <i>Kohn 2005, Rosen 2003, Saad 2004 i Zaghloul 2010</i> 	Rate Ratio = 0,81 (95% CI: 0,74; 0,88), p < 0,0001	Rate Ratio = 1,54 (95% CI: 1,30; 1,82), p < 0,0001
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ metaanaliza modelem fixed, heterogeniczność nieistotna: p = 0,6702 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ metaanaliza modelem fixed, heterogeniczność nieistotna: p = 0,4122
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64)
Analiza wrażliwości - guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań z wyłączeniem próby <i>Zaghloul 2010</i>)		

Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacje Fizazi 2011, Henry 2014, Stopeck 2010 ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacje Kohno 2005, Rosen 2003, Saad 2004 i Zaghoul 2010 	<p>Rate Ratio = 0,81 (95% CI: 0,74; 0,88), p < 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metaanaliza modelem fixed, heterogeniczność nieistotna: p = 0,6702 	<p>Rate Ratio = 1,49 (95% CI: 1,25; 1,77), p < 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metaanaliza modelem fixed, heterogeniczność nieistotna: p = 0,6458
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,66)

W ramach oceny guzów litych ogółem (bez raka piersi i prostaty) odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do kwasu zoledronowego: stosunek częstości pomiędzy tymi grupami wyniósł 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00), p = 0,048. Z kolei, u osób otrzymujących placebo, w porównaniu do kwasu zoledronowego obserwowano istotny wzrost częstości SRE: rate ratio = 1,37 (95% CI: 1,06; 1,77), p = 0,017. Wykorzystując te dane w porównaniu pośrednim, odnotowano istotnie wyższą skuteczność terapii denosumabem w zmniejszaniu częstości zdarzeń SRE, w porównaniu do placebo: rate ratio = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84).

Wśród pacjentów z rakiem piersi, denosumab istotnie zmniejszał częstość występowania zdarzeń SRE: rate ratio = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89), p = 0,001, podczas gdy w porównaniu placebo z leczeniem kwasem zoledronowym obserwowano istotny wzrost częstości tych zdarzeń: rate ratio = 1,69 (95% CI: 1,09; 2,67). Porównanie pośrednie denosumabu z placebo wskazywało na istotne zmniejszenie częstości wystąpienia zdarzeń SRE: rate ratio = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73).

Denosumab zmniejszał istotnie częstość zdarzeń SRE w porównaniu z kwasem zoledronowym również u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację: rate ratio = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94), p = 0,004, przy czym w populacji tej obserwowano istotnie wyższą częstość tych zdarzeń w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym: rate ratio = 1,56 (95% CI: 1,18; 2,06), p = 0,002. W porównaniu pośrednim denosumabu z PBO+BSC odnotowano istotne zmniejszenie częstości zdarzeń SRE: rate ratio = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72).

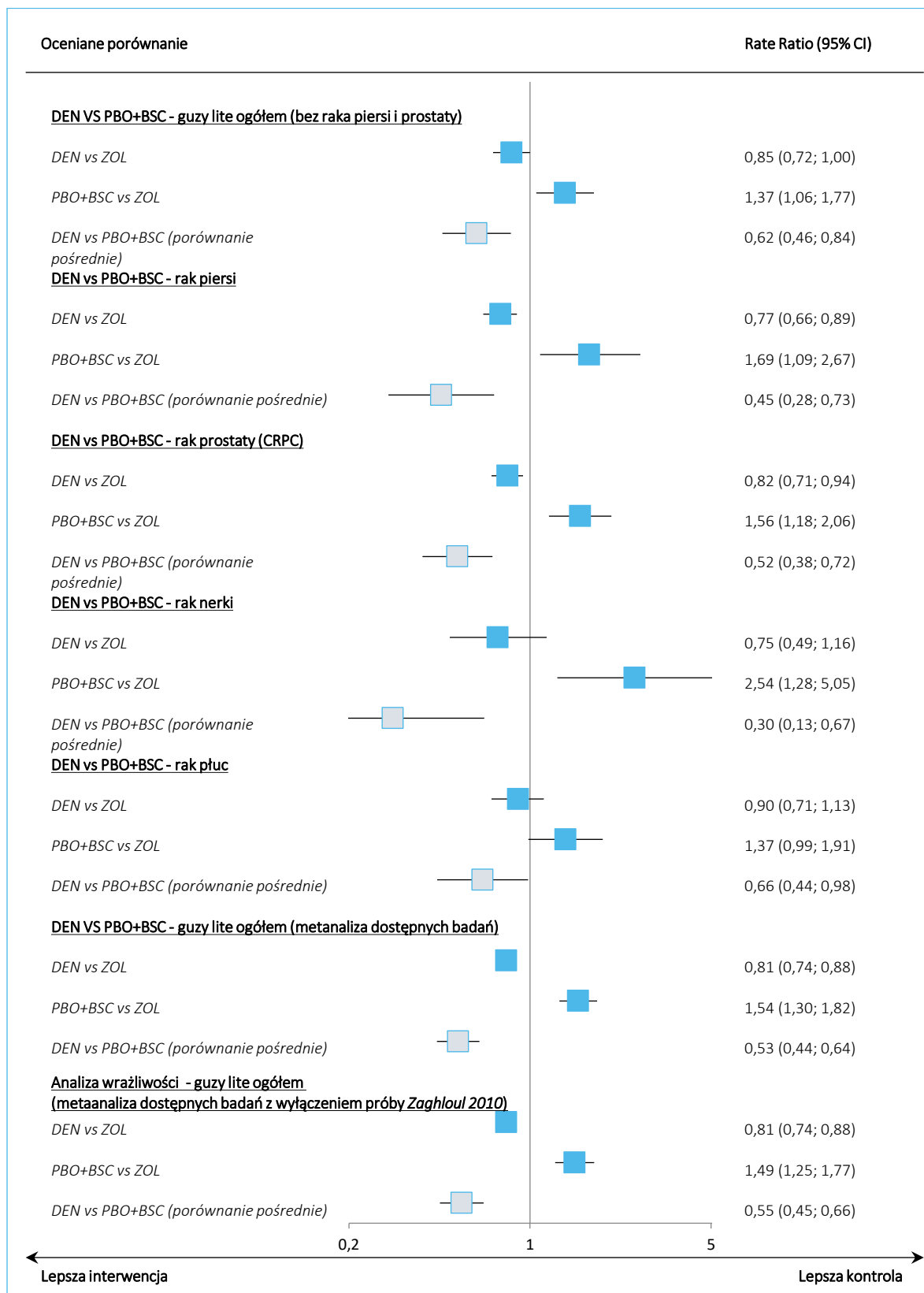
W publikacji *Henry 2014*, oceniającej denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym w populacji z guzami litymi, przedstawiono dodatkowo osobne wyniki dla podgrupy chorych z rakiem płuc oraz rakiem nerki – analogiczne dane dla opisywanego punktu końcowego udało się uzyskać po stronie placebo, na podstawie wyników badania *Rosen 2003*: publikacja *Rosen 2003* prezentowała również wyniki dla chorych z rakiem płuc, natomiast publikacja *Schulman 2004* – dla chorych z rakiem nerki. W porównaniu pośrednim denosumabu z PBO+BSC na podstawie danych z tych publikacji odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania SRE w przypadku zastosowania denosumabu, zarówno wśród pacjentów

z rakiem nerki, rate ratio = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67), jak i wśród pacjentów z rakiem płuca: rate ratio = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98).

Przeprowadzono również porównanie pośrednie, w ramach którego uwzględniono metaanalizy danych po stronie denosumabu oraz placebo, obejmujące dostępne badania niezależnie od rodzaju nowotworu. W podstawowym wariantcie tej analizy (uwzględniającym po stronie placebo badanie *Zaghloul 2010* – mała próbę prowadzoną w populacji chorych z rakiem pęcherza moczowego), metaanalizy wskazywały na istotne zmniejszenie częstości zdarzeń SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu do kwasu zolendronowego, rate ratio = 0,81 (95% CI: 0,74; 0,88), $p < 0,0001$, podczas gdy porównanie placebo z kwasem zoledronowym wskazywało na istotny wzrost częstości SRE po stronie placebo: rate ratio = 1,54 (95% CI: 1,30; 1,82), $p < 0,0001$. Przeprowadzone porównanie pośrednie, podobnie jak w przypadku analiz w poszczególnych typach nowotworów, wskazywało na istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po podaniu denosumabu, w porównaniu do placebo: rate ratio = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64). Wynik analizy wrażliwości (po stronie PBO+BSC usunięto z metaanalizy badanie *Zaghloul 2010*) był zbliżony i również wskazywał na istotne zmniejszenie częstości zdarzeń SRE podczas terapii denosumabem, względem placebo: rate ratio = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,66).

Podsumowanie wyników porównania pośredniego przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”), wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.5.3 Roczna częstość SRE

Informacje odnośnie średniorocznej częstości występowania SRE odnaleziono tylko w jednym badaniu po stronie denosumabu – próbie *Stopeck 2010*, oceniającej populację osób z rakiem piersi. Informacje po stronie porównania placebo z kwasem zoledronowym uzyskano z kolei z 4 publikacji: *Rosen 2003* (ocena w guzach litych bez raka piersi i prostaty), *Kohno 2005* (rak piersi), *Saad 2004* (CRPC) oraz *Zaghloul 2010* (rak pęcherza moczowego). Dane odnośnie wyników poszczególnych badań, ich metaanaliz oraz wyników porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena rocznej częstości występowania SRE – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Rosen 2003</i> 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roczna częstość SRE: 2,52 vs 2,24, p = 0,069 ▪ Rate Ratio = 1,13 (95% CI: 0,99; 1,28)
Rak piersi		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Kohno 2005</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roczna częstość SRE: 0,45 vs 0,58, p = 0,04 ▪ Rate Ratio = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 109 zdarzeń na 99,5 pacjento-lat vs 65 zdarzeń na 103,5 pacjento-lat ▪ Roczna częstość SRE: 1,10 vs 0,63, p = 0,016 ▪ Rate Ratio = 1,74 (95% CI: 1,28; 2,37)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66)
Rak prostaty (CRPC)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja brak wyników po stronie tego porównania ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Saad 2004</i> 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roczna częstość SRE: 1,47 vs 0,77, p = 0,005 ▪ Rate Ratio = 1,91 (95% CI: 1,22; 3,00)
Rak pęcherza moczowego		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacja <i>Zaghloul 2010</i> 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roczna częstość SRE: 2,05 vs 0,95, p = 0,001 ▪ Rate Ratio = 2,16 (95% CI: 1,36; 3,41)
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacje <i>Kohno 2005</i>, <i>Rosen 2003</i>, <i>Saad 2004</i> i <i>Zaghloul 2010</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rate Ratio = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rate Ratio = 1,62 (95% CI: 1,14; 2,31) ▪ metaanaliza modelem random, heterogeniczność istotna: p = 0,0012
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73)
Analiza wrażliwości - guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań z wyłączeniem próby <i>Zaghloul 2010</i>)		

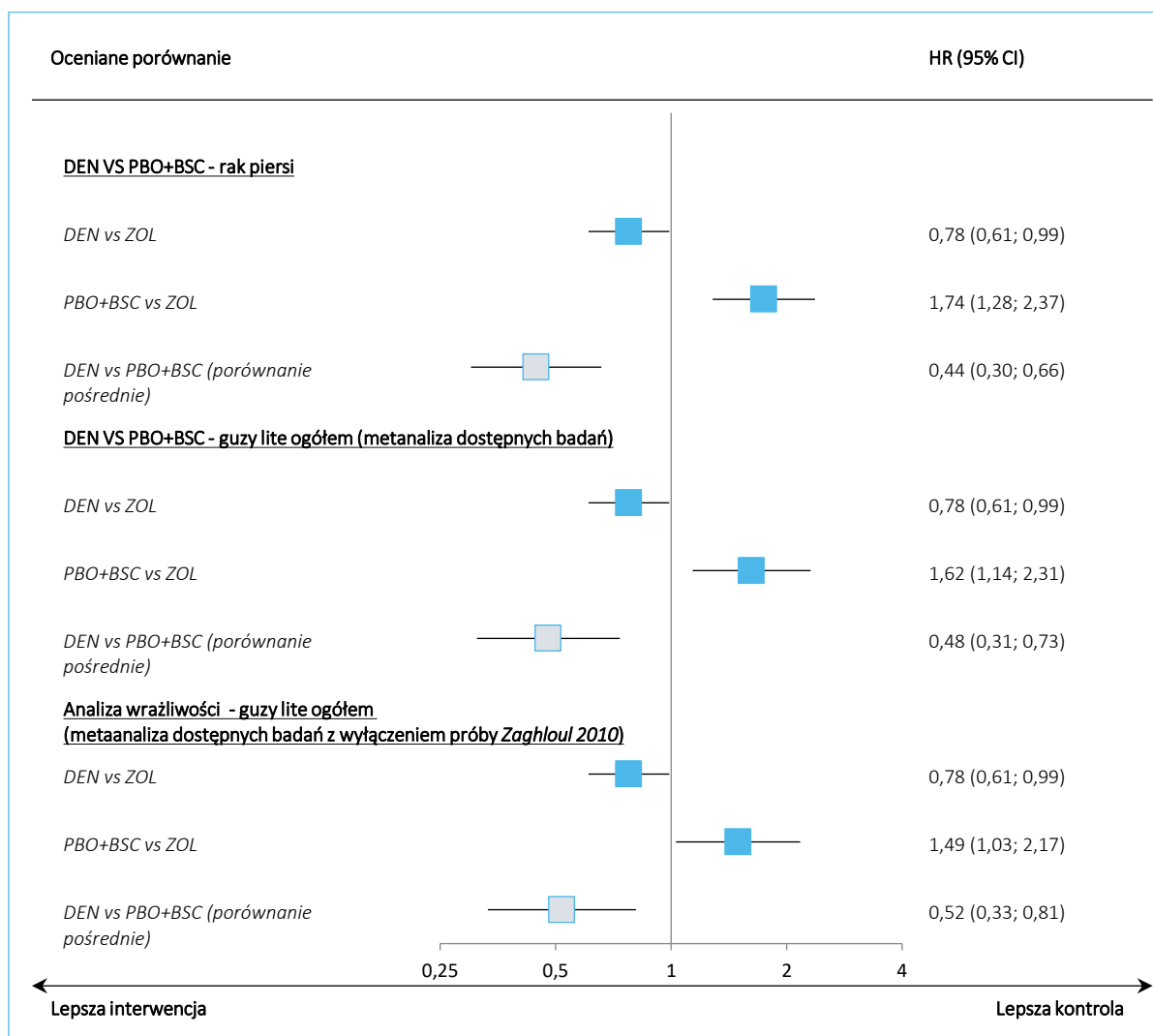
Ocena	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Stopeck 2010</i> ▪ PBO+BSC vs ZOL: publikacje <i>Kohno 2005</i>, <i>Rosen 2003</i>, <i>Saad 2004</i> i <i>Zaghloul 2010</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rate Ratio = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rate Ratio = 1,49 (95% CI: 1,03; 2,17) ▪ metaanaliza modelem random, heterogeniczność istotna: p = 0,0052
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC		Rate Ratio = 0,52 (95% CI: 0,33; 0,81)

W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym wykorzystano badanie *Stopeck 2010*, prowadzone w populacji chorych z rakiem piersi – w badaniu tym odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zdarzeń SRE w grupie otrzymującej denosumab, w porównaniu do grupy leczonej kwasem zoledronowym: rate ratio = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99). Z kolei, w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym w populacji chorych z rakiem piersi, ocenionym w badaniu *Kohno 2005*, odnotowano istotne zwiększenie częstości występowania SRE po stronie placebo, rate ratio = 1,74 (95% CI: 1,28; 2,37). Porównanie pośrednie denosumabu z placebo w tej populacji wskazywało na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po stronie denosumabu: rate ratio = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66).

Przeprowadzono również porównanie pośrednie w populacji guzów litych ogółem, w którym po stronie denosumabu wykorzystano badanie *Stopeck 2010*, natomiast po stronie placebo – wyniki metaanalizy dostępnych badań. W porównaniu tym również odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE w przypadku zastosowania denosumabu: rate ratio = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73). W przeprowadzonej analizie wrażliwości, w której z metaanaliz badań po stronie placebo usunięto badanie *Zaghloul 2010*, wynik był podobny i wciąż wskazywał na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu: 0,52 (95% CI: 0,33; 0,81).

Wyniki przeprowadzonych obliczeń podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Ocena rocznej częstości występowania SRE, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6 Bezpieczeństwo

5.6.1 Osłabienie (astenia)

W tabeli poniżej zebrano dane odnośnie częstości występowania astenii w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC, a także wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 18. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

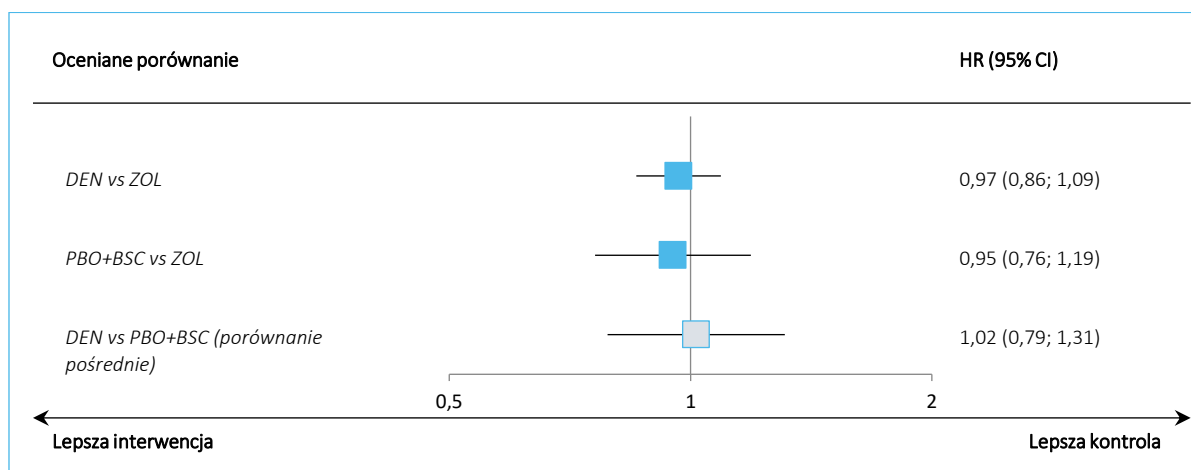
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	239/943 (25,3%)	239/945 (25,3%)	1,00 (0,86; 1,17) p = 0,9786	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9786

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
<i>Henry 2014</i>	154/792 (19,4%)	167/786 (21,2%)	0,92 (0,75; 1,11) p = 0,3741	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3738
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,4755	393/1735 (22,7%)	406/1731 (23,5%)	0,97 (0,86; 1,09) p = 0,5796	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5795
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Rosen 2004</i>	70/247 (28,3%)	74/254 (29,1%)	0,97 (0,74; 1,28) p = 0,8444	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8444
<i>Saad 2002</i>	40/208 (19,2%)	45/214 (21,0%)	0,91 (0,62; 1,34) p = 0,6456	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6451
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,7967	110/455 (24,2%)	119/468 (25,4%)	0,95 (0,76; 1,19) p = 0,6581	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6579
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,97 (0,86; 1,09) p = 0,5796	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5795
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,95 (0,76; 1,19) p = 0,6581	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6579
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,02 (0,79; 1,31)	0,00 (-0,06; 0,07)

Zarówno w porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym, jak również w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym, obserwowano podobne częstości występowania astenii, a różnice pomiędzy rozpatrywanymi grupami danych porównań nie były znamienne statystycznie. Podobnie, wynik porównania pośredniego nie wskazywał, by ryzyko wystąpienia astenii różniło się istotnie pomiędzy denosumabem a placebo: RR = 1,02 (95% CI: 0,79; 1,31), co świadczy o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa denosumabu w tym zakresie.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.2 Biegunka

Poniżej w tabeli zebrano dane dotyczące ryzyka wystąpienia biegunki w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo – zamieszczono w niej również wynik porównania pośredniego.

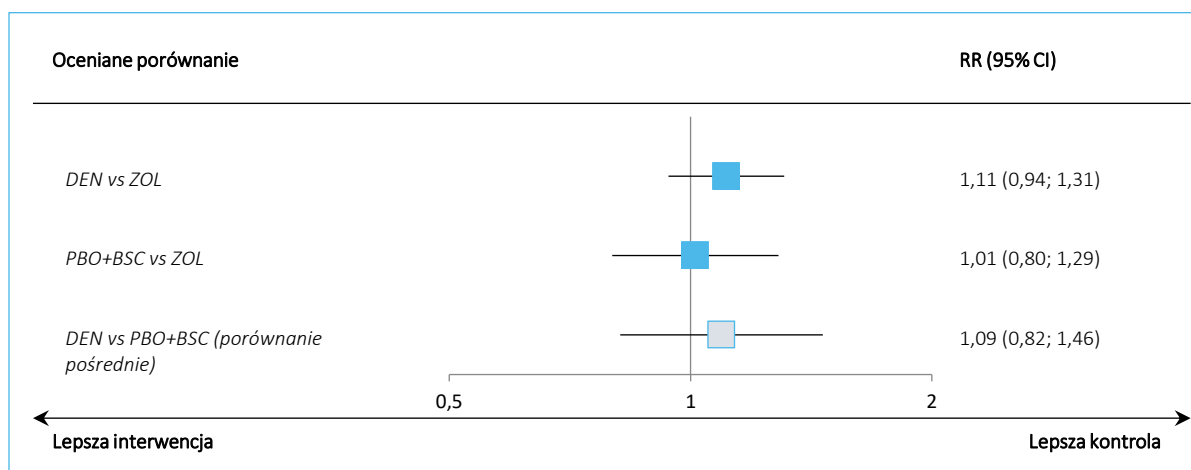
Tabela 19. Ryzyko wystąpienia biegunki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Stopeck 2010</i>	231/1020 (22,6%)	207/1013 (20,4%)	1,11 (0,94; 1,31) p = 0,2254	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2248
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	29/113 (25,7%)	29/114 (25,4%)	1,01 (0,65; 1,57) p = 0,9690	0,00 (-0,11; 0,12) p = 0,9690
<i>Rosen 2004</i>	47/247 (19,0%)	44/254 (17,3%)	1,10 (0,76; 1,59) p = 0,6207	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6207
<i>Saad 2002</i>	32/208 (15,4%)	36/214 (16,8%)	0,91 (0,59; 1,41) p = 0,6881	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,6877
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,8215	108/568 (19,0%)	109/582 (18,7%)	1,01 (0,80; 1,29) p = 0,9100	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9100
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	1,11 (0,94; 1,31) p = 0,2254	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2248
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,01 (0,80; 1,29) p = 0,9100	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9100
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,09 (0,82; 1,46)	0,02 (-0,04; 0,08)

Ryzyko wystąpienia biegunki było podobne zarówno w badaniu oceniającym porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym, jak również w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,09 (95% CI: 0,82; 1,46), co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa denosumabu w tym zakresie.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Ryzyko wystąpienia biegunki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.3 Ból głowy

Poniżej podsumowano dane odnośnie ryzyka pojawienia się bólu głowy w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC.

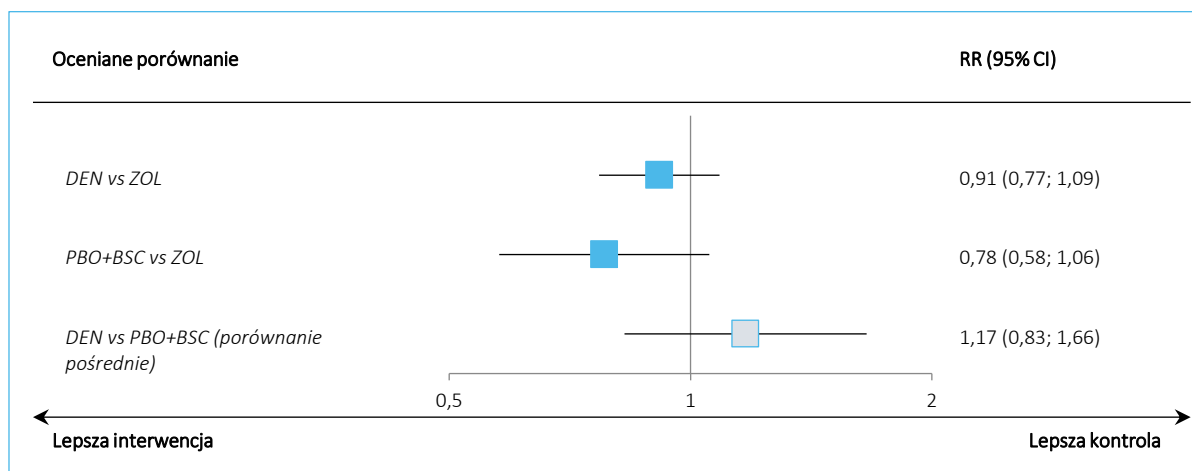
Tabela 20. Ryzyko wystąpienia bólu głowy, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Stopeck 2010</i>	197/1020 (19,3%)	214/1013 (21,1%)	0,91 (0,77; 1,09) p = 0,3094	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3091
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohno 2005</i>	32/113 (28,3%)	34/114 (29,8%)	0,95 (0,63; 1,43) p = 0,8028	-0,02 (-0,13; 0,10) p = 0,8027
<i>Rosen 2004</i>	27/247 (10,9%)	43/254 (16,9%)	0,65 (0,41; 1,01) p = 0,0558	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0514
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,2088	59/360 (16,4%)	77/368 (20,9%)	0,78 (0,58; 1,06) p = 0,1076	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1045
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,91 (0,77; 1,09) p = 0,3094	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3091
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,78 (0,58; 1,06) p = 0,1076	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1045
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,17 (0,83; 1,66)	0,03 (-0,04; 0,09)

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia ocenianego zdarzenia niepożądanego – zarówno w porównaniu DEN vs ZOL, jak i w porównaniu PBO+BSC vs ZOL. Podobnie, wynik oceny porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC wskazywał na brak różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy: RR = 1,17 (95% CI: 0,83; 1,66).

Na wykresie poniżej podsumowano wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Wykres 8. Ryzyko wystąpienia bólu głowy, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.4 Ból kości

W tabeli poniżej zamieszczono informacje odnośnie ryzyka pojawienia się bólu kości podczas terapii denosumabem, kwasem zoledronowym oraz placebo.

Tabela 21. Ryzyko wystąpienia bólu kości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

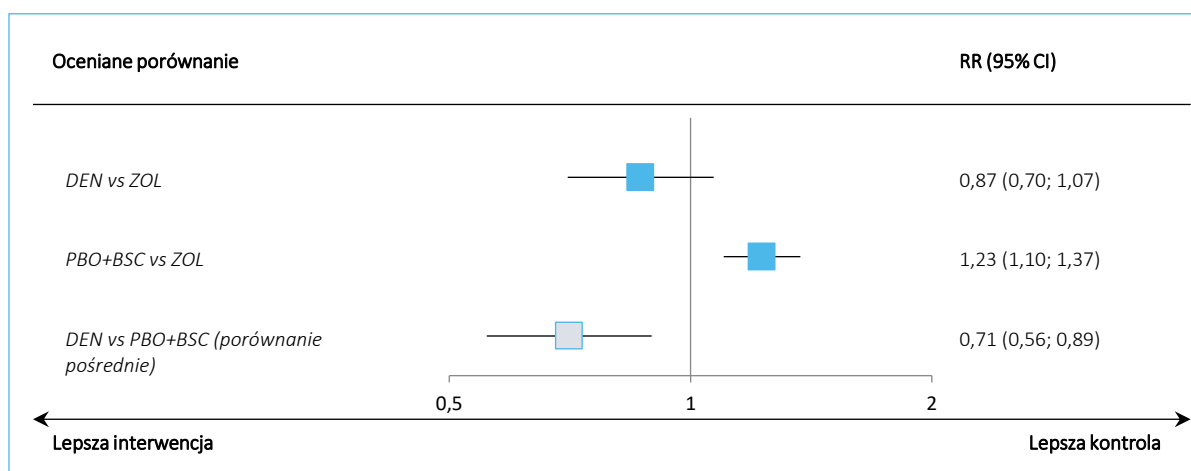
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs PBO+BSC				
<i>Fizazi 2011</i>	235/943 (24,9%)	245/945 (25,9%)	0,96 (0,82; 1,12) p = 0,6160	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6159
<i>Stopeck 2010</i>	186/1020 (18,2%)	238/1013 (23,5%)	0,78 (0,65; 0,92) p = 0,0037	-0,05 (-0,09; -0,02) p = 0,0035 NNT = 20 (12; 58)
Wynik metaanalizy, model random, p = 0,0688	421/1963 (21,4%)	483/1958 (24,7%)	0,87 (0,70; 1,07) p = 0,1805	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1302
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	51/113 (45,1%)	36/114 (31,6%)	1,43 (1,02; 2,00) p = 0,0385	0,14 (0,01; 0,26) p = 0,0340 NNH = 8 (4; 98)

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
<i>Rosen 2004</i>	150/247 (60,7%)	130/254 (51,2%)	1,19 (1,01; 1,39) p = 0,0321	0,10 (0,01; 0,18) p = 0,0306 NNH = 11 (6; 112)
<i>Saad 2002</i>	127/208 (61,1%)	108/214 (50,5%)	1,21 (1,02; 1,44) p = 0,0294	0,11 (0,01; 0,20) p = 0,0276 NNH = 10 (5; 86)
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,6105	328/568 (57,7%)	274/582 (47,1%)	1,23 (1,10; 1,37) p = 0,0003	0,11 (0,05; 0,16) p = 0,0002 NNH = 10 (7; 20)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,87 (0,70; 1,07) p = 0,1805	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1302
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,23 (1,10; 1,37) p = 0,0003	0,11 (0,05; 0,16) p = 0,0002 NNH = 10 (7; 20)
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,71 (0,56; 0,89)	-0,14 (-0,21; -0,07) NNT = 8 (5; 15)

Ogółem, w badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym obserwowano mniejsze liczbowo ryzyko pojawienia się bólu kości po zastosowaniu denosumabu, a w badaniu *Stopeck 2010* efekt ten był istotny statystycznie (p = 0,0037) – metaanaliza badań nie wykazała jednak istotnych różnic w tym porównaniu. Z kolei, w badaniach porównujących placebo i kwas zoledronowy, konsekwentnie obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia bólu kości po stronie placebo. W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu kości: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 5; 15).

Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego.

Wykres 9. Ryzyko wystąpienia bólu kości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.5 Ból stawów

Tabela poniżej przedstawia informacje odnośnie ryzyka wystąpienia bólu stawów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

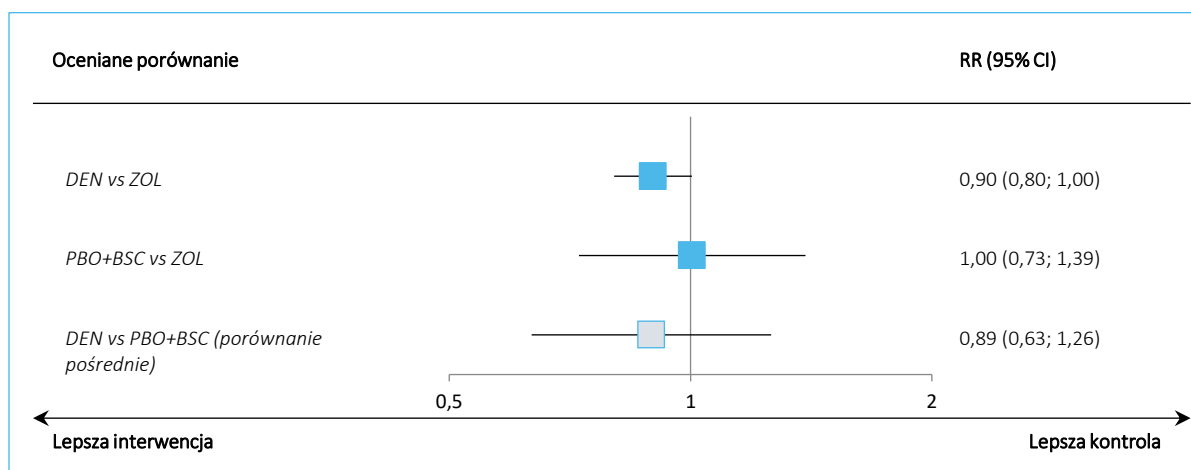
Tabela 22. Ryzyko wystąpienia bólu stawów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	194/943 (20,6%)	202/945 (21,4%)	0,96 (0,81; 1,15) p = 0,6683	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6683
<i>Stopeck 2010</i>	250/1020 (24,5%)	291/1013 (28,7%)	0,85 (0,74; 0,99) p = 0,0318	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0313 NNT = 24 (13; 265)
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,2988	444/1963 (22,6%)	493/1958 (25,2%)	0,90 (0,80; 1,00) p = 0,0586	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	18/113 (15,9%)	24/114 (21,1%)	0,76 (0,44; 1,32) p = 0,3229	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,3190
<i>Rosen 2004</i>	42/247 (17,0%)	37/254 (14,6%)	1,17 (0,78; 1,75) p = 0,4549	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4544
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,2153	60/360 (16,7%)	61/368 (16,6%)	1,00 (0,73; 1,39) p = 0,9771	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9770
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,90 (0,80; 1,00) p = 0,0586	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,00 (0,73; 1,39) p = 0,9771	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9770
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,89 (0,63; 1,26)	-0,03 (-0,09; 0,03)

W obrębie badań porównujących denosumab z kwasem zoledronowym, w próbie *Fizazi 2011* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast wynik badania *Stopeck 2010* wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się bólu stawów po zastosowaniu denosumabu – metaanaliza danych obu badań nie wykazała jednak istotnego efektu (p = 0,0586). W przypadku badań porównujących kwas zoledronowy z placebo, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co potwierdziła również metaanaliza badań (p = 0,9771). W przypadku porównania pośredniego denosumabu z placebo, wynik wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia bólu stawów w obu grupach: RR = 0,89 (95% CI: 0,63; 1,26).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Ryzyko wystąpienia bólu stawów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.6 Duszność

Informacje odnośnie ryzyka pojawienia się duszności w analizowanych badaniach, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ryzyko wystąpienia duszności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

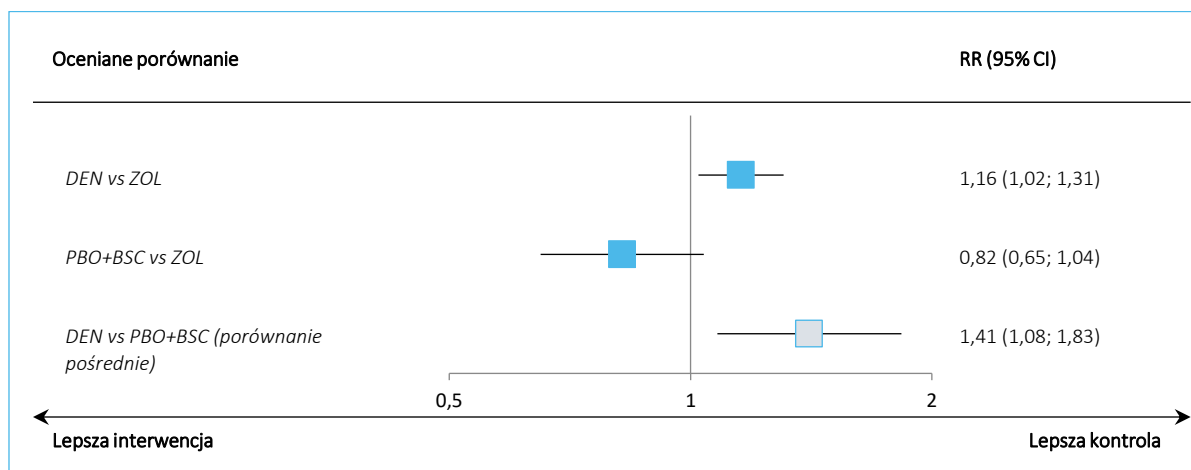
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Henry 2014</i>	210/792 (26,5%)	181/786 (23,0%)	1,15 (0,97; 1,37) p = 0,1093	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1083
<i>Stopeck 2010</i>	222/1020 (21,8%)	190/1013 (18,8%)	1,16 (0,98; 1,38) p = 0,0921	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0913
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,9504	432/1812 (23,8%)	371/1799 (20,6%)	1,16 (1,02; 1,31) p = 0,0201	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0198 NNH = 32 (17; 196)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	15/113 (13,3%)	21/114 (18,4%)	0,72 (0,39; 1,33) p = 0,2919	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2870
<i>Rosen 2004</i>	74/247 (30,0%)	90/254 (35,4%)	0,85 (0,66; 1,09) p = 0,1933	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,1908
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,6335	89/360 (24,7%)	111/368 (30,2%)	0,82 (0,65; 1,04) p = 0,1005	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0983
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	1,16 (1,02; 1,31) p = 0,0201	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0198 NNH = 32 (17; 196)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,82 (0,65; 1,04) p = 0,1005	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0983

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,41 (1,08; 1,83)	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 12 (7; 60)

W poszczególnych badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia duszności, natomiast wynik metaanalizy tych badań był istotny i wskazywał na zwiększenie ryzyka wystąpienia duszności po stronie denosumabu: RR = 1,16 (95% CI: 1,02; 1,31), p = 0,0201, NNH = 32 (95% CI: 17; 196). W przypadku badań oceniających porównanie placebo z kwasem zoledronowym, w żadnym z uwzględnionych badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, podobnie nie stwierdzono istotnych różnic w metaanalizie danych z obu tych badań (p = 0,1005). W porównaniu pośrednim stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia duszności po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu z placebo: RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 12 (95% CI: 7; 60).

Dodatkowo, wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Ryzyko wystąpienia duszności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.7 Gorączka

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia gorączki w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ryzyko wystąpienia gorączki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs PBO+BSC				

Xgeva® (denosumab)

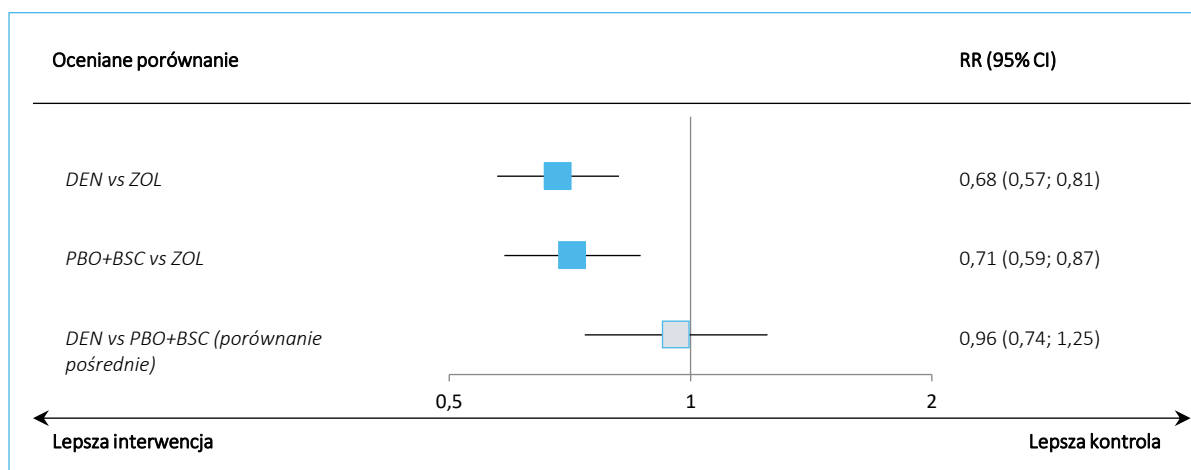
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
<i>Stopeck 2010</i>	170/1020 (16,7%)	247/1013 (24,4%)	0,68 (0,57; 0,81) p < 0,0001	-0,08 (-0,11;-0,04) p < 0,0001 NNT = 13 (9; 24)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohno 2005</i>	37/113 (32,7%)	63/114 (55,3%)	0,59 (0,43; 0,81) p = 0,0010	-0,23 (-0,35;-0,10) p = 0,0004 NNT = 5 (3; 11)
<i>Rosen 2004</i>	58/247 (23,5%)	69/254 (27,2%)	0,86 (0,64; 1,17) p = 0,3444	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3426
<i>Saad 2002</i>	27/208 (13,0%)	43/214 (20,1%)	0,65 (0,42; 1,00) p = 0,0526	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0480
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,2115	122/568 (21,5%)	175/582 (30,1%)	0,71 (0,59; 0,87) p = 0,0007	-0,09 (-0,14;-0,04) p = 0,0005 NNT = 12 (8; 27)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,68 (0,57; 0,81) p < 0,0001	-0,08 (-0,11;-0,04) p < 0,0001 NNT = 13 (9; 24)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,71 (0,59; 0,87) p = 0,0007	-0,09 (-0,14;-0,04) p = 0,0005 NNT = 12 (8; 27)
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,96 (0,74; 1,25)	0,01 (-0,05; 0,07)

Ryzyko wystąpienia gorączki w badaniu *Stopeck 2010*, w którym oceniono porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym, było istotnie niższe u chorych otrzymujących denosumab: RR = 0,68 (95% CI: 0,57; 0,81), p < 0,0001, NNT = 13 (95% CI: 9; 24). W przypadku badań porównujących placebo z kwasem zoledronowym, jedynie w próbie *Kohno 2005* odnotowano istotny wynik, wskazujący na korzyść (zmniejszenie ryzyka) po stronie placebo (p < 0,0001) – w pozostałych badaniach nie obserwowano istotnego statystycznie efektu, jednak metaanaliza danych dla tego porównania wskazywała na istotne zmniejszenie ryzyka po stronie placebo: RR 0,71 (95% CI: 0,59; 0,87), p = 0,0007, NNT = 12 (95% CI: 8; 27). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a placebo w ryzyku wystąpienia gorączki: RR = 0,96 (95% CI: 0,74; 1,25).

Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Wykres 12. Ryzyko wystąpienia gorączki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.8 Hipokalcemia²

Informacje o ryzyku wystąpienia hipokalcemii w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego denosumab vs placebo podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

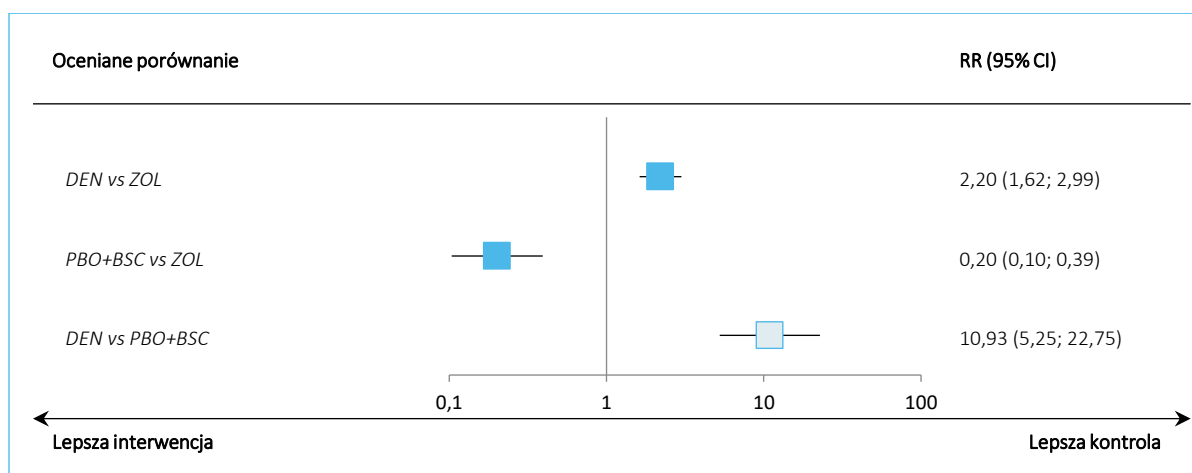
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	121/943 (12,8%)	55/945 (5,8%)	2,20 (1,62; 2,99) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) p < 0,0000 NNH = 15 (11; 23)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	9/113 (8,0%)	45/114 (39,5%)	0,20 (0,10; 0,39) p < 0,0001	-0,32 (-0,42; -0,21) p < 0,0001 NNT = 4 (3; 5)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	2,20 (1,62; 2,99) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) p < 0,0000 NNH = 15 (11; 23)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,20 (0,10; 0,39) p < 0,0001	-0,32 (-0,42; -0,21) p < 0,0001 NNT = 4 (3; 5)
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	10,93 (5,25; 22,75)	0,39 (0,28; 0,49) NNH = 3 (3; 4)

² Należy zaznaczyć, że hipokalcemia jest jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL, w którym (oraz w programie lekowym) w celu zapobieżenia jej wystąpienia zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i wit. D (*ChPL Xgeva 2021*).

W porównaniu denosumab z kwasem zoledronowym obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu: RR = 2,20 (95% CI: 1,62; 2,99), $p < 0,0001$, NNH = 15 (95% CI: 11; 23). Z kolei, porównanie placebo z kwasem zoledronowym wskazywało na istotne zmniejszenie tego ryzyka po stronie placebo: RR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,39), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5). W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po zastosowaniu denosumabu: RR = 10,93 (95% CI: 5,25; 22,75), NNH = 3 (95% CI: 3; 4).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.9 Hipokalcemia 3 lub 4 stopnia nasilenia³

Informacje o hipokalcemii odnotowanej w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowano w dwóch badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim: *Fizazi 2011* (porównanie DEN vs PBO+BSC), oraz *Saad 2002* (porównanie PBO+BSC vs ZOL) – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	48/943 (5,1%)	13/945 (1,4%)	3,70 (2,02; 6,78) $p < 0,0001$	0,04 (0,02; 0,05) $p < 0,0001$ NNH = 27 (19; 48)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				

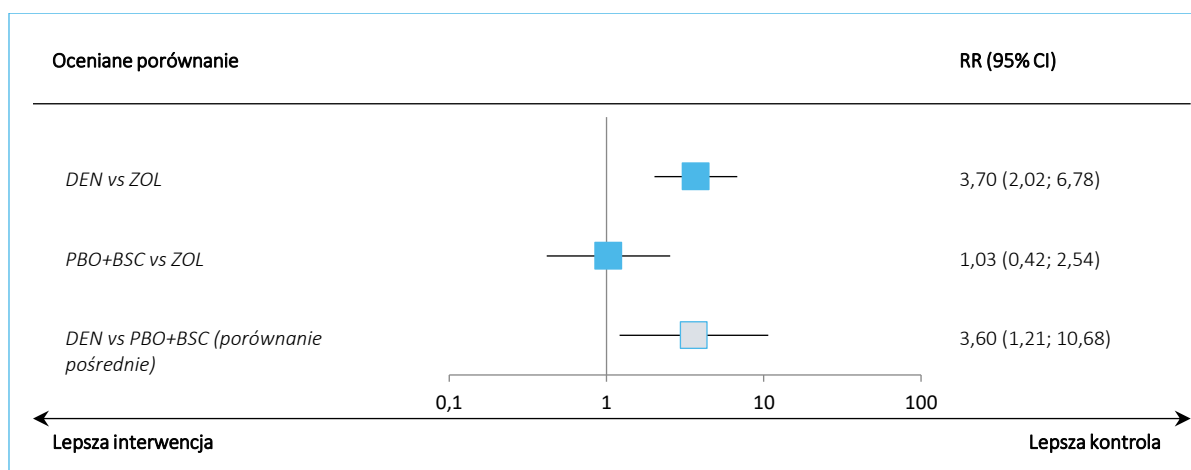
³ Należy zaznaczyć, że hipokalcemia jest jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL, w którym (oraz w programie lekowym) w celu zapobieżenia jej wystąpienia zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i wit. D (*ChPL Xgeva 2021*).

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Saad 2002	9/208 (4,3%)	9/214 (4,2%)	1,03 (0,42; 2,54) p = 0,9508	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9508
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	3,70 (2,02; 6,78) p < 0,0001	0,04 (0,02; 0,05) p < 0,0001 NNH = 27 (19; 48)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,03 (0,42; 2,54) p = 0,9508	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9508
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	3,60 (1,21; 10,68)	0,04 (-0,01; 0,08)

W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii 3 lub 4 stopnia: RR = 3,70 (95% CI: 2,02; 6,78), p < 0,0001, NNH = 27 (95% CI: 19; 48), podczas gdy porównanie placebo z kwasem zoledronowym nie wskazywało na istotne statystycznie wyniki: RR = 1,03 (95% CI: 0,42; 2,54), p = 0,9508. W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo, odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia hipokalcemii w stopniu nasilenia 3 lub 4: RR = 3,60 (95% CI: 1,21; 10,68), ale z uwagi brak istotności wyniku obliczeń różnicy ryzyka, należy uznać ten wynik za nieistotny statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.10 Jadłowstręt

Informacje na temat ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego – jadłowstrętu, w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

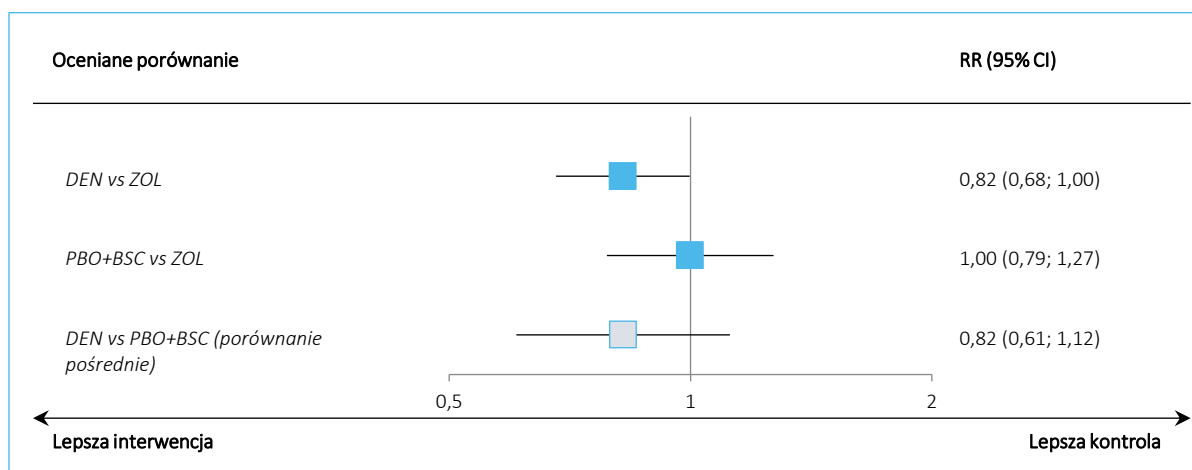
Tabela 27. Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Henry 2014</i>	151/792 (19,1%)	182/786 (23,2%)	0,82 (0,68; 1,00) p = 0,0471	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0463 NNT = 25 (13; 1492)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Rosen 2004</i>	66/247 (26,7%)	62/254 (24,4%)	1,09 (0,81; 1,48) p = 0,5534	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5532
<i>Saad 2002</i>	36/208 (17,3%)	43/214 (20,1%)	0,86 (0,58; 1,28) p = 0,4641	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4626
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,3460	102/455 (22,4%)	105/468 (22,4%)	1,00 (0,79; 1,27) p = 0,9944	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9944
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,82 (0,68; 1,00) p = 0,0471	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0463 NNT = 25 (13; 1492)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,00 (0,79; 1,27) p = 0,9944	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9944
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,82 (0,61; 1,12)	-0,04 (-0,11; 0,03)

W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się jadłowstrętu po stronie denosumabu: RR = 0,82 (95% CI: 0,68; 1,00), p = 0,0471, NNT = 25 (95% CI: 13; 1492), natomiast dla porównania PBO+BSC vs ZOL ani wyniki poszczególnych badań, ani wynik metaanalizy nie wskazywały na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami (p = 0,9944 dla metaanalizy). Porównanie pośrednie denosumabu z placebo nie wykazało, by leczenie tym lekiem wiązało się z istotnym zwiększeniem lub zmniejszeniem ryzyka wystąpienia tego AEs: RR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,12).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 15. Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.11 Obrzęki obwodowe

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie ryzyka wystąpienia obrzęku obwodowego w badaniach włączonych do porównania pośredniego denosumabu z placebo.

Tabela 28. Ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

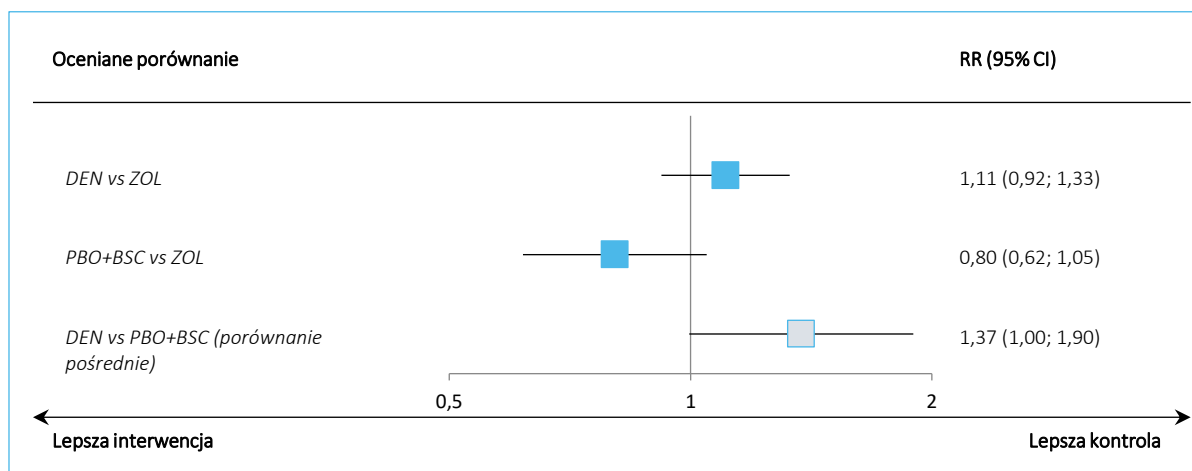
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	192/943 (20,4%)	174/945 (18,4%)	1,11 (0,92; 1,33) p = 0,2847	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2843
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Rosen 2004</i>	52/247 (21,1%)	60/254 (23,6%)	0,89 (0,64; 1,24) p = 0,4907	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4897
<i>Saad 2002</i>	27/208 (13,0%)	41/214 (19,2%)	0,68 (0,43; 1,06) p = 0,0876	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0826
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,3314	79/455 (17,4%)	101/468 (21,6%)	0,80 (0,62; 1,05) p = 0,1061	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1037
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	1,11 (0,92; 1,33) p = 0,2847	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2843
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,80 (0,62; 1,05) p = 0,1061	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1037
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,375 (0,996; 1,896)	0,06 (0,00; 0,12)

Zarówno w porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym (badanie *Fizazi 2011*), jak i w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym (metaanaliza danych), nie odnotowano istotnych statystycznie

różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobnie, wynik porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC nie wskazywał na istotne różnice w ryzyku wystąpienia obrzęku obwodowego: RR = 1,375 (95% CI: 0,996; 1,896).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 16. Ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.12 Niedokrwistość

W poniższej tabeli podsumowano informacje odnośnie ryzyka pojawienia się niedokrwistości podczas terapii uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim (denosumab, placebo lub kwas zole-dronowy).

Tabela 29. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

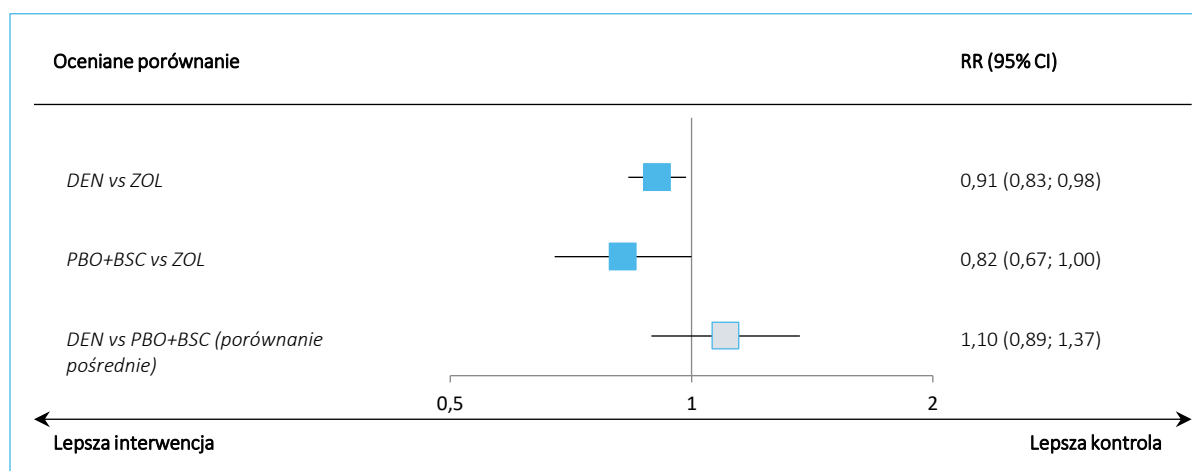
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	337/943 (35,7%)	341/945 (36,1%)	0,99 (0,88; 1,12) p = 0,8749	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8749
<i>Henry 2014</i>	219/792 (27,7%)	250/786 (31,8%)	0,87 (0,75; 1,01) p = 0,0714	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0707
<i>Stopeck 2010</i>	192/1020 (18,8%)	232/1013 (22,9%)	0,82 (0,69; 0,97) p = 0,0240	-0,04 (-0,08; -0,01) p = 0,0235 NNT = 25 (14; 182)
Wynik metaanalizy, mo- del fixed, p = 0,1624	748/2755 (27,2%)	823/2744 (30,0%)	0,91 (0,83; 0,98) p = 0,0195	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0193 NNT = 36 (20; 219)
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Rosen 2003	86/247 (34,8%)	97/254 (38,2%)	0,91 (0,72; 1,15) p = 0,4340	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4329
Saad 2002	37/208 (17,8%)	57/214 (26,6%)	0,67 (0,46; 0,96) p = 0,0312	-0,09 (-0,17; -0,01) p = 0,0278 NNT = 12 (6; 104)
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,1573	123/455 (27,0%)	154/468 (32,9%)	0,82 (0,67; 1,00) p = 0,0498	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0480 NNT = 18 (9; 1896)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,91 (0,83; 0,98) p = 0,0195	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0193 NNT = 36 (20; 219)
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,82 (0,67; 1,00) p = 0,0498	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0480 NNT = 18 (9; 1896)
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,10 (0,89; 1,37)	0,03 (-0,03; 0,09)

W przypadku porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, przeprowadzona metaanaliza danych wskazywała na istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się niedokrwistości podczas terapii denosumabem: RR = 0,91 (95% CI: 0,83; 0,98), p = 0,0195, NNT = 36 (95% CI: 20; 219). Podobnie, porównanie placebo z kwasem zoledronowym wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego AEs po stronie placebo: wynik metaanalizy wyniósł RR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,00), p = 0,0498, NNT = 18 (95% CI: 9, 1896). W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się niedokrwistości: RR = 1,10 (95% CI: 0,89; 1,37).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 17. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.13 Nudności

Informacje o ryzyku wystąpienia nudności podczas terapii ocenianych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo podsumowano w tabeli poniżej.

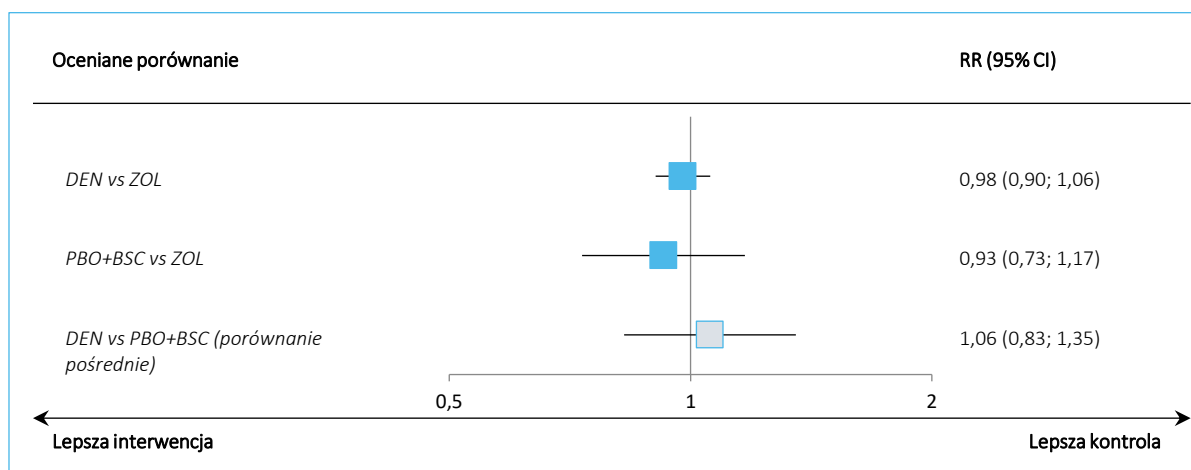
Tabela 30. Ryzyko wystąpienia nudności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	272/943 (28,8%)	245/945 (25,9%)	1,11 (0,96; 1,29) p = 0,1555	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1549
<i>Henry 2014</i>	219/792 (27,7%)	233/786 (29,6%)	0,93 (0,80; 1,09) p = 0,3816	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3814
<i>Stopeck 2010</i>	356/1020 (34,9%)	384/1013 (37,9%)	0,92 (0,82; 1,03) p = 0,1594	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1589
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,1131	847/2755 (30,7%)	862/2744 (31,4%)	0,98 (0,90; 1,06) p = 0,5841	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5838
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	60/113 (53,1%)	57/114 (50,0%)	1,06 (0,83; 1,37) p = 0,6407	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6404
<i>Rosen 2004</i>	90/247 (36,4%)	124/254 (48,8%)	0,75 (0,61; 0,92) p = 0,0057	-0,12 (-0,21; -0,04) p = 0,0047 NNT = 9 (5; 27)
<i>Saad 2002</i>	77/208 (37,0%)	77/214 (36,0%)	1,03 (0,80; 1,32) p = 0,8248	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8248
Wynik metaanalizy, model random, p = 0,0533	227/568 (40,0%)	258/582 (44,3%)	0,93 (0,73; 1,17) p = 0,5146	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5115
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,98 (0,90; 1,06) p = 0,5841	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5838
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,93 (0,73; 1,17) p = 0,5146	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5115
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,06 (0,83; 1,35)	0,03 (-0,08; 0,13)

Porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (metaanaliza badań) nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia nudności (p = 0,5841), podobnie porównanie placebo z kwasem zoledronowym (p = 0,5146). W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia nudności: RR = 1,06 (95% CI: 0,83; 1,35).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Ryzyko wystąpienia nudności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.14 Wymioty

W tabeli poniżej zebrano informacje odnośnie ryzyka wystąpienia wymiotów podczas terapii stosowanych w ramach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo.

Tabela 31. Ryzyko wystąpienia wymiotów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

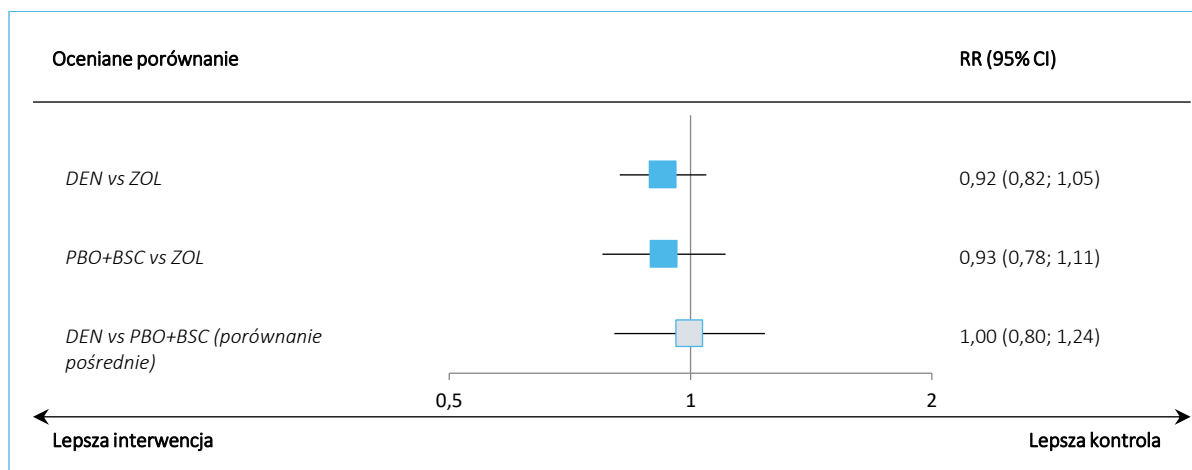
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Henry 2014</i>	164/792 (20,7%)	166/786 (21,1%)	0,98 (0,81; 1,19) p = 0,8403	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8403
<i>Stopeck 2010</i>	212/1020 (20,8%)	238/1013 (23,5%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1415	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1409
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,4239	376/1812 (20,8%)	404/1799 (22,5%)	0,92 (0,82; 1,05) p = 0,2131	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2127
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	44/113 (38,9%)	37/114 (32,5%)	1,20 (0,84; 1,70) p = 0,3097	0,06 (-0,06; 0,19) p = 0,3071
<i>Rosen 2004</i>	75/247 (30,4%)	96/254 (37,8%)	0,80 (0,63; 1,03) p = 0,0812	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0783
<i>Saad 2002</i>	43/208 (20,7%)	46/214 (21,5%)	0,96 (0,66; 1,39) p = 0,8360	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8360
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,1820	162/568 (28,5%)	179/582 (30,8%)	0,93 (0,78; 1,11) p = 0,3980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3956
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,92 (0,82; 1,05) p = 0,2131	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2127
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,95 (0,75; 1,21) p = 0,6696	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6501

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,00 (0,80; 1,24)	0,01 (-0,05; 0,06)

W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, na co wskazywał wynik metaanalizy danych z publikacji *Henry 2014* oraz *Stopeck 2010* ($p = 0,2131$). Metaanaliza danych dla porównania placebo z kwasem zoledronowym również nie wskazywała istotnych różnic ($p = 0,3980$). W konsekwencji, porównanie pośrednie denosumabu oraz placebo wskazywało na brak różnic pomiędzy tymi grupami, co wskazywało na brak zwiększonego ryzyka wystąpienia wymiotów podczas terapii denosumabem: RR = 1,00 (95% CI: 0,80; 1,24).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Ryzyko wystąpienia wymiotów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.15 Zaparcia

W poniższej tabeli zamieszczono informacje odnośnie ryzyka wystąpienia zaparć podczas terapii stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo.

Tabela 32. Ryzyko wystąpienia zaparć, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs PBO+BSC				
<i>Fizazi 2011</i>	236/943 (25,0%)	251/945 (26,6%)	0,94 (0,81; 1,10) p = 0,4462	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,4460
<i>Henry 2014</i>	167/792 (21,1%)	182/786 (23,2%)	0,91 (0,76; 1,10) p = 0,3223	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3219
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,7809	403/1735 (23,2%)	433/1731 (25,0%)	0,93 (0,83; 1,05) p = 0,2210	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2207

Xgeva® (denosumab)

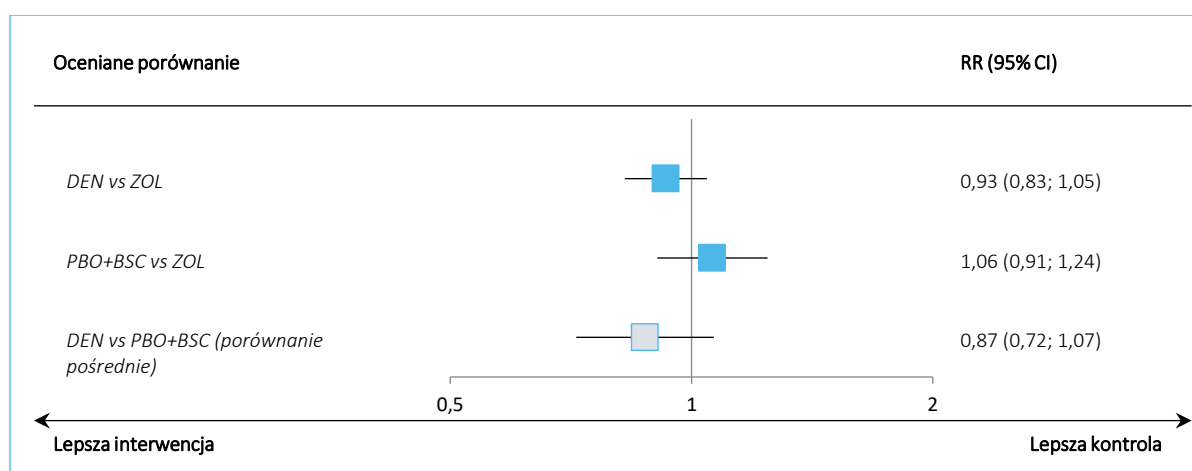
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohn 2005</i>	37/113 (32,7%)	33/114 (28,9%)	1,13 (0,77; 1,67) p = 0,5363	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5355
<i>Rosen 2004</i>	94/247 (38,1%)	91/254 (35,8%)	1,06 (0,84; 1,34) p = 0,6052	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6051
<i>Saad 2002</i>	72/208 (34,6%)	72/214 (33,6%)	1,03 (0,79; 1,34) p = 0,8335	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8335
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,9254	203/568 (35,7%)	196/582 (33,7%)	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4590	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4588
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,93 (0,83; 1,05) p = 0,2210	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2207
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4590	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4588
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,87 (0,72; 1,07)	-0,04 (-0,10; 0,02)

Metaanalizy dostępnych danych zarówno w porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym, jak również w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym nie wskazywały istotnych różnic w ryzyku pojawienia się zapań: odpowiednio p = 0,2210 oraz p = 0,4590. W porównaniu pośrednim denosumabu z placebo również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się zapań: RR = 0,87 (95% CI: 0,72; 1,07).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego denosumabu z placebo, dla ryzyka wystąpienia zapań podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Ryzyko wystąpienia zapań, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.16 Zmęczenie

Informacje o ryzyku pojawienia się zmęczenia w trakcie danej terapii ocenianej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ryzyko wystąpienia zmęczenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	257/943 (27,3%)	222/945 (23,5%)	1,16 (0,99; 1,35) p = 0,0609	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0602
<i>Henry 2014</i>	192/792 (24,2%)	198/786 (25,2%)	0,96 (0,81; 1,14) p = 0,6624	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6623
<i>Stopeck 2010</i>	301/1020 (29,5%)	324/1013 (32,0%)	0,92 (0,81; 1,05) p = 0,2270	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2266
Wynik metaanalizy, model random, p = 0,0755	750/2755 (27,2%)	744/2744 (27,1%)	1,01 (0,87; 1,16) p = 0,9192	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9378
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohno 2005</i>	36/113 (31,9%)	51/114 (44,7%)	0,71 (0,51; 1,00) p = 0,0491	-0,13 (-0,25; 0,00) p = 0,0440 NNT = 8 (4; 291)
<i>Rosen 2004</i>	74/247 (30,0%)	82/254 (32,3%)	0,93 (0,71; 1,20) p = 0,5747	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5741
<i>Saad 2002</i>	53/208 (25,5%)	70/214 (32,7%)	0,78 (0,58; 1,05) p = 0,1045	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,1008
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,4395	163/568 (28,7%)	203/582 (34,9%)	0,82 (0,69; 0,97) p = 0,0242	-0,06 (-0,12; -0,01) p = 0,0230 NNT = 17 (9; 117)
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	1,01 (0,87; 1,16) p = 0,9192	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9378
PBO+BSC vs ZOL	-	-	0,82 (0,69; 0,97) p = 0,0242	-0,06 (-0,12; -0,01) p = 0,0230 NNT = 17 (9; 117)
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,23 (0,98; 1,53)	0,06 (0,00; 0,13)

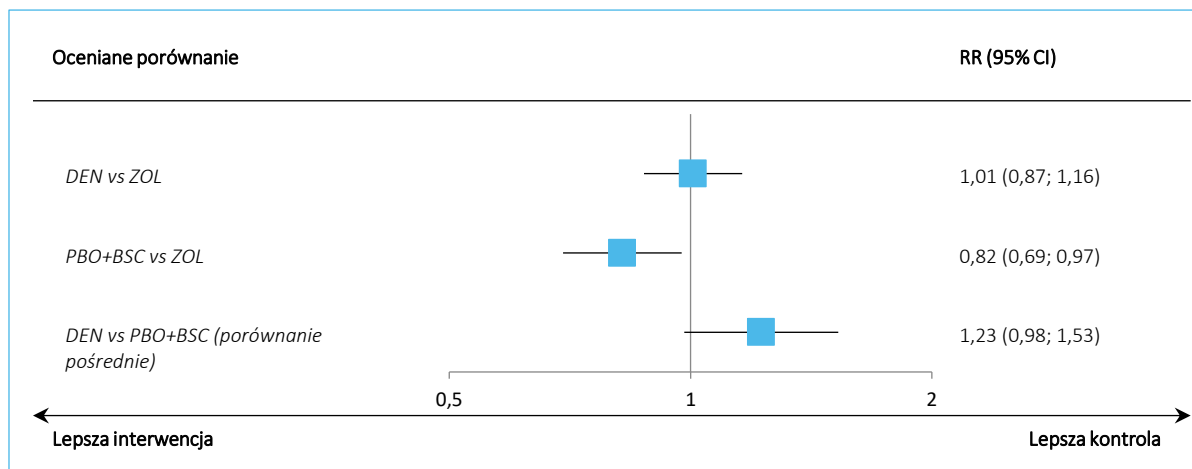
W przeprowadzonej metaanalizie danych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zmęczenia w porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym ($p = 0,9192$), natomiast metaanaliza danych dla porównania placebo z kwasem zoledronowym wskazywała na istotne zmniejszenie tego ryzyka po stronie placebo: RR = 0,82 (95% CI: 0,69; 0,97), $p = 0,0242$. W porównaniu pośrednim nie odnotowano, by ryzyko wystąpienia zmęczenia różniło się istotnie między badanymi grupami: RR = 1,23 (95% CI: 0,98; 1,53).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Ryzyko wystąpienia zmęczenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.17 Zmniejszone łaknienie

Informacje o ryzyku wystąpienia zmniejszonego łaknienia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim denosumabu z placebo podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego łaknienia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

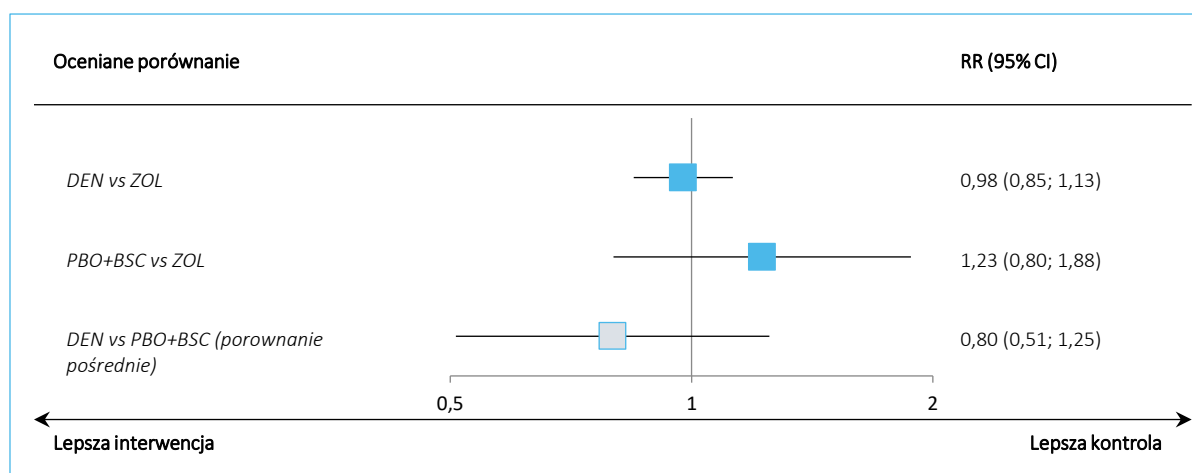
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Fizazi 2011</i>	267/943 (28,3%)	274/945 (29,0%)	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7436	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7436
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Kohno 2005</i>	34/113 (30,1%)	28/114 (24,6%)	1,23 (0,80; 1,88) p = 0,3517	0,06 (-0,06; 0,17) p = 0,3493
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7436	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7436
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,23 (0,80; 1,88) p = 0,3517	0,06 (-0,06; 0,17) p = 0,3493
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,80 (0,51; 1,25)	-0,06 (-0,18; 0,06)

Zarówno w badaniu *Fizazi 2011*, uwzględnionym po stronie porównania denosumabu z kwasem zole-dronowym, oraz w badaniu *Kohno 2005* uwzględnionym po stronie porównania placebo z kwasem zole-dronowym, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci zmniejszonego łaknienia: odpowiednio p = 0,7436 oraz

$p = 0,3517$. Wyniki porównania pośredniego denosumabu z placebo również wskazywały na brak istotnych różnic w ryzyku pojawienia się tego zdarzenia: $RR = 0,80$ (95% CI: 0,51; 1,25).

Wyniki oceny porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego łaknienia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.6.18 Zgony

Poniższa tabela zawiera podsumowanie ryzyka wystąpienia zgonu w badaniach analizowanych w ramach oceny porównania pośredniego denosumabu z placebo.

Tabela 35. Ryzyko wystąpienia zgonu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.

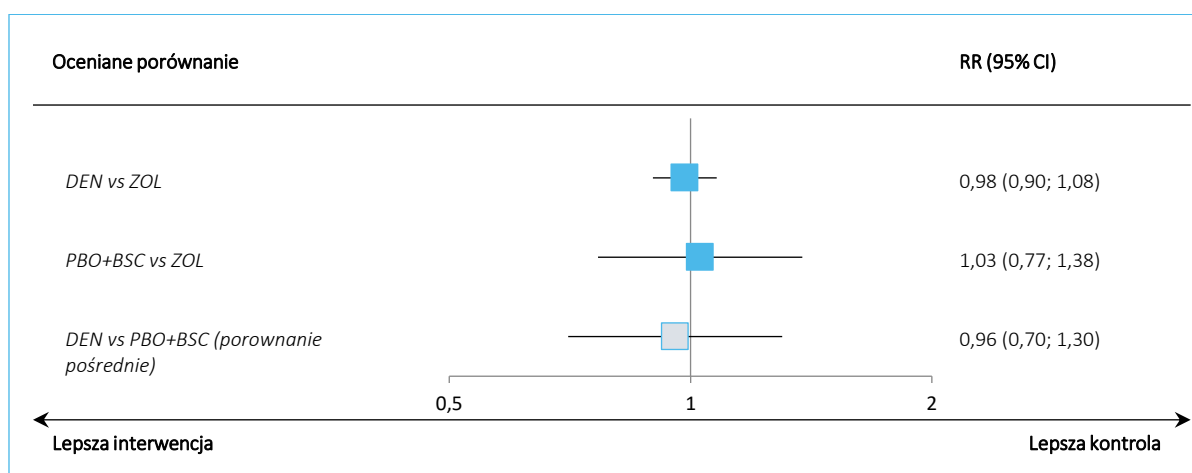
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs PBO+BSC				
<i>Fizazi 2011</i>	283/943 (30,0%)	276/945 (29,2%)	1,03 (0,89; 1,18) p = 0,7019	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7019
<i>Henry 2014</i>	307/792 (38,8%)	322/786 (41,0%)	0,95 (0,84; 1,07) p = 0,3714	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3711
Wynik metaanalizy, model fixed, p = 0,3796	590/1735 (34,0%)	598/1731 (34,5%)	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7243	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7242
Porównanie PBO+BSC vs ZOL				
<i>Rosen 2003</i>	66/250 (26,4%)	66/257 (25,7%)	1,03 (0,77; 1,38) p = 0,8537	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8537
Porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC				
DEN vs ZOL	-	-	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7243	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7242
PBO+BSC vs ZOL	-	-	1,03 (0,77; 1,38) p = 0,8537	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8537

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,96 (0,70; 1,30)	-0,01 (-0,10; 0,07)

W metaanalizie badań dotyczących porównania denosumabu z placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku zgonu ($p = 0,7243$). Podobnie, w porównaniu placebo z kwasem zoledronowym (publikacja *Rosen 2003*), również nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku zgonu pacjenta: $RR = 0,8537$. Porównanie pośrednie denosumabu z placebo również wskazywało, by istniały istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pojawienia się zgonu: $RR = 0,96$ (95% CI: 0,70; 1,30).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 23. Ryzyko wystąpienia zgonu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.



5.7 Dodatkowe wyniki bezpośredniego porównania DEN vs ZOL, których nie wykorzystano w ramach porównania pośredniego

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono istotne z klinicznego punktu widzenia wyniki dotyczące OS, PFS, oceny progresji bólu oraz markerów obrotu kostnego, które były prezentowane w badaniach bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL, ale nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim z uwagi na brak analogicznych danych po stronie PBO+BSC. W tabeli poniżej zestawiono wyniki odnalezione w badaniach oceniających denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym.

Tabela 36. Dodatkowe wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania DEN vs ZOL.

Publikacja	DEN vs ZOL
Przeżycie całkowite (OS)	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Publikacja	DEN vs ZOL
<i>Fizazi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> mediana 19,4 (95% CI: 18,1; 21,7) vs 19,8 (95% CI: 18,1; 20,9) miesięcy, HR = 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17), p = 0,65
<i>Henry 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> Guzy lite ogółem: <ul style="list-style-type: none"> mediana 10,7 (95% CI: 9,3; 11,9) vs 10,0 (95% CI: 8,7; 11,5) miesięcy, HR = 0,92 (0,81; 1,05), p = 0,215 Rak płuca ogółem (publikacja <i>Scagliotti 2012</i>): <ul style="list-style-type: none"> Mediana 8,9 miesięcy vs 7,7 miesięcy, HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,01 (bez dopasowania), HR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96), p = 0,01 (z dopasowaniem względem istotnych czynników wyjściowych i stratyfikacją) Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, publikacja <i>Henry 2011</i> oraz <i>Scagliotti 2012</i>): <ul style="list-style-type: none"> Mediana 9,5 miesiąca vs 8 miesięcy, HR = 0,78 (95% CI: 0,65; 0,94), p = 0,01 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP, publikacja <i>Scagliotti 2012</i>): <ul style="list-style-type: none"> Mediana 7,6 miesięcy vs 5,1 miesięcy, HR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,26), p = 0,36
<i>Stopeck 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> HR = 0,95 (95% CI: 0,81; 1,11), p = 0,49
Czas do progresji choroby	
<i>Fizazi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana 8,4 (95% CI: 8,1; 9,3) miesięcy vs 8,4 (95% CI: 8,2; 9,3) miesięcy, HR = 1,06 (95% CI: 0,95; 1,18), p = 0,30
<i>Henry 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana 5,3 (95% CI: 4,9; 5,7) vs 5,4 (95% CI: 4,8; 5,7) miesięcy, HR = 0,96 (0,85; 1,08), p = 0,497
<i>Stopeck 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> HR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,11), p = 0,93
Ocena zmian progresji bólu według BPI-SF	
<i>Henry 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z wyjściowo łagodnym bólem lub brakiem bólu (BPI-SF ≤ 4): <ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu do > 4 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF: 4,7 (95% CI: 3,7; 5,8) miesięcy vs 3,7 (95% CI: 2,8; 3,9) miesięcy; HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 1,00), p = 0,05 Mediana czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (<i>pain interference</i>): 8,2 (95% CI: 5,6; 9,6) miesięcy vs 4,8 (95% CI: 3,7; 7,5) miesięcy, HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96), p = 0,021 Chorzy z ogólnie brakiem ciężkiego bólu (BPI-SF ≤ 8): <ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu do ≥ 2 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF: 5,6 (95% CI: 4,7; 6,5) miesięcy vs 4,6 (95% CI: 3,9; 5,6) miesięcy; HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,97), p = 0,016 Mediana czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (<i>pain interference</i>): 8,2 (95% CI: 6,6; 9,3) miesięcy vs 7,5 (95% CI: 5,8; 10,2) miesięcy, HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,153 Chorzy z wyjściowym BPI-SF ≥ 2: <ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu do klinicznie istotnej poprawy wyniku BPI-SF (zmniejszenie o ≥ 2 punkty wyniku BPI-SF): 2,8 vs 2,8 miesięcy; HR = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), p = 0,422
Konieczność stosowania silnych leków przeciwbólowych	

Publikacja	DEN vs ZOL
<i>Henry 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wśród chorych nie stosujących wyjściowo, lub stosujących niskie dawki leków przeciwbólowych, mniej pacjentów stosujących denosumab musiało stosować silne leki przeciwbólowe w porównaniu z ZOL; różnice były istotne statystycznie: <ul style="list-style-type: none"> • W 13 tygodniu, 8,8% vs 13%, p = 0,047 • W 17 tygodniu: 9,2% vs 16,6%, p = 0,002 • W 21 tygodniu: 11,0% vs 18,5%, p = 0,004
Zmiany markera uNTx	
<i>Fizazi 2011</i>	▪ Zmiana po 13 tygodniach, mediana (% zmiany, IQR): -40,3 (-84%, -92; -66) vs -28,4 (-69%, -83; -43), p < 0,0001 (n = 738 vs n = 719)
<i>Henry 2014</i>	▪ Mediana % zmniejszenia (IQR) w 13 tygodniu: 76,6% (56,3%; 87,9%) vs 65,1% (34,9%; 80,6%), p < 0,0001
<i>Stopeck 2010</i>	▪ Mediana % zmniejszenia: 80% vs 68%, p < 0,001
Zmiany markera – fosfataza zasadowa (ALP) specyficzna dla kości	
<i>Fizazi 2011</i>	▪ Zmiana w ciągu 13 tygodni badania, mediana (% zmiany, IQR): -7,9 (-35%, -54; -3) vs -4,8 (-27%, -47; 16), p < 0,0001 (n = 755 vs n = 739)
<i>Stopeck 2010</i>	▪ Mediana % zmniejszenia 44% vs 37%, p < 0,001

Przeżycie całkowite

W większości ocenianych populacji nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupą denosumabu a kwasu zoledronowego w przeżyciu całkowitym: w populacji chorych z rakiem prostaty, opisanej w publikacji *Fizazi 2011*, HR dla zgonu wynosił HR = 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17), p = 0,65; podobnie brak istotnego wyniku odnotowano w populacji chorych z guzami litymi ogółem (*Henry 2014*), HR = 0,92 (0,81; 1,05), p = 0,215 oraz w populacji chorych z rakiem piersi (*Stopeck 2010*), HR = 0,95 (95% CI: 0,81; 1,11), p = 0,49.

Istotne zmniejszenie ryzyka zgonu odnotowano jednak w populacji chorych z rakiem płuc w badaniu *Henry 2011* (wyniki zaczerpnięto z publikacji *Scagliotti 2012* – została ona zidentyfikowana w ramach wyszukiwania, jednak została wykluczona z analizy z uwagi na brak danych które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim): ogółem, wśród chorych z rakiem płuca mediana przeżycia wyniosła 8,9 miesięcy w grupie denosumabu vs 7,7 miesięcy w grupie ZOL: HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,01 (bez dopasowania o czynniki wyjściowe). Wynik był również istotny, gdy w obliczeniach wykorzystano model z dopasowaniem względem istotnych czynników wyjściowych i stratyfikacją: HR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96), p = 0,01. Znamienny statystycznie wynik potwierdzono wśród podgrupy chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP): mediana 9,5 miesiąca vs 8 miesięcy HR = 0,78 (95% CI: 0,65; 0,94), p = 0,01, podczas gdy wśród chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) był spójny, ale nie przekroczył znamienności statystycznej: HR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,26), p = 0,36.

Czas do progresji choroby

W analizowanych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w czasie do progresji choroby pomiędzy grupą denosumabu a grupą kwasu zoledronowego. W badaniu *Fizazi 2011* (rak prostaty) mediana czasu do progresji wyniosła 8,4 (95% CI: 8,1; 9,3) miesięcy w grupie denosumabu vs 8,4 (95% CI: 8,2; 9,3) miesięcy w grupie ZOL, HR = 1,06 (95% CI: 0,95; 1,18), p = 0,30. Nieco krótsze mediany obserwowano w populacji chorych z guzami litymi (z wyjątkiem raka piersi i prostaty) w publikacji *Henry 2014*: mediana 5,3 (95% CI: 4,9; 5,7) vs 5,4 (95% CI: 4,8; 5,7) miesięcy, HR = 0,96 (0,85; 1,08), p = 0,497. W badaniu *Stopeck 2010* (rak piersi) podano jedynie HR dla ryzyka progresji choroby: dla porównania obu analizowanych grup, HR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,11), p = 0,93.

Ocena zmian progresji bólu według BPI-SF oraz konieczność stosowania silnych leków przeciwbólowych

Ogólnie, punkty końcowe związane z oceną nasilenia bólu przedstawiono w publikacji *Henry 2014*, prezentującej wyniki w całej populacji pacjentów z guzami litymi, z wyjątkiem raka piersi i prostaty. Wśród pacjentów z wyjściowo łagodnym bólem lub brakiem bólu (BPI-SF ≤ 4), mediana czasu do > 4 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF wyniosła 4,7 (95% CI: 3,7; 5,8) miesięcy w grupie DEN vs 3,7 (95% CI: 2,8; 3,9) miesięcy w grupie ZOL; wynik był znamiennej statystycznie: HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 1,00), p = 0,05. W tej samej podgrupie, mediana czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (*pain interference*) wyniosła 8,2 (95% CI: 5,6; 9,6) miesięcy vs 4,8 (95% CI: 3,7; 7,5) miesięcy, HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96), p = 0,021.

Wśród pacjentów z ogólnie z bólem, ale nie ciężkim (BPI-SF ≤ 8), mediana czasu do ≥ 2 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF wyniosła 5,6 (95% CI: 4,7; 6,5) miesięcy w grupie DEN vs 4,6 (95% CI: 3,9; 5,6) miesięcy w grupie ZOL, co stanowiło istotny statystycznie wynik: HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,97), p = 0,016. Mediany czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (*pain interference*) wyniosły (DEN vs ZOL) 8,2 (95% CI: 6,6; 9,3) miesięcy vs 7,5 (95% CI: 5,8; 10,2) miesięcy, ale wynik nie osiągnął progu istotności: HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,153.

Oceniono również czas do istotnie klinicznej poprawy wyniku BPI-SF (zmniejszenie o ≥ 2 punkty wyniku BPI-SF) – punkt ten oceniano jedynie u pacjentów z wyjściowym wynikiem BPI-SF przynajmniej 2 punkty. Mediany czasu do takiego zdarzenia w obu grupach były takie same, 2,8 vs 2,8 miesięcy; a różnice nie były znamienne: HR = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), p = 0,422.

Zmiany markerów obrotu kostnego (uNTx, fosfataza zasadowa specyficzna dla kości)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

W badaniach *Fizazi 2011* oraz *Henry 2014* zmiany markerów obrotu kostnego rozpatrywano po 13 tygodniach badania i dla uNTx odnotowano istotne ich zmniejszenie w tym czasie: mediana % zmniejszenia uNTx (IQR) w badaniu *Fizazi 2011* wniosta (DEN vs ZOL): 84% (66%; 92%) vs 69% (43%; 83%), $p < 0,0001$, natomiast w publikacji *Henry 2014* 76,6% (56,3%; 87,9%) vs 65,1% (34,9%; 80,6%), $p < 0,0001$. Zmniejszenie fosfatazy zasadowej specyficznej dla kości raportowano w badaniu *Fizazi 2011* – odnotowano istotne zmniejszenie tego markera po zastosowaniu denosumabu: mediany 35% (3%; 54%) vs 27% (16%; 47%), $p < 0,0001$.

W badaniu *Stopeck 2010* nie podano, po jakim czasie oceniano zmiany ogólnie przedstawiono, że mediana % zmniejszenia markera uNTx wyniosła (DEN vs ZOL) 80% vs 68%, $p < 0,001$, natomiast fosfatazy zasadowej specyficznej dla kości – 44% vs 37%, $p < 0,001$.

6 Szpiczak plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie)

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzone w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM), oceniające bezpośrednie porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL): *Raje 2018* i *Raje 2016*. Badanie *Raje 2016* opisywało część populacji większego badania *Henry 2011* – prowadzonego w populacji z przerzutami z guzów litych (z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem plazmocytozy; pacjenci ze szpiczakiem stanowili 10% ocenianej populacji. Dodatkowo włączono publikację *Terpos 2021* prezentującą wyniki analizy eksploracyjnej mającej na celu identyfikację czynników, które mogą mieć wpływ na przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas leczenia denosumabem i kwasem zoledronowym – analiza podgrupy pacjentów z badania *Raje 2018*.

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie efektywności denosumabu w populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania bisfosfonianów, gdzie komparatorem będzie placebo/BSC, celem wykonania porównania pośredniego włączono dwa badania z randomizacją oceniające kwas zoledronowy versus BSC: *Avilés 2007* i *Avilés 2013*. Badania te umożliwiały wykonanie porównania w bardzo zbliżonej, homogenicznej populacji pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem i zmianą kostną, poddawanych pierwszoliniowej terapii przeciwnowotworowej. Należy jednak podkreślić, że jest to porównanie dodatkowe, dotyczące tylko części populacji docelowej ze szpiczakiem (wykazującej przeciwwskazania/nietolerancję bisfosfonianów), a główne dowody kliniczne w ogólnej populacji chorych ze szpiczakiem pochodzą z badań RCT bezpośrednio porównujących denosumab z zoledronianem. Powinno się mieć także na uwadze ograniczenia metodologiczne związane z porównaniem pośrednim, oraz fakt, że włączone badania po stronie denosumabu i BSC różnią się okresem kilku lat, kiedy były przeprowadzane, co może wpływać na różnice w schematach leczenia choroby podstawowej które były stosowane u tych pacjentów (choć oba ramiona w zakresie danego porównania bezpośredniego podlegały zastosowaniu tych samych procedur).

Wszystkie opisywane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, jednak tylko w badaniach przedstawiających porównanie DEN vs ZOL zastosowano podwójne zaślepienie (utrzymywane przy pomocy placebo) z podwójnym maskowaniem. W badaniach porównujących ZOL vs BSC nie wprowadzono zaślepienia, a kwas zoledronowy podawany był w sposób jawny. Badania charakteryzowały się różnym

okresem obserwacji, a autorzy raportowali te okresy w różny sposób: mediany, średnie, oddzielnie dla obu grup albo łącznie dla całej populacji. Ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL w badaniu *Raje 2018* mediany okresu obserwacji dla grup DEN i ZOL wyniosły około 17 miesięcy (dla DEN 17,3 miesiąca, IQR: 8,9-28,5 i dla ZOL 17,6 miesiąca, IQR: 9,4-28,1), podobnie jak w badaniu *Raje 2016*, z tym, że w tym przypadku podano wartości średnie – 17,0 miesięcy (SD: 7,8) dla DEN i 17,4 miesięcy (SD: 8,0) dla ZOL. Natomiast badania porównujące ZOL z BSC miały dłuższy okres obserwacji, w *Avilés 2007* mediana wyniosła 49,6 miesięcy (zakres: 34-72), a w *Avilés 2013* 69,8 miesięcy (zakres: 36,5-96).

W publikacji *Terpos 2021* wykonano analizę eksploracyjną w wyróżnionych podgrupach: pacjenci planowani do ASCT (zamiar ASCT, z góry określona podgrupa), nie planowani do ASCT (bez intencji ASCT), ITT w zależności od wieku (< 70 lub ≥ 70 lat), ITT w zależności od czynności nerek (CrCl > 60 ml/min. lub ≤ 60 ml/min.).

Badania oceniające porównanie DEN vs ZOL prowadzone były w wielu ośrodkach z całego świata. W badaniu *Raje 2018* uczestniczyło 6 ośrodków z Polski, gdzie zrekrutowano łącznie 77 pacjentów (4,5% populacji badania). Natomiast badanie porównujące ZOL z BSC *Avilés 2013* prowadzone było w 1 ośrodku w Meksyku, natomiast w badaniu *Avilés 2007* nie podano takich informacji.

W badaniu *Avilés 2013* zaplanowano, że po 6 miesiącach wysokodawkowej pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) kwalifikowani byli do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT). Ogółem 235 (76%) pacjentów (117 z grupy ZOL i 118 z grupy BSC) miało wykonane ASCT. W badaniu *Raje 2018* ponad połowa włączonych pacjentów (po 54% w każdej z grup) miało zamiar wykonania ASCT, natomiast w badaniu *Raje 2016* 17% chorych z grupy DEN i 25% z grupy ZOL miało wykonane ASCT przed lub w trakcie badania.

Sponsorem badań *Raje 2018* i *Raje 2016* była firma Amgen; badanie *Avilés 2013* finansowane było przez Novartis Pharmaceuticals Corp., a w *Avilés 2007* nie podano takich informacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki analizowanych badań.

Tabela 37. Opis metodyki badań uwzględnionych w opisie porównania DEN vs komparator (ZOL lub PBO); badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Porównanie DEN vs ZOL								
<i>Raje 2018</i>	<i>non-inferiority, superiority</i>	IIA 5/5 (R2;B2;W1)	Mediana dla DEN 17,3 mies. (IQR: 8,9-28,5) i dla ZOL 17,6 mies. (IQR: 9,4-28,1).	Tak	859 vs 859	Analiza skuteczności: ITT; Analiza bezpieczeństwa: zgodnie z podanym leczeniem	259 ośrodków w 29 krajach	Amgen
<i>Raje 2016</i>	<i>non-inferiority, superiority</i>	IIA 5/5 (R2;B2;W1)	Średnia 17,0 mies. (SD: 7,8) dla DEN, 17,4 mies. (SD: 8,0) dla ZOL.	Tak	87 vs 93	Analiza skuteczności: ITT; Analiza bezpieczeństwa: ITT	321 (z całego świata)	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
Porównanie BSC vs ZOL								
<i>Avilés 2007</i>	<i>superiority</i>	IIA 2/5 (R1;B0;W1)	Mediana 49,6 mies. (zakres: 34-72).	Nie	48 vs 46	Analiza skuteczności: ITT; Analiza bezpieczeństwa: ITT	bd.	bd.
<i>Avilés 2013</i>	<i>superiority</i>	IIA 3/5 (R2;B0;W1)	Mediana 69,8 mies. (zakres: 36,5-96).	Tak	157 vs 151	Analiza skuteczności: ITT; Analiza bezpieczeństwa: ITT, inna [^]	1 (Meksyk)	Novartis Pharmaceuticals Corp.

[^] ocena bezpieczeństwa w populacji poddanej ASCT: kontrola N = 118 vs ZOL N = 117.

W badaniach oceniających porównanie DEN vs ZOL (*Raje 2018* i *Raje 2016*) po stronie denosumabu założono zarówno ocenę *non-inferiority*, jak i *superiority* – w pierwszej kolejności testowano niemniejszą skuteczność denosumabu wobec kwasu zoledronowego (w zakresie jego wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzenia SRE), a w przypadku jej wykazania – sprawdzano hipotezę *superiority*, by ocenić wyższość denosumabu nad kwasem zoledronowym. Dla pozostałych punktów końcowych sprawdzano wyższość (*superiority*) denosumabu nad kwasem zoledronowym. Badania po stronie porównania kwasu zoledronowego z BSC (*Avilés 2007* i *Avilés 2013*) oceniały wyższość aktywnego leczenia nad standardowym postępowaniem medycznym, co jest standardem postępowania w przypadku badań porównujących aktywne leczenie z leczeniem wspomagającym. W większości badań przyjęto podejście ITT i skuteczność kliniczną oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji. Analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji ITT, tylko w badaniu *Raje 2018* ocena była wykonana w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia, a w *Avilés 2013* oprócz analizy ITT przedstawiono również analizę bezpieczeństwa w populacji poddanej ASCT.

Badania porównujące DEN vs ZOL jako główny punkt końcowy oceniały czas do pierwszego zdarzenia powikłań kostnych (SRE), oceniano również czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE. Natomiast w badaniach porównujących ZOL z BSC zdarzenia SRE rozpatrywane były w ramach analizy bezpieczeństwa (podano odsetki pacjentów, u których odnotowano takie zdarzenia). Ponadto we wszystkich badaniach oceniano przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W badaniach porównujących ZOL z BSC oceniano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, ponieważ jednak takie punkty końcowe nie były oceniane w badaniach dla denosumabu, nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. We wszystkich badaniach przedstawiono też wyniki analizy bezpieczeństwa podając odsetki pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs).

W większości przeprowadzonych badań autorzy przeprowadzili oszacowanie liczebności populacji niezbędnej do uzyskania odpowiedniej mocy badania – wyjątek stanowiło badanie *Avilés 2007*, w którym nie podano informacji odnośnie oceny mocy badania, a samo badanie objęło stosunkowo niedużą populację 94 osób (48 vs 46). Ogółem, badania różniły się liczebnością, obejmując od kilkudziesięciu do prawie 2 tysięcy osób – więcej szczegółów odnośnie liczebności populacji podano w rozdziale poświęconym charakterystyce pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach.

W badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym przedstawiono dokładny opis przepływu chorych, natomiast w badaniach porównujących kwas zoledronowy z BSC opis przepływu chorych przedstawiono w sposób szczątkowy. Ze wszystkich badań największe było *Raje 2018* – włączono do niego 1718 pacjentów, po 859 do każdej z grup. W dniu odcięcia danych dla głównej analizy w grupie DEN było 596 (69,4%) pacjentów, a w grupie ZOL 587 (68,3%). Zakończenie badania przed pierwszą datą odcięcia dla głównej analizy wystąpiło u 263 (30,6%) chorych z grupy DEN i 272 (31,7%) pacjentów z grupy ZOL, głównie z powodu zgonu – odpowiednio 129 (15,0%) i 121 (14,1%) pacjentów. Mniej niż 0,5% pacjentów utracono z obserwacji (*lost to follow up*). Chorzy na szpiczaka opisani w badaniu *Raje 2016* stanowili 10% (N = 180) populacji włączonej do dużego badania *Henry 2011*, w wyniku randomizacji 93 było włączonych do grupy DEN a 87 do grupy ZOL; wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Zakończenie badania przed pierwszą datą odcięcia dla głównej analizy wystąpiło u prawie połowy pacjentów, 45 (48%) z grupy DEN i 48 (55%) z grupy ZOL, w większości z powodu całkowitego wycofania zgody (odpowiednio 17% vs 13%) lub zgonu (odpowiednio 9% vs 22%). Z badania utracono tylko jednego pacjenta z grupy denosumabu (1%). W badaniu *Avilés 2007* randomizacji poddano 94 pacjentów, 48 do grupy BSC i 46 do grupy ZOL – wszyscy byli uwzględnieni w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Natomiast do badania *Avilés 2013* włączono 308 chorych, 157 do grupy BSC i 151 do grupy ZOL.

Tabela 38. Przepływ pacjentów w badaniach *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.

Przepływ chorych	DEN vs ZOL				ZOL vs PBO			
	<i>Raje 2018</i>		<i>Raje 2016</i>		<i>Avilés 2007</i>		<i>Avilés 2013</i>	
	DEN	ZOL	DEN	ZOL	BSC	ZOL	BSC	ZOL
Skryning	2147		1779		bd.		321	
	Nie włączono: 429 ▪ niespełnione kryteria włączenia: 368 ▪ spełnione kryteria, ale brak włączenia: 61		Bo badania <i>Henry 2011</i> włączono 1776 chorych z zaawansowanym rakiem lub szpiczakiem plazmocytowym		bd.		bd.	
Włączenie do badania	1718		180 (10%) chorych z PCM		94		308	
Randomizacja	859	859	93	87	48	46	157	151
Pacjenci włączeni do głównej analizy	859	859	93	87	48	46	157	151
Pacjenci pozostający w badaniu w dniu odcięcia danych dla głównej analizy	596 (69,4%)	587 (68,3%)	bd.		bd.		bd.	
Analiza bezpieczeństwa (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)	850	852	93	87	48	46	157	151
Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, pozostający w badaniu w dniu odcięcia danych dla głównej analizy	501	499	bd.					
Zakończenie badania przed pierwszą datą odcięcia dla głównej analizy	263 (30,6%)	272 (31,7%)	45 (48%)	48 (55%)				
▪ Zgon	129 (15,0%)	121 (14,1%)	8 (9%)*	19 (22%)*				
▪ Całkowite wycofanie zgody	82 (9,5%)	107 (12,5%)	16 (17%)	11 (13%)	bd.		bd.	
▪ Ukończenie okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego (<i>survival follow-up</i>)	16 (1,9%)*	4 (0,5%)*	-	-				
▪ Progresja choroby	10 (1,2%)	8 (0,9%)	1 (1%)	6 (7%)				
▪ AEs	3 (0,4%)*	12 (1,4%)*	7 (8%)	2 (3%)				
▪ Decyzja administracyjna	8 (0,9%)	5 (0,6%)						
▪ Brak <i>compliance</i>	4 (0,5%)	4 (0,5%)	2 (2%)	0 (0%)				
▪ Wystąpienie kryterium wykluczenia	1 (0,1%)	6 (0,7%)	1 (1%)	0 (0%)				

Przeptyw chorych	DEN vs ZOL				ZOL vs PBO			
	Raje 2018		Raje 2016		Avilés 2007		Avilés 2013	
	DEN	ZOL	DEN	ZOL	BSC	ZOL	BSC	ZOL
▪ Utrata z obserwacji	4 (0,5%)	2 (0,2%)	1 (1%)	0 (0%)				
▪ Złamanie protokołu	5 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0%)	1 (1%)				
▪ Prośba pacjenta (<i>subject request</i>)	-	-	6 (7%)	3 (3%)				
Inne	1 (0,1%) [^]	3 (0,3%) [^]	3 (3%)	6 (7%)				

* istotnie statystycznie różnice między grupami;

[^] inne przyczyny zakończenia leczenia: decyzja badacza i częściowe/całkowite wycofanie zgody.

Badania uwzględnione w porównaniu DEN vs ZOL charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Natomiast badania oceniające porównanie ZOL vs BSC ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną punktację i charakteryzowały się niską jakością – badanie *Avilés 2013* uzyskało 3 punkty, a *Avilés 2007* miało dodatkowo obniżoną punktację za brak opisu metody randomizacji i uzyskało tylko 2 punkty.

Tabela 39. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania DEN vs ZOL lub BSC w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytomowym.

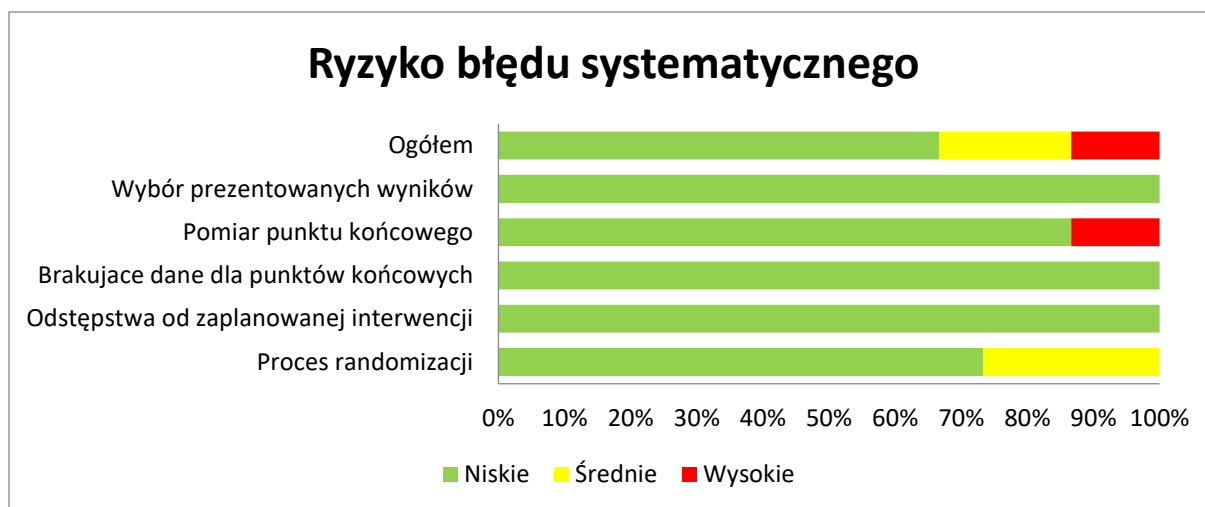
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Raje 2018						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Raje 2016						
Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Avilés 2007						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>Avilés 2013</i>						
Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

W przypadku 3 ocenianych badań: *Raje 2018*, *Raje 2016* oraz *Avilés 2013* ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji uznano za niskie – badania te zostały opisane jako randomizowane, a przedstawiony opis procesu randomizacji wskazywał na utajenie alokacji pacjentów. Badanie *Avilés 2007* również było próbą, w której zastosowano poprawną randomizację, ale brak szczegółowego opisu tego procesu nie pozwolił na wnioskowanie o utajeniu procesu randomizacji – w związku z tym, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji uznano w tym badaniu za średnie. W przypadku pozostałych domen, w badaniach *Raje 2018* i *Raje 2016* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za niskie – były podwójnie zaślepienymi próbami z podwójnym maskowaniem, a analizy skuteczności prowadzono w populacjach ITT (bądź mITT), które stanowiły znaczną większość (ponad 99%) pacjentów poddanych randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji osób poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia – populacje te również były liczne i obejmowały ponad 98% populacji ITT. Punkty końcowe wybrane do porównania pośredniego oceniano w badaniach w ten sam sposób, w każdej z rozpatrywanych grup i nie stwierdzono, by autorzy poszczególnych publikacji prezentowali selektywnie wyniki. Natomiast w badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* były próbami bez zaślepienia, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych, takich jak ocena bezpieczeństwa, uznano za wysokie; w przypadku oceny punktów obiektywnych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji czy liczba chorych ze zdarzeniami SRE) ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie.

Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.; DEN vs komparator (ZOL lub PBO); przy użyciu narzędzia ROB2.



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie z analizowanych badań obejmowały populację dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W próbie *Raje 2018* wymagano, aby byli to chorzy nowozdiagnozowani, przy czym dopuszczano wcześniejsze leczenie szpiczaka lub plan leczenia pierwszoplanową terapią przeciwnowotworową. W pozostałych próbach wymagano, aby chorzy nie byli wcześniej leczeni. W większości wymagano, aby chory miał ≥ 1 przerzut lityczny (*Raje 2018*, *Avilés 2007*) lub ≥ 1 przerzut do kości (osteolityczny lub osteoblastyczny) lub zaawansowanie choroby obejmujące kości (*Raje 2016*), potwierdzone badaniem radiograficznym (*Raje 2018*, *Raje 2016*).

Wszyscy włączani chorzy powinni charakteryzować się przynajmniej dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2 w próbach *Raje 2018*, *Raje 2016* i *Avilés 2013*, ECOG < 3 w próbie *Avilés 2007*). Ponadto wymagano prawidłowej czynności nerek (*Raje 2018*, *Raje 2016* i *Avilés 2013*) i wątroby (*Raje 2018*, *Raje 2016*).

Szczegółowe kryteria selekcji zastosowane w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.

<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa			

<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowo zdiagnozowany, udokumentowany szpiczak plazmocytowy (w ocenie lokalnej) – monoklonalne plazmocyty w szpiku co najmniej 10% i/lub obecność potwierdzonego w biopsji guza plazmocytozowego (plazmocytoza) oraz białko monoklonalne obecne w surowicy i/lub moczu ▪ radiograficznie (RTG lub tomografia komputerowa) potwierdzona obecność co najmniej jednej zmiany litycznej (lub co najmniej 1 zmiana lityczna w badaniu rezonansu magnetycznego) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak plazmocytowy (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego) ▪ potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym) obecność ≥ 1 przerzutu do kości (osteolitycznego lub osteoblastycznego)* lub zaawansowanie choroby obejmujące kości** 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie PCM zajęcia narządów według kryteriów <i>Smith 2001</i> ▪ obecność ≥ 1 zmiany litycznej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieleczony objawowy szpiczak plazmocytowy z mierzalną paraproteina w surowicy i moczu
Wcześniejsze leczenie PCM			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaplanowana lub podawana terapia przeciwszpiczkowa pierwszej linii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak
Wiek			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 lat, ale < 65 lat
Stan sprawności wg ECOG			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-2†
Czynność narządów i wyniki badań laboratoryjnych			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowe czynności narządów ▪ AST w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ ALT w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ całkowita bilirubina w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min ▪ stężenie wapnia w surowicy lub stężenie wapnia skorygowane o albuminę $\geq 2,0$ mmol/l (8,0 mg/dl) i $\leq 2,9$ mmol/l (11,5 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min ▪ zachowane czynności narządów*[^] 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowa czynność nerek: brak schyłkowej niewydolności nerek i klirens kreatyniny > 30 ml/min. ▪ parametry hematologiczne: liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii $> 0,75 \times 10^9/l$ ▪ prawidłowa czynność wątroby ▪ kryteria kwalifikacji zgodne z wytycznymi IMWG (<i>International Myeloma Working Group</i>)
Pozostałe			
-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy*[^] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak różnic płci ▪ ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV ▪ stadium zaawansowania III wg klasyfikacji Durie-Salmon 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ włączano również pacjentów nie wydzielających paraproteiny (oceniało się odpowiedź i obserwowano przy wolne łańcuchy lekkie w surowicy, zgodnie z wytycznymi IMWG)
Kryteria wykluczenia			

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ szpiczak plazmocytowy niewydzielający w oparciu o standardowe kryteria odnośnie obecności białka M w surowicy/mocz, o ile wyjściowe stężenie wolnych łańcuch lekkich nie jest podwyższone ▪ szpiczak osteosklerotyczny – zespół POEMS (zespół objawów polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii i zaburzeń skórnych) ▪ białaczka plazmocytowa ▪ powyżej 30 dni od wcześniejszego leczenia przeciwszpiczkowego (przed skryningiem), z wyjątkiem radioterapii lub pojedynczego kursu steroidoterapii (nie więcej niż równoważnik deksametazonu 60 mg/dzień przez 4 dni) ▪ zaplanowana radioterapia lub chirurgia kośćca (nie dotyczy procedur wykonanych przed randomizacją) ▪ stosowanie denosumabu w wywiadzie ▪ stosowanie doustnych bisfosfonianów o skumulowanej ekspozycji >1 roku ▪ przyjęta >1 dawka dożylnych bisfosfonianów ▪ martwica lub zapalenie szpiku kości szczęki aktualnie lub w wywiadzie ▪ stan uzębienia lub szczęki wymagający operacji jamy ustnej, w tym ekstrakcja zęba ▪ niewygojona rana po zabiegu w obrębie jamy ustnej, w tym po ekstrakcji zęba ▪ zaplanowany inwazyjny zabieg stomatologiczny ▪ jakikolwiek inwazyjny nowotwór w okresie 5 lat przed randomizacją ▪ jakikolwiek nieinwazyjny nowotwór nie leczony z intencją wyleczenia lub o znanej aktywnej chorobie w okresie 5 lat przed randomizacją ▪ poważna operacja lub traumatyczne obrażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją ▪ aktywne zakażenie HBV lub HCV ▪ zakażenie wirusem HIV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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*[^] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ amyloidoza ▪ zakażenie wirusem HIV ▪ niekontrolowana cukrzyca ▪ udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym

<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne zakażenie wymagające dożylną terapii przeciwwirusowej ▪ ciąża lub karmienie piersią lub planowanie ciąży w okresie 5 miesięcy po zakończeniu leczenia ▪ odmowa stosowania powszechnie akceptowanych metod antykoncepcji w czasie leczenia i do 5 miesięcy po jego zakończeniu przez kobiety w wieku reprodukcyjnym ▪ znana nadwrażliwość na jakikolwiek produkt podawany w trakcie badania (np. produkty pochodzące od ssaków, wapń, witamina D) ▪ stosowanie leków będących w fazie badań w okresie 30 dni od rozpoczęcia badania ▪ brak dostępności dla ocen w czasie okresu obserwacji <p>jakiegokolwiek poważnego medycznego lub psychiatrycznego zaburzenia, które w opinii badacza może uniemożliwić ukończenie badania lub zaburzać interpretację jego wyników</p>			

* na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Henry 2014*;

^ na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Vadhan-Raj 2012*;

† mimo iż w kryteriach włączenia zaznaczono, że włączano chorych ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, to w badaniu 36% i 37% pacjentów odpowiednio w grupie ZOL i grupie kontrolnej miało status ECOG >2; autorzy nie wyjaśnili przyczyn.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Największą próbą kliniczną uwzględnioną w porównaniu była próba *Raje 2018*, która objęła po 859 pacjentów w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego, podczas gdy druga z prób, *Raje 2016*, uwzględniała 87 chorych w grupie denosumabu oraz 93 w grupie kwasu zoledronowego. W porównaniu do badań oceniających denosumab, populacje uwzględnione w próbach włączonych po stronie PBO były mniej liczne: do badania *Avilés 2007* włączono 151 pacjentów w grupie kwasu zoledronowego i 157 w grupie placebo, a do próby *Avilés 2007* odpowiednio 46 i 48 chorych.

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Tabela 42. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.

		DEN vs ZOL				ZOL vs PBO			
		<i>Raje 2018</i>		<i>Raje 2016</i>		<i>Avilés 2007</i>		<i>Avilés 2013</i>	
		DEN N = 859	ZOL N = 859	DEN N = 87	ZOL N = 93	ZOL N = 46	PBO N = 48	ZOL N = 151	PBO N = 157
Płeć	mężczyzna	462 (54%)	473 (55%)	57 (66%)	54 (58%)	26 (56%)	23 (47%)	71 (47%)	85 (54%)
	kobieta	397 (46%)	386 (45%)	30 (34%)	39 (42%)	20 (43%)	25 (52%)	80 (53%)	72 (46%)
		Mediana (zakres)		Średnia		Średnia		Mediana (zakres)	
mediana/ średnia		63 (29-91)	63 (31-89)	62 (SD: 10)	63 (SD: 11)	67,3 (zakres: 43-75)	65,4 (zakres: 39-75)	56,4 (29-65)	57,8 (33-65)
Wiek	<65 lat	472 (55%)	464 (54%)						
	≥65 lat	387 (45%)	395 (46%)		bd.		bd.		bd.
	≥75 lat	141 (16%)	132 (15%)						
Stan sprawności ECOG, w momencie włączenia	0	263 (31%)	259 (30%)	21 (24%)	30 (32%)			0	0
	1	400 (47%)	413 (48%)	50 (58%)	44 (47%)	bd.		0	0
	2	196 (23%)	187 (22%)	15 (17%)	18 (19%)	(włączano chorych z ECOG <3)		96 (64%)	99 (63%)
	>2	0	0	0	0			55 (36%)†	58 (37%)†
Nasilenie PCM wg ISS, w momencie diagnozy	I	272 (32%)	275 (32%)	9 (10%)	13 (14%)				
	II	307 (36%)	326 (38%)	28 (32%)	23 (25%)				
	III	257 (30%)	232 (27%)	49 (56%)	56 (60%)	bd.		bd.	
	nie dostępne	23 (3%)	26 (3%)						
Stadium zaawansowania	IIB					-	-	11 (8)	19 (12)
	IIIA		bd.		bd.	46 (100%)	47 (97%)	2 (1)	2 (1)
	IIIB					0 (0%)	1 (2%)	138 (90)	136 (86)
Zdarzenia SRE w historii	567 (66%)	577 (67%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
Przeszczepienie komórek	zamiar wykonania przeszczepienia PBSC			ASCT przed lub w trakcie badania				bd. (pacjenci w trakcie badania poddani mobilizacji komórek do wykonania ASCT)	
		468 (54%)	468 (54%)	15/86 (17%)	23/93 (25%)		bd.		
Stosowany lub planowany lek przeciw PCM w terapii pierwszego rzutu (nowatorski)		825 (96%)	821 (96%)	86	92				
	inhibitory proteasomów			melfalan					
		441 (51%*)	452 (53%*)	34 (40%)	48 (52%)	bd. (brak wg kryteriów włączenia)		bd. (brak wg kryteriów włączenia)	
	lek immunomodulujący			talidomid					
		133 (15%*)	154 (18%*)	32 (37%)	44 (48%)				
	oba		bortezomib						

		DEN vs ZOL				ZOL vs PBO			
		Raje 2018		Raje 2016		Avilés 2007		Avilés 2013	
		DEN N = 859	ZOL N = 859	DEN N = 87	ZOL N = 93	ZOL N = 46	PBO N = 48	ZOL N = 151	PBO N = 157
		248 (29%*)	215 (25%*)	28 (33%)	25 (27%)				
		inne terapie		cyklofosfamid					
		33 (4%*)	36 (4%*)	25 (29%)	19 (21%)				
		Terapia podtrzymująca		lenalidomid					
		158 (18%*)	162 (19%*)	16 (19%)	19 (21%)				
		mediana (IQR)		≥30 do <40					
				9 (10%)	2 (2%)				
				≥40 do ≤60					
				2 (2%)	23 (25%)				
				>60					
				76 (87%)	64 (69%)				
				brakujące dane					
				0 (0%)	4 (4%)				
Klirens kreatyniny [ml/min.]		77 (58-100)^	77 (59-103)^				bd.		bd.
Stężenie kreatyniny [mg/dl]		0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	bd.	bd.		bd.		bd.
		IgG				29 (62%)	34 (71%)	110 (73)	108 (69)
		IgA				10 (20%)	10 (20%)	21 (14)	30 (19)
Podtyp szpiczaka		typu choroby łańcuchów lek- kich		bd.	bd.	5 (11%)	3 (6%)	10 (7)	9 (6)
		nie wydzielają- jący				2 (4%)	1 (3%)	10 (7)	10 (6)
Region geograficzny		Europa	509 (59%)	513 (60%)					
		Ameryka Płn.	218 (25%)	227 (26%)					
		Japonia	24 (3%)	18 (2%)	bd.		bd.		bd. (badanie prowadzone w 1 ośrodku w Meksyku)
		reszta świata	108 (13%)	101 (12%)					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ spośród 1702 chorych, którzy otrzymali badany lek, 453 (27%) miało wyjściowo klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min.;

† mimo iż w kryteriach włączenia zaznaczono, że włączano chorych ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, to w badaniu 36% i 37% pacjentów odpowiednio w grupie ZOL i grupie kontrolnej miało status ECOG >2; autorzy nie wyjaśnili przyczyn.

SRE obecne powikłania kostne.

We wszystkich włączonych próbach, w opinii autorów, wyjściowe charakterystyki pacjentów w populacji ogólnej były dobrze zbalansowane. Ogółem, wiek pacjentów w uwzględnionych badaniach oceniających denosumab był zbliżony – mediana wieku w próbie *Raje 2018* wynosiła 63 lata, a średnia wieku w badaniu *Raje 2016* 62-63 lata. W badaniu *Avilés 2007* oceniającym kwas zoledronowy vs placebo uczestniczyli

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

nieco starsi pacjenci (średnia wieku 65,4-67,3 lata), a w próbie *Avilés 2013* nieco młodszy (mediana wieku 56,4-57,8 lat).

Do wszystkich prób włączono więcej mężczyzn niż kobiet. W próbach oceniających denosumab, *Raje 2018* oraz *Raje 2016*, średnio odsetek mężczyzn wyniósł odpowiednio 54% i 62%, podczas gdy w badaniach oceniających kwas zoledronowy vs placebo, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*, odpowiednio 52% i 51%.

Prawie wszystkie z analizowanych prób zakładały włączenie chorych w stanie sprawności ECOG 0-2 (wyjątek stanowiła próba *Avilés 2007*). Próby oceniające denosumab uwzględniały w większości pacjentów o dobrej ogólnej sprawności – znaczna większość ocenianych chorych uzyskała wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, przy czym w badaniu *Raje 2016* więcej pacjentów z grupy ZOL miało status ECOG = 0 (32% vs 24% dla DEN), choć różnice były nieistotne statystycznie. W badaniach oceniających kwas zoledronowy uczestniczyli chorzy o gorszym stanie sprawności – w badaniu *Avilés 2013* około 36,5% chorych wyjściowo miało stan sprawności ECOG > 2 (mimo iż w kryteriach selekcji sprecyzowano, że włączano pacjentów o stanie sprawności ECOG 0-2; autorzy nie skomentowali tego w żaden sposób), natomiast dla badania *Avilés 2007* brak jest szczegółowych informacji, jednak na podstawie kryteriów włączenia wiadomym jest, że dopuszczano udział chorych z ECOG <3 (czyli ECOG 0-2, co jest zbieżne z kryteriami zastosowanymi w badaniach dla DEN).

Próby oceniające denosumab były zróżnicowane pod względem stadium zaawansowania szpiczaka u pacjentów. W badaniu *Raje 2018* większość chorych miało stadium zaawansowania wg ISS I lub II – odpowiednio średnio 32% i 37% chorych z obu ramion, natomiast w badaniu *Raje 2016* większość chorych znajdowała się stadium III – stanowili oni średnio około 58% włączonych pacjentów. Dodatkowo w próbie *Raje 2016* więcej pacjentów z grupy ZOL miało wcześniejsze stadium zaawansowania wg ISS = I (14% vs 10% dla denosumabu), choć różnice były nieistotne statystycznie. Dla prób oceniających ZOL w porównaniu do placebo brak jest takich danych – skala ISS była opublikowana w 2005 roku. W badaniach oceniających ZOL zaawansowanie szpiczaka oceniano zgodnie z wcześniej funkcjonującą skalą zaawansowania choroby wg Durie-Salmon, w badaniu *Avilés 2007* prawie wszyscy chorzy (z wyjątkiem 1 w grupie PBO) szpiczaka w stadium zaawansowania IIIA, natomiast w badaniu *Avilés 2013* u większości pacjentów (około 90%) obecny był nowotwór o stopniu zaawansowania IIIB (zestawienie obu skal oceny nasilenia szpiczaka plazmocytozowego przedstawiono w załączniku, w rozdziale 15.3).

Wcześniejsze występowanie zdarzeń kostnych w wywiadzie odnotowano u około 66,5% pacjentów w badaniu *Raje 2018*; dla pozostałych prób brak jest takiej informacji o chorych.

Dla badań, w których oceniano denosumab dostępne były informacje o funkcjonowaniu nerek chorych. Autorzy publikacji *Raje 2018* podali, że spośród 1702 chorych, którzy otrzymali badany lek, 453 (27%) miało wyjściowo klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min. Mediana wartości klirensu kreatyniny wynosiła 77 (IQR: 58-100) w grupie DEN i 77 (IQR:59-103) w grupie ZOL. W próbie *Raje 2016* u większości chorych odnotowano wartości klirensu kreatyniny > 60 ml/min (87% w ramieniu DEN vs 69% w ramieniu ZOL, $p = 0,001$). Należy nadmienić, że w próbie tej w grupie DEN było więcej pacjentów z bardzo niskim klirensu kreatyniny, 30-40 ml/min (10% vs 2% dla ZOL; różnica pomiędzy grupami $p = 0,0407$), podczas gdy chorych z wartościami klirensu kreatyniny ≥ 40 do ≤ 60 ml/min było więcej w ramieniu ZOL (2% vs 25% dla ZOL; $p = 0,0032$).

W badaniu *Raje 2018* zamiar wykonania przeszczepienia PBSC deklarowano u 54% chorych z obu grup, natomiast dla próby *Raje 2016* wiadomym jest, że ASCT przed lub w trakcie badania przeprowadzono u 17% chorych z grupy DEN i 25% chorych z grupy ZOL. W trakcie trwania badania *Avilés 2013* chorzy byli poddani mobilizacji komórek do wykonania ASCT, natomiast autorzy publikacji *Avilés 2007* nie podali informacji o przeszczepieniu komórek u chorych.

W próbach oceniających DEN dopuszczalne było stosowanie leków pierwszego rzutu. W badaniu *Raje 2018* najczęściej stosowano inhibitory proteasomów (u 51% chorych z grupy DEN i 53% chorych z grupy ZOL), lek immunomodulujący (odpowiednio u 15% i 18% pacjentów) lub oba rodzaje terapii (u 29% i 25% chorych). Z kolei w próbie *Raje 2016* chorzy najczęściej przyjmowali melfalan (stosowany u 40% chorych z grupy DEN i 52% chorych z grupy ZOL) oraz talidomid (odpowiednio u 37% i 48% chorych). Zgodnie z kryteriami włączenia w żadnej z prób oceniających ZOL vs placebo nie było możliwe stosowanie leczenia.

W podgrupach wyróżnionych w publikacji *Terpos 2021* liczby analizowanych pacjentów z grupy DEN vs ZOL były podobne:

- pacjenci zamierzający poddać się ASCT,
 - zamiar ASCT, z góry określona podgrupa: N = 465 vs N = 465,
 - nie zamierzający poddać się ASCT (bez intencji ASCT): N = 394 vs N = 394,
- ITT w zależności od wieku,
 - < 70 lat: N = 602 vs N = 612,
 - ≥ 70 lat: N = 257 vs N = 247,
- ITT w zależności od czynności nerek,
 - CrCl > 60 ml/min.: N = 624 vs N = 636,

- CrCl \leq 60 ml/min.: N = 235 vs N = 223.

Spośród 1718 pacjentów włączonych do badania 930 z 1718 (54,1%) należało do podgrupy z zamiarem ASCT, a 788 z 1718 (45,9%) było w podgrupie bez zamiaru ASCT. Spośród osób w podgrupie z zamiarem ASCT 571 z 930 (61,4%) miało wykonane ASCT, podczas gdy 74 z 788 (9,4%) osób z podgrupy bez zamiaru ASCT miało wykonane ASCT.

Wyjściowe charakterystyki pacjentów w podgrupach za zamiarem ASCT oraz bez zamiaru ASCT były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami DEN vs ZOL, włączając wiek, status sprawności ECOG, nasilenie wg ISS, procent komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i wystąpienie zdarzenia SRE w przeszłości.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej podsumowano informacje o interwencjach, które zastosowano w opisywanych badaniach – próbach porównujących denosumab (DEN) z kwasem zoledronowym (ZOL), oraz badaniach porównujących kwas zoledronowy z placebo (PBO+BSC). Uwzględnienie badań z takimi interwencjami pozwoliło na wykonanie porównania pośredniego DEN vs BSC.

W obrębie ocenianych badań zastosowane interwencje były zgodne. W przypadku badań oceniających denosumab (DEN), lek ten administrowano w dawce 120 mg w postaci iniekcji podskórnej podawanej co 4 tygodnie, co było zgodne z zalecanym i zarejestrowanym schematem dawkowania, założonym również we wnioskowanym programie lekowym. Dodatkowo, w każdym z badań oceniających denosumab chorzy otrzymywali dodatkowo (również zgodnie z zaleceniami) suplementację mającą na celu zapobieganie hipokalcemii, obejmującą podawanie przynajmniej 500 mg wapnia oraz przynajmniej 400 j.m. witaminy D, co również jest zgodne z zapisami programu lekowego.

W każdym z analizowanych badań obecne było ramię, w ramach którego chorzy otrzymywali kwas zoledronowy (ZOL w dawce 4 mg, a więc podstawowym zarejestrowanym dawkowaniu). Kwas zoledronowy był stosowany w postaci dożylnego wlewu i mógł być podawany co 3 lub 4 tygodnie, i taką częstość stosowania obserwowano w odnalezionych badaniach.

W badaniach porównujących DEN vs ZOL (*Raje 2018* i *Raje 2016*) zastosowano zaślepienie, chorzy otrzymywali placebo, podawane w sposób umożliwiający utrzymanie zaślepienia (w schemacie identycznym do zaślepionej interwencji).

We wszystkich badaniach chorzy mogli otrzymywać terapię przeciwnowotworową. W badaniu *Raje 2018* chorzy otrzymywali terapię przeciwnowotworową pierwszej linii leczenia szpiczaka zgodnie z decyzją badacza. W badaniach porównujących ZOL z BSC (*Avilés 2007* i *Avilés 2013*) wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię (CTH). W badaniu *Avilés 2007* podawano konwencjonalną chemioterapię CVMP (cyklofosfamid, winkrystyna, melfalan, prednizon), a w badaniu *Avilés 2013* – wysokodawkową chemioterapię DAI (deksametazon, kwas retinowy, interferon alfa 2b); po 6 miesiącach pacjenci mieli wykonaną biopsję szpiku kostnego, a ci z całkowitą odpowiedzią (CR) lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR), kwalifikowani byli do wykonania autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), które było zaplanowane dla wszystkich spełniających kryteria pacjentów.

Tabela 43. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*.

	<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
Interwencja	Denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.	Denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.	Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie	Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych 1 raz w miesiącu przez 24 miesiące
Komparator	Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnych co 4 tygodnie.	Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnych co 4 tygodnie.	brak leczenia osteoprotekcyjnego (BSC)	brak leczenia osteoprotekcyjnego (BSC)
Dodatkowe informacje	Obydwe grupy otrzymywały terapię przeciwnowotworową pierwszej linii leczenia szpiczaka zgodnie z decyzją badacza. Leczenie trwało do momentu wystąpienia powikłań kostnych u ok. 676 pacjentów i ukończenia głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Obie interwencje były kontynuowane mimo wystąpienia progresji aż do czasu odśledzenia badania. Autologiczne przeszczepienie komórek PBSC było dozwolone. Dopasowanie dawki denosumabu były zabronione. Zmiana dawkowania ZOL, wstrzymanie podawania i	Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) było zależne od tego czy wyjściowy klinens 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.	Cykl leczenia trwał 28 dni. ZOL podawano w 1. dniu. Obydwe grupy otrzymywały konwencjonalną chemioterapię (CTH). CTH: CVMP, wg schematu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cyklofosfamid: 600 mg/m², IV, w 1. dniu, ▪ winkrystyna: 2 mg, IV, standardowa dawka, ▪ melfalan: 9 mg/m², doustnie, w dniach 1-4, ▪ prednizon: 60 mg/m², doustnie, w dniach 1-4. Cykl leczenia podawano co 28 dni, jeśli parametry hematologiczne były: – granulocyty $>100000 \times \text{mm}^3$ przez 12 cykli,	Po 24 miesiącach zakończono podawanie ZOL; inne bisfosfoniary były również zabronione. Wszyscy chorzy otrzymali 6 1-miesięcznych cykli wysokodawkowej chemioterapii DAI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ deksametazon: 40 mg IV, w dniach 1-4, ▪ kwas retinowy: 45 mg/m² doustnie raz dziennie, w dniach 5-14, ▪ interferon alfa 2b: $5,0 \times 10^6$ U sc raz dziennie, w dniach 5-14. Po 6 mies. pacjenci mieli wykonaną biopsję szpiku kostnego, a ci CR lub VGPR, kwalifikowali się do

	<i>Raje 2018</i>	<i>Raje 2016</i>	<i>Avilés 2007</i>	<i>Avilés 2013</i>
	<p>wznowienie następowało zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce produktu leczniczego Zometa® podanie dożylne 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 wyższych. Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) było zależne od tego czy wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≤ 60 ml/min. (przy zastosowaniu wzoru <i>Cockcrofta-Gaulta</i>).</p> <p>Podawanie leków (podskórne i dożylne) było wstrzymane 30 dni przed planowym inwazyjnym jamy ustnej lub zabiegiem stomatologicznym i do czasu całkowitego wygojenia błony śluzowej.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - jeśli pacjenci uzyskali odpowiedź całkowitą (CR), częściową (PR) lub minimalną otrzymywali 12 dodatkowych cykli leczenia, - ZOL podawano przez 24 cykle, - w przypadku niepowodzenia leczenia lub wystąpienia progresji choroby (PD) pacjenta usuwano z badania 	<p>ASCT. U pacjentów z PR lub PD po terapii indukcyjnej uznano, że wystąpiło niepowodzenie leczenia i zaprzestano ich udziału w badaniu (mimo dalszego leczenia indywidualnego).</p> <p>Przed zabiegiem ASCT pacjenci otrzymywali GCSF sc, przez 2 dni (od 15 dnia, 4 cyklu terapii indukcyjnej). Jeśli 1. próba pobrania komórek macierzystych była niewystarczająca, pacjenci byli poddawani drugiej mobilizacji cyklofosfamidem IV i GCSF przez 2 dni po zakończeniu 4 cyklu wysokodawkowej terapii indukcyjnej. Po ASCT pacjenci otrzymywali interferon alfa 2b $5,0 \times 10^6$ U sc 3 razy w tygodniu przez 1 rok. Drugie ASCT nie było dozwolone w badaniu. W przypadku nawrotu, pacjenci byli leczeni według uznania lekarza (większość: talidomid i deksametazon lub bortezomib i deksametazon; w niektórych przypadkach, gdy wyniki kliniczne melfalan i prednizon).</p>
Leczenie wspomagające	<p>U wszystkich chorych zalecano suplementację wapniem (w dawce >500 mg) i witaminą D (w dawce 400 j.m.) przez cały okres badania.</p>	<p>U wszystkich chorych zalecano suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) i witaminą D (w dawce $\geq 400-500$ j.m.) przez cały okres badania. Dopuszczalne było stosowanie leczenia przeciwnowotworowego oraz innego leczenia towarzyszącego.</p>	<p>Leczenie wspomagające (hematologiczne, nawodnienie), stosowanie leków przeciwbólowych i leczenie zakażenia były indywidualnie dopasowane.</p>	<p>Nie rozważano suplementacji wapniem lub witaminą D.</p>

6.4 Zakres analiz – porównanie bezpośrednie i pośrednie

Ze względu na fakt, że program lekowy zakłada stosowanie denosumabu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ogółem w ramach niniejszego rozdziału uwzględniono zarówno porównanie bezpośrednie (właściwe dla populacji pacjentów, u których bisfosfoniary mogą zostać zastosowane) oraz

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

porównanie pośrednie (dla grupy chorych, u których bisfosfoniany nie mogą zostać zastosowane, ze względu na istniejące przeciwwskazania lub wystąpienie ich nietolerancji).

Porównanie bezpośrednie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL) wykonano na podstawie badań bezpośrednio porównujących obydwa leki. Natomiast porównanie denosumabu z placebo/BSC wykonano dodatkowo celem odniesienia się także do efektywności klinicznej w przypadku pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania bisfosfonianów. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących te schematy w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytomowym wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator – kwas zoledronowy.

Odnaleziono 4 badania prowadzone w populacji chorych na szpiczaka plazmocytomowego (PCM): dwa oceniające porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL): badania *Raje 2018* i *Raje 2016*, oraz dwa oceniające porównanie kwasu zoledronowego z jego brakiem (ZOL vs BSC): *Avilés 2007* i *Avilés 2013*. W przeglądzie systematycznym celem zachowania najwyższej wiarygodności założono, że w pierwszej kolejności do porównania pośredniego po stronie komparatora będą włączane badania prowadzone z zaślepieniem i placebo (taką metodykę miały badania dla DEN), ale w tym wypadku ze względu na brak takich prób klinicznych dla porównania ZOL vs PBO/BSC dopuszczono badania bez zaślepienia, z grupą kontrolną w postaci BSC (bez zastosowania bisfosfonianów).

W ramach analizy skuteczności klinicznej zaplanowano ocenę istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności leczenia mającego na celu zapobieganie zdarzeniem kostnym – punktów końcowych analizujących ogółem ryzyko wystąpienia i częstość pojawiania się zdarzeń kostnych (SRE). Analizy były ograniczone dostępnością danych w badaniach uwzględnionych po obu stronach porównania: możliwe było wykonanie tylko porównania bezpośredniego DEN vs ZOL dla oceny czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, ocenę czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE. W przypadku badań porównujących ZOL z BSC, dostępne były tylko liczby pacjentów ze zdarzeniami SRE raportowanymi w ramach oceny bezpieczeństwa, możliwa więc była jedynie ocena ryzyka wystąpienia takich zdarzeń w danym czasie. W związku z powyższym ocenę związaną ze zdarzeniami kostnymi wykonano tylko dla porównania DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie).

W ramach porównania zaplanowano również ocenę pozostałych, istotnych z punktu widzenia analizy klinicznej punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite (OS) lub przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wyniki oceny tych punktów końcowych przedstawiono zarówno w badaniach porównujących DEN z ZOL, jak i w badaniach porównujących ZOL z BSC – możliwe więc było, oprócz bezpośredniego porównania DEN vs ZOL, również wykonanie porównania pośredniego DEN vs BSC.

W ramach oceny bezpieczeństwa zestawiono te zdarzenia niepożądane, które odnotowano w więcej niż jednym badaniu. Porównanie bezpieczeństwa stosowania denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL) wykonano na podstawie badań *Raje 2018* i *Raje 2016*, gdy było to możliwe wykonywano meta-analizę danych z obu badań (AEs ogółem, SAEs, hipokalcemia, martwica kości szczęki, zgon). Jednak główna analiza bezpieczeństwa stosowania DEN vs ZOL wykonana była na podstawie wyników badania *Raje 2018*, w których przedstawiono wyniki kluczowych AEs raportowanych w badaniu, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, przedstawiono również wyniki wszystkich AEs odnotowanych w trakcie badania. Natomiast porównanie DEN vs BSC (porównanie pośrednie) możliwe było tylko dla hiperglikemii i zgonów.

Punkty końcowe analizowane w ramach przeprowadzonego porównania, wraz z ich definicją, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności

Oceniany punkt końcowy	Definicja
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Punkt końcowy definiowano jako czas do pierwszego pojawienia się zdarzenia SRE <p>W badaniu <i>Raje 2018</i> –pierwszorzędowy punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania (hipoteza <i>non-inferiority</i> DEN vs ZOL, a w przypadku jej wykazania ocena <i>superiority</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdarzenie SRE definiowano z kolei jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> • patologiczne złamania kości (kręgowe lub pozakręgowe) • ucisk rdzenia kręgowego (ang. <i>spinal cord compression</i>) • konieczność zastosowania radioterapii układu kostnego lub zabiegu chirurgicznego na układzie kostnym
Czas do wystąpienia pierwszych i kolejnych zdarzeń SRE, (ang. <i>multiple-events analysis</i>)/częstość występowania SRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych (analiza wielu zdarzeń, <i>multiple-event analysis</i>); kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu
Przeżycie całkowite (OS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

6.5 Skuteczność kliniczna

6.5.1 Czas do pierwszego zdarzenia SRE

Dane odnośnie analizy czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE odnaleziono tylko w badaniach oceniających porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (*Raje 2018*, *Raje 2016*). W badaniach porównujących ZOL z BSC (*Avilés 2007*, *Avilés 2013*) nie oceniano takiego punktu końcowego.

W badaniu *Raje 2018* oprócz głównej analizy wykonano trzy analizy dodatkowe:

- Analiza dodatkowa I – z uwzględnieniem czynników stratyfikacji;
- Analiza dodatkowa II – z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania [pacjenci bez zdarzeń SRE cenzorowani w dniu ostatniej oceny SRE, zamiast w momencie zakończenia fazy leczenia];
- Analiza dodatkowa II – IPCW [na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji randomizacji, ważony odwrotnym prawdopodobieństwem cenzorowania (IPCW, z ang. *inverse probability of censoring*) przy stwierdzeniu pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu].

Powyższe analizy czasu do pierwszego zdarzenia SRE uwzględniono w przeprowadzonej metaanalizie obu badań dla porównania DEN vs ZOL. Wyniki poszczególnych porównań w ramach badań pierwotnych oraz metaanalizy danych podsumowano w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 45. Czas do pierwszego SRE; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
Główna analiza		
	Raje 2018	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana: 22,8 (95% CI: 14,7; NO) vs 24,0 (95% CI: 16,5; 33,3) miesięcy ▪ liczba zdarzeń SRE: 376 (44%) vs 383 (45%); brak istotnych statystycznie różnic; 60% wszystkich zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 3 mies., a 81% zdarzeń w czasie pierwszych 6 miesięcy ▪ HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14), p = 0,010 w analizie <i>non-inferiority</i> (spełniona hipoteza) ▪ p = 0,010 w analizie <i>superiority</i> 	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018</i>, <i>Raje 2016</i> ▪ BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 		
	Raje 2016	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HR = 1,03 (95% CI: 0,68; 1,57); p = 0,89 	
Wynik metaanalizy	HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213; Model <i>fixed</i> ; p = 0,6351, I ² = 0,0%	
Analiza dodatkowa I – z uwzględnieniem czynników stratyfikacji		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana: 750,0 (95% CI: 499,0; NO) vs 751,0 (95% CI: 509,0; 1014,0) dni ▪ HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,020 w analizie <i>non-inferiority</i> ^{a,b} ▪ p = 0,95 w analizie <i>superiority</i> ^c 	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018</i> ▪ BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 		

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
Wynik metaanalizy	<ul style="list-style-type: none"> HR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,12); p = 0,7758; Model fixed; p = 0,7758, I² = 0,0% 	
Analiza dodatkowa II – z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania^d		
[pacjenci bez zdarzeń SRE cenzorowani w dniu ostatniej oceny SRE, zamiast w momencie zakończenia fazy leczenia]		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018</i> BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<ul style="list-style-type: none"> Mediana: 518 (95% CI: 338,0; 787,0) vs 539,0 (95% CI: 358,0; 763,0) dni HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13), p = 0,008 w analizie <i>non-inferiority</i>^{e,b} p = 0,73 w analizie <i>superiority</i>^f 	-
Wynik metaanalizy	HR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9317; Model <i>fixed</i> ; p = 0,6299, I ² = 0,0%	
Analiza dodatkowa III – IPCW		
[na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji randomizacji i ważony odwrotnym prawdopodobieństwem cenzorowania (IPCW, z ang. <i>inverse probability of censoring</i>) przy stwierdzeniu pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu]		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018</i> BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<ul style="list-style-type: none"> Mediana: 695,0 (95% CI: 448,0; NO) vs 730,0 (95% CI: 504,0; 1014,0) dni HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14), p = 0,010 w analizie <i>non-inferiority</i>^{e,b} p = 0,82 w analizie <i>superiority</i>^g 	-
Wynik metaanalizy	HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213; Model fixed; p = 0,6351, I ² = 0,0%	
Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>Raje 2018</i>, wykonana po 15 miesiącach,		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018</i> BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<ul style="list-style-type: none"> mediana (95% CI) czasu do pierwszego SRE nie została osiągnięta w obu grupach HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98); p = 0,039 	-
Wynik metaanalizy	HR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,09); p = 0,1695; Model <i>fixed</i> ; p = 0,1320, I ² = 55,93%	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa stratyfikowanego według zgodne i z czynnikami stratyfikacji uwzględnionymi w procesie randomizacji (pacjenci, u których wystąpiło SRE po randomizacji, ale przed przyjęciem pierwszej dawki leku, są włączani do poprzedniej warstwy SRE = Tak); HR <1 na korzyść denosumabu;

b do oceny hipotezy *non-inferiority* zastosowano dwuetapowe podejście; 1) określony z góry margines *non-inferiority* wyniósł 1,28 dla górnego CI; 2) zastosowano metodę syntezy do testu hipotezy *non-inferiority*, że denosumab zachowuje ≥50% działania kwasu zoledronowego (HR = 1,49 [05% CI: 1,28; 1,71] dla placebo w porównaniu z kwasem zoledronowym, jak określono w protokole);

c wartość p na podstawie testu log rank ze stratyfikacją na podstawie rzeczywistych warstw (pacjenci, u których wystąpiły SRE po randomizacji, ale przed przyjęciem pierwszej dawki leku, są włączane do poprzedniej warstwy SRE = Tak);

d pacjenci, którzy nie mieli żadnego SRE, są cenzorowani najpóźniej w dniu badania układu kostnego, zamiast daty zakończenia fazy leczenia;

e na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według czynników stratyfikacji takich jak podczas randomizacji; HR <1 na korzyść denosumabu;

f wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według czynników stratyfikacji takich jak podczas randomizacji;

g w oparciu o model proporcjonalnych hazardów Coxa, stratyfikowany według czynników stratyfikacji takich jak podczas randomizacji i ważony przez odwrotne prawdopodobieństwo cenzorowania (IPCW) przy pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu.

DEN versus ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

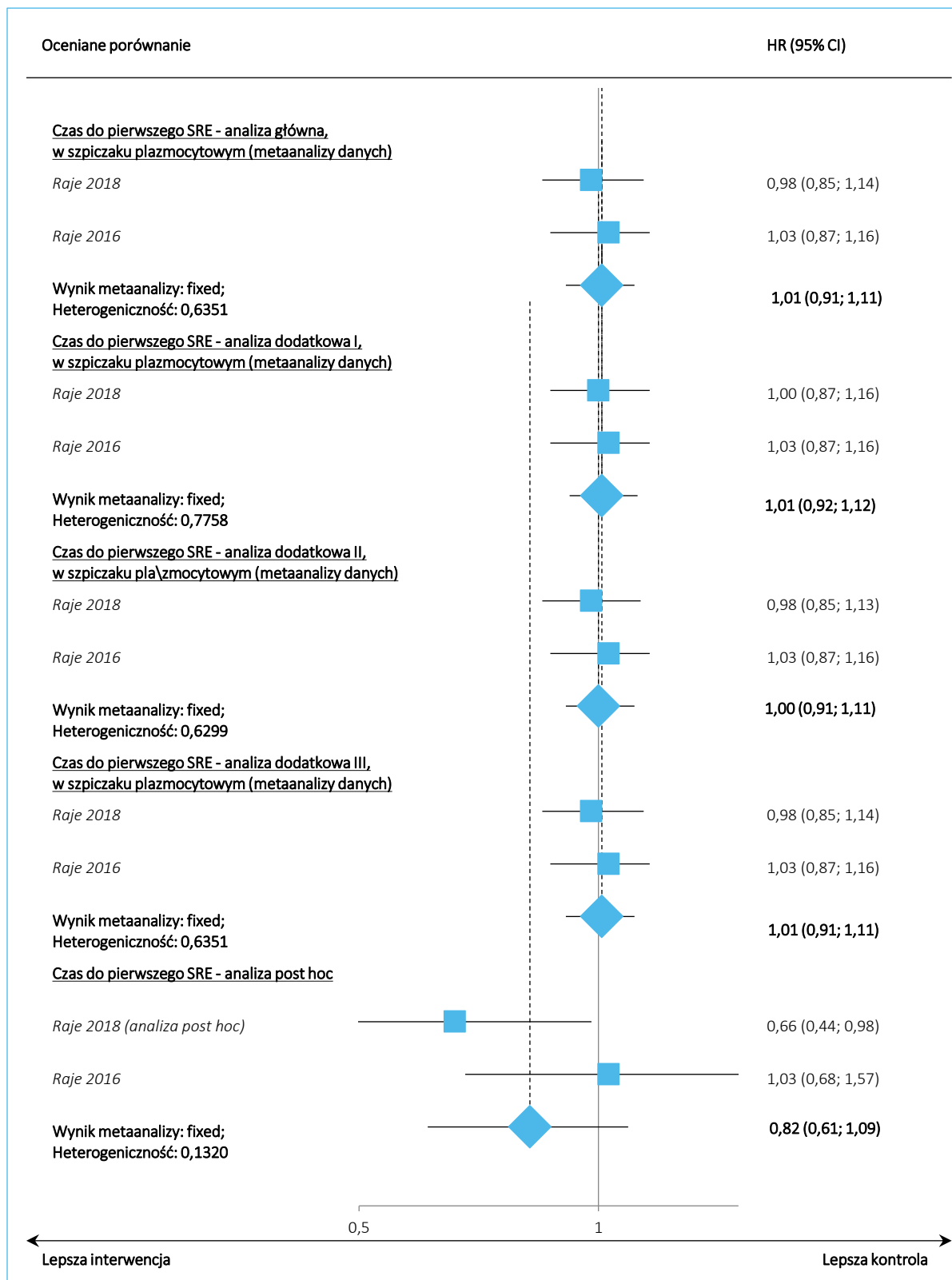
Analiza dodatkowa I [z uwzględnieniem czynników stratyfikacji] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,12); p = 0,7758.

Analiza dodatkowa II [z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było równe 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9317.

Analiza dodatkowa III [IPCW] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

Analiza *post-hoc*. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie mniejsze w grupie denosumabu, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,09); p = 0,1695.

Wykres 1. Czas do pierwszego wystąpienia SRE; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.



6.5.2 Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”)

Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych oceniano tylko w badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym – w badaniu *Raje 2018* przedstawiono stosunek częstości (*rate ratio*) pomiędzy grupami, a w *Raje 2016* – hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego (HR). W badaniach porównujących kwas zoledronowy z BSC (*Avilés 2007*, *Avilés 2013*) nie oceniano czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE; w badaniach tych w ramach oceny bezpieczeństwa podano liczby pacjentów ze zdarzeniami SRE, na podstawie których obliczono ryzyko względne wystąpienia takich zdarzeń (*risk ratio*, RR).

W tabeli poniżej zebrano dostępne dane.

Tabela 46. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”); DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007*, *Avilés 2013*.

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
Częstość występowania pierwszego SRE i kolejnych		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacja <i>Raje 2018</i> BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<p>Raje 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate Ratio = 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84, n = 565 dla obu grup; brak istotnych statystycznie różnic 	-
Czas do pierwszego SRE i kolejnych		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacja <i>Raje 2016</i> BSC vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania 	<p>Raje 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); p = 0,3 	-
Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE		
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: brak wyników po stronie tego porównania BSC vs ZOL: publikacje <i>Avilés 2007</i>, <i>Avilés 2013</i> 	-	<p><i>Avilés 2013</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów ze zdarzeniem SRE: 38/157 (24%) vs 22/151 (14%), p < 0,001 Risk Ratio = 1,67 (95% CI: 1,03; 2,70)[^] RR = 1,66 (95% CI: 1,03; 2,67); p = 0,0363 RD = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,18); p = 0,0309 NNT = 11 (95% CI: 6; 114) <hr/> <p><i>Avilés 2007</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów ze zdarzeniem SRE: 23/48 (47%) vs 10/46 (21%) RR = 2,20 (95% CI: 1,18; 4,11); p = 0,0128

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,45); p = 0,0055 ▪ NNT = 4 (95% CI: 3; 14)

[^] w przeglądzie systematycznym *Mhaskar 2017* podano RR dla porównania ZOL vs PBO, który wyniósł dla badania *Avilés 2013*: 0,6 (95% CI: 0,37; 0,97) – na potrzeby porównania pośredniego wynik odwrócono, by pokazać zależność BSC vs ZOL.

DEN versus ZOL. Ocena częstości występowania SRE wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem, a kwasem zoledronowym. W badaniu *Raje 2018* stosunek częstości (*rate ratio*) wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE w grupie DEN vs ZOL wyniósł 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84; n = 565 dla obu grup. Natomiast w badaniu *Raje 2016* hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego wyniósł HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); p = 0,3.

DEN versus BSC. W badaniach porównujących BSC vs ZOL wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia SRE u chorych otrzymujących BSC, w badaniu *Avilés 2013*: RR = 1,66 (95% CI: 1,03; 2,67); p = 0,0363; NNT = 11 (95% CI: 6; 114); w badaniu *Avilés 2007*: RR = 2,20 (95% CI: 1,18; 4,11); p = 0,0128; NNT = 4 (95% CI: 3; 14). Ze względu różnice w raportowaniu tego punktu końcowego w badaniach dla DEN i komparatora wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe.

6.5.3 Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniach *Raje 2018* i *Raje 2016* – porównanie DEN vs ZOL, oraz w badaniu *Avilés 2007* – porównanie ZOL vs BSC.

Przeżycie całkowite analizowano metodą Kaplana-Meiera i analizą regresji, modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. W badaniu *Raje 2018* w analizie uwzględniono takie same czynniki stratyfikacji co podczas randomizacji wraz z dopasowaniem względem wartości wyjściowych. Natomiast w badaniu *Raje 2016* przedstawiono analizę bez uwzględnienia czynników dopasowania [analiza główna] oraz dwie analizy dodatkowe: z uwzględnieniem dopasowania dla statusu ECOG, czynności nerek na początku badania, ASCT przed i trakcie badania oraz użycia nowych leków przeciwnowotworowych [analiza dodatkowa I] i analiza z uwzględnieniem dopasowania na wystąpienie zgonu, wycofanie zgody oraz utratę z obserwacji [analiza dodatkowa II]. W badaniach *Raje 2018* i *Raje 2016* podano wynik hazardu względnego wystąpienia zgonu u chorych leczonych denosumabem z porównaniem do kwasu zoledronowego. W badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* przedstawiono odpowiednio przeżywalność 5-letnią i 10-letnią. W badaniach publikacje *Raje 2018* i *Raje 2016* dostępne były wyniki HR dla przeżycia całkowitego. Na potrzeby niniejszego porównania (porównanie pośrednie z denosumabem) dla badań *Avilés 2007* i *Avilés 2013*

wykorzystano dane dla OS w postaci hazardu względnego wystąpienia zgonu, zamieszczone w przeglądzie systematycznym *Mhaskar 2017*.

Tabela 47. Przeżycie całkowite; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007, Avilés 2013*.

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
Analiza ogółem		
	Raje 2018	Avilés 2007
	<ul style="list-style-type: none"> Analiza z uwzględnieniem takich samych czynników stratyfikacji jak do randomizacji oraz z dopasowaniem względem wartości wyjściowych liczba zgonów 121 vs 129 mediana OS: 49,5 (95% CI: NO; NO) vs NO (95% CI: NO; NO) miesięcy, po liczbie 121 zgonów w grupie DEN i 129 w grupie ZOL HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16); p = 0,41 	<ul style="list-style-type: none"> liczba zgonów: 48 vs 46[^] 5-letnie OS: 46% vs 80%, p < 0,01 HR = 2,38 (95% CI: 1,23; 4,55)[^]
		Avilés 2013
<ul style="list-style-type: none"> DEN vs ZOL: publikacje <i>Raje 2018, Raje 2016</i> BSC vs ZOL: publikacje <i>Avilés 2007, Avilés 2013</i> 		<ul style="list-style-type: none"> liczba zgonów: 157 vs 151[^] 10-letnie OS: 48% (95% CI: 43,9%; 55,4%) vs 67% (95% CI: 60,1%; 72,0%), p < 0,001 HR = 1,75 (95% CI: 1,25; 2,44)[^]
	Raje 2016	
	<ul style="list-style-type: none"> Analiza bez uwzględnienia czynników dopasowania Liczba zdarzeń w momencie odcięcia danych dla głównej analizy: 19 (22%) vs 8 (9%); p = 0,002 HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50); p = 0,014 	
Wynik metaanalizy	HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27); p = 0,5161; Model <i>random</i> ; p = 0,0142, I ² = 0,0%	HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51); p < 0,0001; Model <i>fixed</i> ; p = 0,4120, I ² = 0,0%
DEN vs ZOL, Wynik porównania pośredniego	HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79); IS [analiza główna]	
	Raje 2016	
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, model Coxa z uwzględnieniem dopasowania (I) dla statusu ECOG, czynności nerek na początku badania, ASCT przed i trakcie badania oraz użycia nowych leków przeciwnowotworowych HR = 1,86 (95% CI: 0,90; 3,84); p = 0,0954 	
Wynik metaanalizy	HR = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,24); p = 0,6211; Model <i>random</i> ; p = 0,0640, I ² = 0,0%	HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51); p < 0,0001; Model <i>fixed</i> ; p = 0,4120, I ² = 0,0%
DEN vs ZOL, Wynik porównania pośredniego	HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76); IS [analiza dodatkowa I]	
	Raje 2016	

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite, model Coxa z uwzględnieniem dopasowania (II) na wystąpienie zgonu, wycofanie zgody oraz utratę z obserwacji ▪ HR = 1,31 (95% CI: 0,80; 2,15); p = 0,278 	
Wynik metaanalizy	HR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,22); p = 0,8095; Model <i>fixed</i> ; p = 0,1850, I ² = 0,0%	HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51); p < 0,0001; Model <i>fixed</i> ; p = 0,4120, I ² = 0,0%
DEN vs BSC, Wynik porównania pośredniego	HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76); IS [analiza dodatkowa II]	

[^] w przeglądzie systematycznym *Mhaskar 2017* podano HR dla porównania ZOL vs PBO, który wynosił dla badania *Avilés 2007*: 0,42 (95% CI: 0,22, 0,81), a dla badania *Avilés 2013*: 0,57 (95% CI: 0,41; 0,8) – na potrzeby porównania pośredniego wynik odwrócono, by pokazać zależność BSC vs ZOL.

DEN versus ZOL. W badaniu *Raje 2016* chorzy ze szpiczakiem stanowili zaledwie 10% (N = 180) całej populacji badania *Henry 2011* (chorzy z guzami litymi lub szpiczakiem plazmocytowym, bez raka piersi i raka gruczołu krokowego). W badaniu *Henry 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, jednak analiza w populacji pacjentów ze szpiczakiem, bez uwzględnienia dopasowania (*ad hoc*) wskazywała na istotne pogorszenie przeżycia u chorych z grupy denosumabu: HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50), p = 0,0014 – tym niemniej liczba zgonów w tym badaniu była liczbowo niewielka, co mogło zaburzyć wyniki – 19 vs 8. Ponadto, autorzy badania *Raje 2016* wykonali analizę różnic w zmiennych wyjściowych i zmiennych w trakcie badania (*baseline/on-study variables*) w ramionach badania, które już wyjściowo mogły mieć wpływ na różnicę w przeżywalności. Więcej pacjentów włączonych do grupy ZOL, miało początkowy wynik 0 w skali ECOG (32% vs 24% dla denosumabu) i chorobę w stopniu I wg ISS (14% vs 10%), chociaż różnice te nie były istotne statystycznie. Z drugiej strony upośledzenie czynności nerek w grupie o najniższym klirensie kreatyniny 30-40 ml/min. już na etapie włączenia do badania występowało częściej u pacjentów z denosumabem (10% vs 2% dla kwasu zoledronowego – dane z wyjściowych charakterystyk włączonej populacji). Należy zaznaczyć, że pacjenci z PCM z niewydolnością nerek mają gorsze rokowanie i żyją krócej, ponieważ nie można u nich często stosować podstawowego leczenia przeciwszpiczakowego i sama niewydolność nerek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Szacuje się, że 80% chorych ze szpiczakiem mnogim i stężeniem kreatyniny >130 μmol/l przeżywa rok, natomiast w przypadku stężenia kreatyniny >200 μmol/l rok przeżywa tylko 50% chorych. Dłuższe przeżycie obserwuje się u pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę czynności nerek (*Winerls 1995*). Obserwowana w badaniu różnica między grupami pod względem rozkładu kategorii klirensu kreatyniny była wysoce istotna (p < 0,001). W podgrupie chorych z klirensem kreatyniny ≥ 30 do < 40 ml/min. wyróżnionej na podstawie wyjściowych charakterystyk odnotowano sześć zgonów więcej

w grupie denosumabu (7/9 pacjentów) w porównaniu do grupy ZOL (1/2 pacjentów). Chociaż w podgrupie chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 40 do ≤ 60 ml/min. było więcej pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy, różnica w liczbie zgonów była niewielka (0/2 dla denosumabu i 2/23 dla kwasu zoledronowego). Różnica w upośledzonej czynności nerek (*poor renal function*), obecnej już na etapie włączenia do badania, odpowiada za niektóre, ale nie wszystkie, różnice w liczbie zgonów między grupami, ponieważ siedmiu kolejnych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (> 60 ml/min.) również zmarło w grupie denosumabu (16/76 vs 9/64 dla kwasu zoledronowego). Ponadto przeszczepienie komórek macierzystych wykonywano częściej w grupie kwasu zoledronowego (25% vs 17% w przypadku denosumabu), a nowe terapie szpiczaka, takie jak inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące (jeden lub więcej z grupy bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu) stosowano częściej często w grupie kwasu zoledronowego (96% vs 88% dla denosumabu). Ostatnie różnice nie były istotne statystycznie dla ocen indywidualnych; jednak po skorygowaniu o stan sprawności ECOG, wyjściową czynność nerek, przeszczepienie komórek macierzystych przed badaniem oraz w trakcie badania i zastosowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych, w modelu Coxa wielkość HR zmniejszyła się, a wynik utracił istotność statystyczną (CI przekroczył 1): HR = 1,86 (95% CI: 0,90; 3,84); p = 0,0954 (analiza dodatkowa I). Jednak po dokładnej analizie grupy pacjentów, autorzy badania *Raje 2018* uznali, że wyniki oceny przeżycia całkowitego mogły być zaburzone przez brak równowagi między grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów (status ECOG, czynność nerek, dodatkowe leczenie, tj. wykonanie przeszczepienia, i przedwczesne wycofania z badania) – z których wszystkie działały na korzyść grupy kwasu zoledronowego. W badaniu *Raje 2018* czynniki zakłócające zostały uwzględnione przez odpowiednią stratyfikację ryzyka pomiędzy grupami na podstawie rodzaju leczenia, terapii przeciwszpiczakowej, zamiaru przeprowadzenia autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz wyjściowych charakterystyk pacjentów, dzięki czemu uzyskano dobre zbalansowanie wyjściowych charakterystyk pacjentów pomiędzy grupami. Co ważniejsze, przeżycie całkowite zaplanowano jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu *Raje 2018*, oryginalnie zaplanowanym dla populacji ze szpiczakiem (N = 1718) i właśnie jej dedykowanym, oszacowane ryzyko zgonu wskazywało zupełnie inny kierunek porównania – mimo iż wynik był nieistotny statystycznie, widoczny był trend wskazujący na korzyść ze stosowania denosumabu vs ZOL: HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16); p = 0,41.

Częstość zgonów pacjentów w badaniu *Raje 2016* w momencie zakończenia analizy pierwotnej (*cut-off date*) dla podgrupy szpiczaka plazmocytozytowego wynosiła 8 (9%) dla kwasu zoledronowego i 19 (22%) dla denosumabu (p = 0,02). Aby ocenić wpływ tych pacjentów (zgon), autorzy badania przeprowadzili analizę, w której zdarzenia zgonu, cofnięcia zgody lub utraty z obserwacji były traktowane jako zdarzenia

(events). W rezultacie obliczony HR uległ zmniejszeniu, a wynik utracił istotność statystyczną (CI przekroczył 1): HR = 1,31 (95% CI: 0,80; 2,15); p = 0,278 (analiza dodatkowa II). Autorzy zwrócili również uwagę, że w tej analizie *plateau* na krzywej kwasu zoledronowego nie było już obecne, a obie krzywe wyglądają bardziej podobnie (ZOL i DEN).

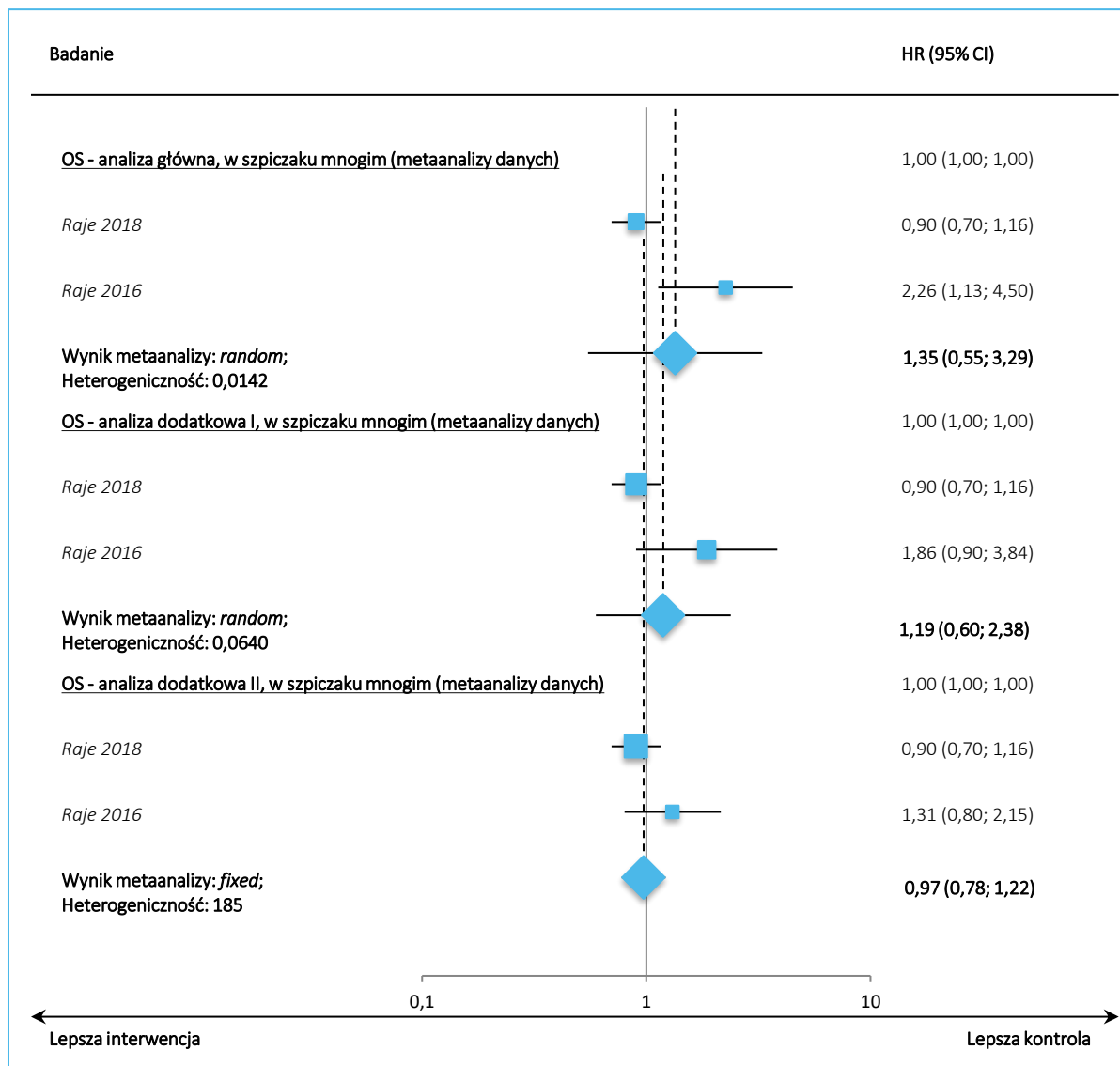
Powyższe analizy przeżycia uwzględniono w przeprowadzonej metaanalizie obu badań dla porównania DEN vs ZOL, jako główną traktując konserwatywny wynik HR bez uwzględnienia czynników dopasowania.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było równe 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27).

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,24).

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,22).

Wykres 2. Przeżycie całkowite; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.



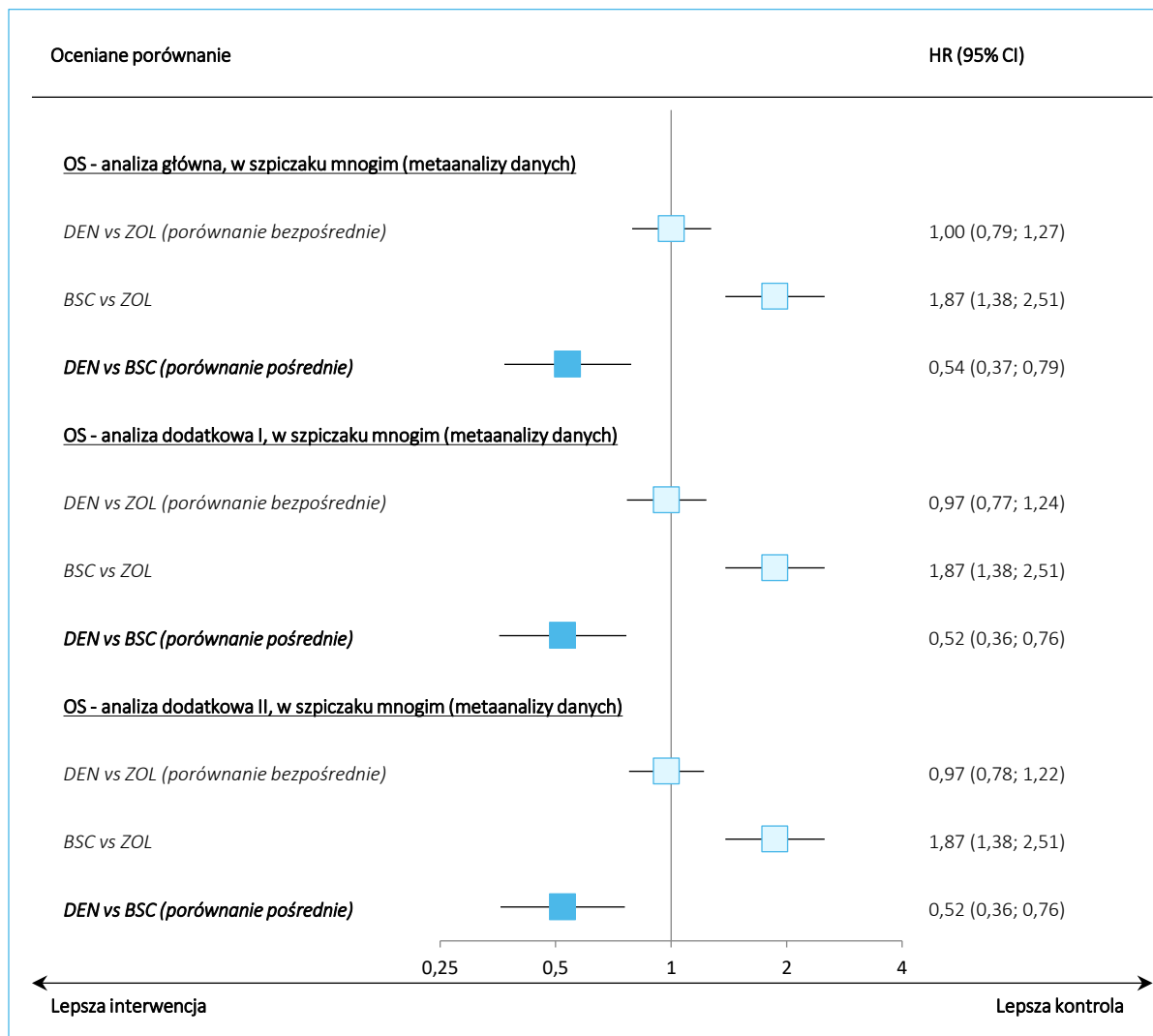
DEN versus BSC. Powyższe wyniki metaanaliz DEN vs ZOL wykorzystano w porównaniu pośrednim DEN vs BSC, zestawiając z wynikami metaanaliz dla BSC vs ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Porównanie BSC vs ZOL wykazało istotne zwiększenie ryzyka zgonu w grupie BSC, HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51). Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotne** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79)**.

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotne** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)**.

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Porównanie pośrednie DEN vs BSC wykazało istotne statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76).

Wykres 3. Przeżycie całkowite; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007*, *Avilés 2013*.



6.5.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w badaniu *Raje 2018* – porównanie DEN vs ZOL, oraz w badaniach *Avilés 2007*, *Avilés 2013* – porównanie ZOL vs BSC.

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu analizowano metodą Kaplana-Meiera i analizą regresji, modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. W badaniu *Raje 2018* podano wynik hazardu względnego wystąpienia progresji lub zgonu u chorych leczonych denosumabem z porównaniu do kwasu

zoledronowego. W badaniach *Avilés 2007* przedstawiono 5-letnią przeżywalność bez zdarzeń, natomiast w *Avilés 2013* przedstawiono 10-letnią przeżywalność bez progresji. W badaniach publikacje *Raje 2018* i *Raje 2016* dostępne były wyniki HR dla przeżycia bez progresji. Na potrzeby niniejszego porównania (porównanie pośrednie z denosumabem) dla badań *Avilés 2007* i *Avilés 2013* wykorzystano dane dla PFS w postaci hazardu względnego wystąpienia zgonu, zamieszczone w przeglądzie systematycznym *Mhaskar 2017*.

Tabela 48. Przeżycie wolne od progresji choroby; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Avilés 2007*, *Avilés 2013*.

Ocena	DEN vs ZOL	BSC vs ZOL
Analiza ogółem		
		Avilés 2007,
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba zdarzeń PD: 48 vs 46[^] ▪ 5-letnie EFS: 52% vs 80%, p < 0,01 ▪ HR = 2,86 (95% CI: 1,28; 6,25)[^]
	Raje 2018	Avilés 2013
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEN vs ZOL: publikacja <i>Raje 2018</i> ▪ BSC vs ZOL: publikacje <i>Avilés 2007</i>, <i>Avilés 2013</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba zdarzeń PD: 219 vs 260, ▪ mediana PFS: 46,1 (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 (95% CI: 30,2; NO) miesięcy ▪ HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba zdarzeń PD: 157 vs 151[^] ▪ mediana PFS: 38,4 vs 60,4 mies. ▪ 10-letnie PFS: 52% (95% CI: 46%; 57%) vs 66% (95% CI: 60%; 73%), p < 0,001
		HR = 1,69 (95% CI: 1,23; 2,33) [^]
Wynik metaanalizy	HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); IS	HR = 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45); p < 0,0001; Model fixed; p = 0,2277, I ² = 0,0%
DEN vs BSC, Wynik porównania pośredniego	HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64); IS	

[^] w przeglądzie systematycznym *Mhaskar 2017* podano HR dla porównania ZOL vs PBO, który wyniósł dla badania *Avilés 2007*: 0,35 (95% CI: 0,16, 0,78), a dla badania *Avilés 2013*: 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81) – na potrzeby porównania pośredniego wynik odwrócono, by pokazać zależność BSC vs ZOL;

EFS przeżycie wolne od zdarzenia (*event-free survival*).

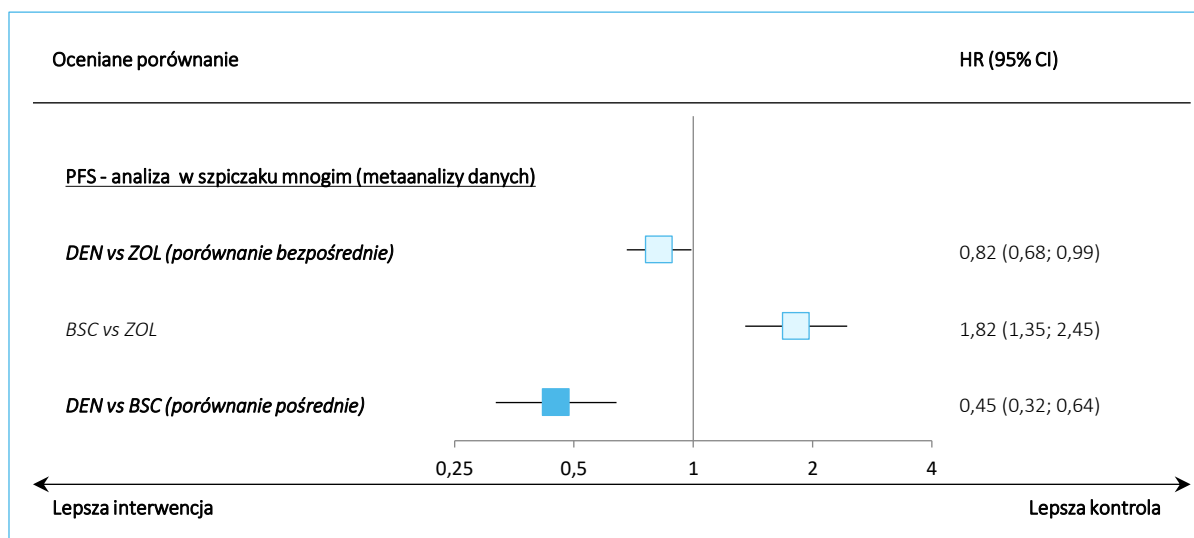
DEN versus ZOL. W badaniu *Raje 2018* w grupie DEN odnotowano 219 zdarzeń progresji w porównaniu do 260 zdarzeń w grupie ZOL. Mediana PFS dla porównania **DEN vs ZOL** wyniosła: 46,1 (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 (95% CI: 30,2; NO) miesięcy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, **HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036**. Analiza eksploracyjnego punktu końcowego przeżycia wolnego od progresji istotnie faworyzowała denosumab i dostarcza sugestywnych dowodów klinicznych na potencjalne działanie przeciwszpiczakowe w oparciu o hamowanie RANKL. W publikacji postawiono hipotezę, że terapie antyresorpcyjne znacząco modyfikują niszę śródkostną tworząc hamujące środowisko szpiczaka, co może skutkować działaniem przeciwnowotworowym na komórki

szpiczaka. Ten sugerowany efekt jest oparty na licznych raportowanych badaniach, w tym badaniach przedklinicznych, małych badaniach na serii pacjentów, subanalizie poprzednich badań klinicznych i badaniach kluczowych dla szpiczaka. Pod względem mechanizmu działania denosumab może również bezpośrednio hamować wzrost szpiczaka, w którym pośredniczy RANKL, i reaktywację uśpionych komórek szpiczaka zapewniając dodatkowy mechanizm korzystnego wpływu denosumabu na przeżycie wolne od progresji obserwowane w tym badaniu. Szczególnie długi czas przeżycia bez progresji obserwowany w obu grupach leczenia mógł częściowo wynikać z wysokiego odsetka pacjentów z chorobą w stadium 1 włączonych do badania oraz stosowania inhibitorów proteasomów i leków immunomodulujących jako leczenia skojarzonego w pierwszej linii. Chociaż całkowity czas przeżycia był podobny między obydwojema grupami, w momencie analizy pierwotnej, odnotowano niewielką liczbę zgonów (121 w grupie denosumabu, w porównaniu z 129 w grupie kwasu zoledronowego), która mogła mieć wpływ na wykrycie różnicy między grupami (mogła zostać dodatkowo osłabiona przez kolejne linie terapii pierwszej linii). Warto zauważyć, że pacjenci leczeni denosumabem mieli o około 1 miesiąc dłuższą medianę skumulowanej ekspozycji na leczenie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy, ze względu na mniejszą częstość opóźnień w leczeniu w grupie denosumabu (*Raje 2018*).

DEN versus BSC. Porównanie BSC vs ZOL (metaanaliza danych z badań *Avilés 2007* i *Avilés 2013*) wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie BSC, HR= 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45).

Porównanie pośrednie **denosumabu z BSC** wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie denosumabu: **HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64)**.

Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby; DEN vs komparator (ZOL lub BSC) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007*, *Avilés 2013*.



6.5.4.1 PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (badanie *Raje 2018*)

W publikacji *Terpos 2021* wykonano analizę eksploracyjną w wyróżnionych podgrupach: pacjenci zamierzający poddać się ASCT (zamiar ASCT, z góry określona podgrupa), nie zamierzający poddać się ASCT (bez intencji ASCT), ITT w zależności od wieku (< 70 lub ≥ 70 lat), ITT w zależności od czynności nerek (CrCl > 60 ml/min. lub ≤ 60 ml/min.). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Podgrupa	Pkt.	DEN	ZOL	Ocena istotności
ITT	N	N = 859	N = 859	HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036
	liczba zdarzeń PFS	219 (25,5%)	260 (30,3%)	
	mediana PFS	46,1 (95% CI: 34,3; NO)	35,4 (95% CI: 30,2; NO)	
Zamiar ASCT	N	N = 465	N = 465	HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,85); p = 0,002
	liczba zdarzeń PFS	91 (19,6)	130 (28,0)	
	mediana PFS	46,1 (46,1; NO)	35,7 (31,3; NO)	
Brak zamiaru ASCT	N	N = 394	N = 394	HR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30); p = 0,92
	liczba zdarzeń PFS	128 (32,5)	130 (33,0)	
	mediana PFS	30,4 (25,8; 40,0)	34,7 (25,1; NO)	
Wiek <70 lat	N	N = 602	N = 612	HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), p = 0,012
Wiek ≥70 lat	N	N = 257	N = 247	HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,33), p = 0,85

Podgrupa	Pkt.	DEN	ZOL	Ocena istotności
CrCl ≤60 ml/min.	N	N = 235	N = 223	NS
CrCl >60 ml/min.	N	N = 624	N = 636	IS na korzyść DEN

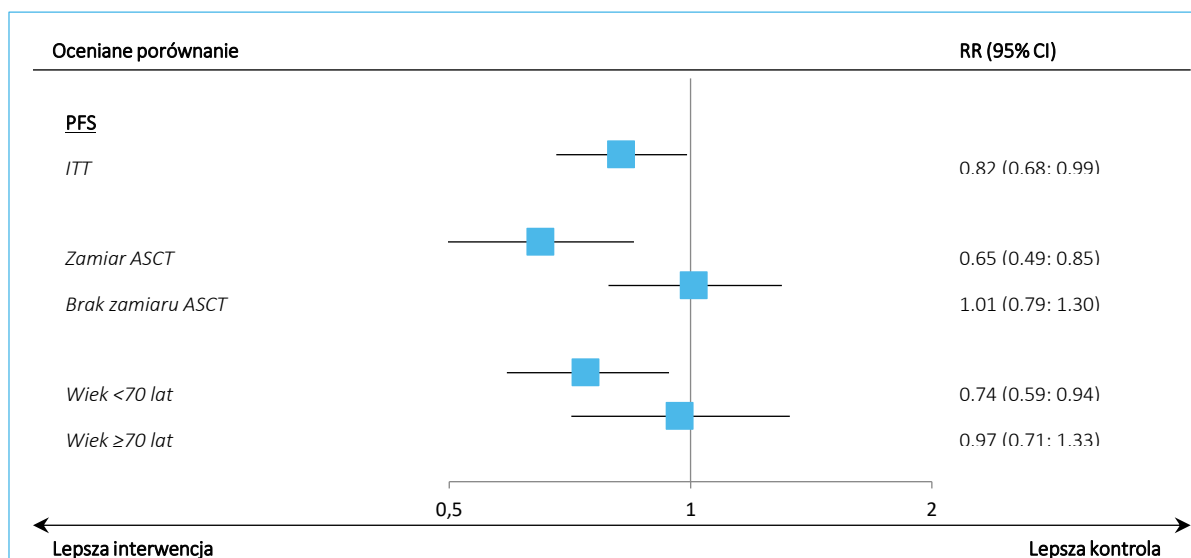
U pacjentów zamierzających poddać się ASCT (DEN: N = 465 [50,0%]; ZOL: 465 [50,0%]) mediana PFS 46,1 miesiący w grupie DEN i 35,7 miesiący w grupie ZOL. W grupie denosumabu obserwowano istotnie statystycznie dłuższe PFS w porównaniu do kwasu zoledronowego, **HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,85), p = 0,002**. Prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu u pacjentów leczonych denosumabem było wyższe u pacjentów zamierzających poddać się ASCT w porównaniu do analizy w populacji ITT. **U pacjentów nie zamierzających poddać się ASCT** (DEN: N = 394; ZOL: N = 394) nie wykazano istotnej statystycznie poprawy PFS w grupie denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego: HR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30), p = 0,92. Mediana PFS wyniosła 30,4 miesiąca w grupie denosumabu i 34,7 miesiąca w grupie kwasu zoledronowego.

U pacjentów w wieku < 70 lat (DEN: N = 602/859 [70,1%]; ZOL: N = 612/859 [71,2%]) w grupie denosumabu obserwowano **istotnie statystycznie dłuższe PFS niż w grupie kwasu zoledronowego: HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), p = 0,012**. Natomiast **u pacjentów w wieku ≥ 70 lat** (DEN: N = 257/859 [29,9%]; ZOL: N = 247/859 [28,8%]) nie wykazano znamiennej statystycznie korzyści ze stosowania denosumabu w poprawie PFS: HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,33), p = 0,85.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min. (DEN: N = 235/1718 [13,7%]; ZOL: N = 223/1718 [13,0%]) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy grupami DEN vs ZOL. Natomiast **u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min.** (DEN: N = 624/1718 [36,3%]; ZOL: N = 636/1718 [37,0%]) obserwowano korzyść ze stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego, wynik był istotny statystycznie (w publikacji *Terpos 2021* nie przedstawiono wyników liczbowych).

Wyniki przedstawiono graficznie na wykresie

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w wyróżnionych podgrupach; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badanie *Raje 2018* (publikacja *Terpos 2021*).



6.6 Bezpieczeństwo

W kolejnych rozdziałach podano AEs, dla których przedstawiono jakiegokolwiek dane jednocześnie w badaniach oceniających porównanie DEN vs ZOL lub BSC vs ZOL (w więcej niż jednym badaniu w grupie DEN lub BSC). W ostatnim rozdziale przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (DEN vs ZOL) na podstawie wyników badania *Raje 2018*.

6.6.1 AEs ogółem

Dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem) odnaleziono w publikacjach *Raje 2018* i *Raje 2016*, przedstawiających porównanie DEN vs ZOL. W badaniach oceniających ZOL z BSC, *Avilés 2007* i *Avilés 2013*, nie przedstawiono takich danych.

Tabela 49. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	816/850 (96%)	825/852 (97%)	0,99 (0,97; 1,01); p = 0,3567	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3564
<i>Raje 2016</i>	85*/87 (98%)	92*/93 (99%)	0,99 (0,95; 1,03); p = 0,5857	-0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,5851
Wyniki metaanalizy				

Xgeva® (denosumab)

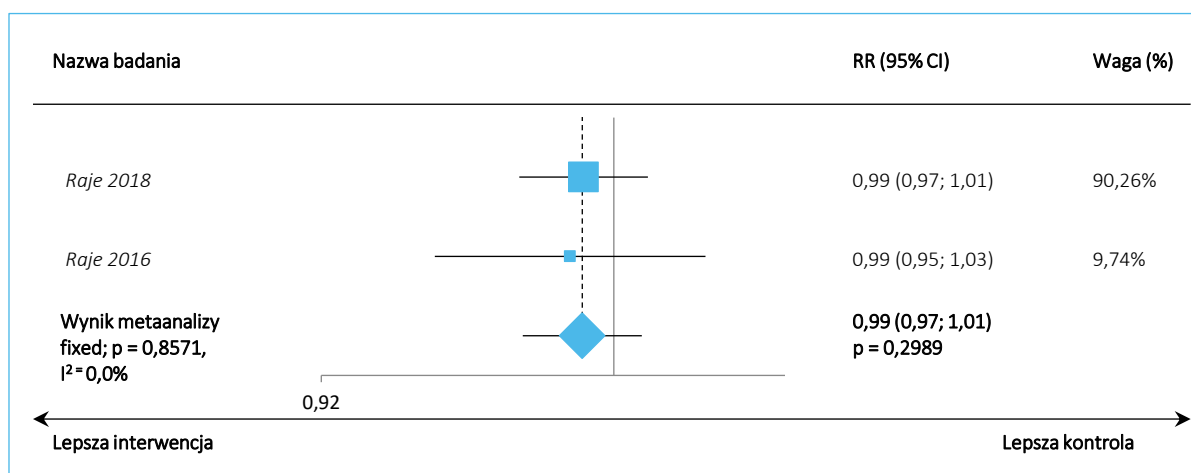
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	0,99 (0,97; 1,01); p = 0,3087	-0,01 (-0,02; 0,010); p = 0,3084

DEN versus ZOL. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów ($\geq 96\%$) leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs ogółem u chorych leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01); p = 0,3087 (wynik metaanalizy).

Wyniki metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.1.1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Wyniki dotyczące AEs prowadzących do zakończenia leczenia odnaleziono w badaniach przedstawiających porównanie DEN vs ZOL (*Raje 2018*) oraz ZOL vs BSC (*Avilés 2013*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Avilés 2013*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	110/850 (13%)	98/852 (12%)	1,13 (0,87; 1,45); p = 0,3652	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,3648
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2013</i>	0/157	0/151	-	-

DEN versus ZOL. W badaniu *Raje 2018* AEs były przyczyną zakończenia leczenia u 13% chorych leczonych denosumabem i 12% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Dla porównania bezpośredniego DEN vs ZOL nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, RR = 1,13 (95% CI: 0,87; 1,45); p = 0,3652.

DEN versus BSC. W badaniu *Avilés 2013* podano informacje, że u żadnego chorego odnotowane AEs nie doprowadziły do zakończenia leczenia, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

6.6.2 SAEs

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) przedstawiono tylko w badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym, *Raje 2018* i *Raje 2016*. W badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* nie przedstawiono takich danych. Wyniki zawiera poniższa tabela.

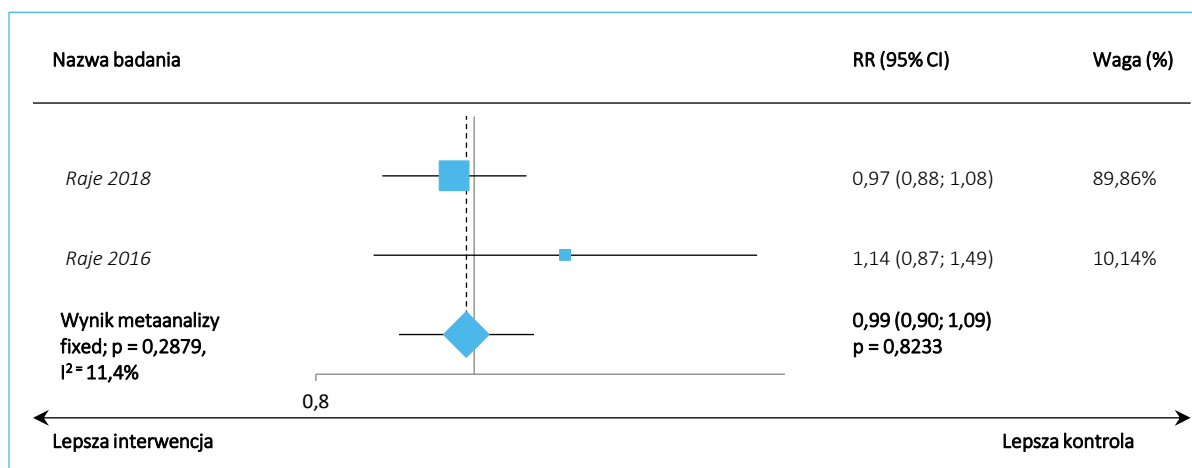
Tabela 51. Ryzyko wystąpienia SAEs; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	391/850 (46%)	403/852 (47%)	0,97 (0,88; 1,08); p = 0,5908	-0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5907
<i>Raje 2016</i>	50*/87 (58%)	47*/93 (51%)	1,14 (0,87; 1,49); p = 0,3513	0,07 (-0,08; 0,21); p = 0,3497
Wyniki metaanaliz				
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	0,99 (0,90; 1,09); p = 0,82	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,82

DEN versus ZOL. Ciężkie AEs raportowano u około połowy wszystkich pacjentów leczonych denosumabem lub kwasem zoledronowym. W pojedynczych badaniach ani w przeprowadzonej metaanalizie danych nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia SAEs w wyniku leczenia denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, RR = 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09); p = 0,82.

Wyniki metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Ryzyko wystąpienia SAEs; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.3 Hipokalcemia⁴

Informacje o ryzyku wystąpienia hipokalcemii odnaleziono tylko w badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym, *Raje 2018* i *Raje 2016*.

Tabela 52. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*.

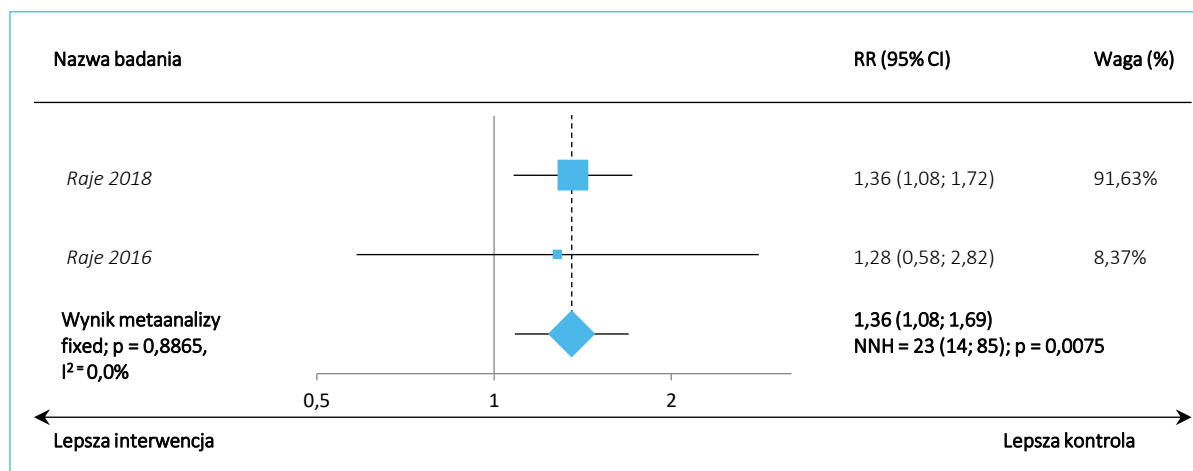
Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	144/850 (17%)	106/852 (12%)	1,36 (1,08; 1,72); p = 0,0091; NNH = 23 (13; 88)	0,04 (0,01; 0,08); p = 0,0086
<i>Raje 2016</i>	12/87 (14%)	10/93 (11%)	1,28 (0,58; 2,82); p = 0,5350	0,03 (-0,07; 0,13); p = 0,5347
Wyniki metaanaliz				
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	1,36 (1,08; 1,69); p = 0,0075; NNH = 23 (14; 85)	0,04 (0,01; 0,08); p = 0,0071

DEN versus ZOL. W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu: RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69); p = 0,0075, NNH = 23 (95% CI: 14; 85).

⁴ Należy zaznaczyć, że hipokalcemia jest jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL, w którym (oraz w programie lekowym) w celu zapobieżenia jej wystąpienia zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i wit. D (*ChPL Xgeva 2021*).

Wyniki metaanalizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.4 Martwica kości szczęki (ONJ)

Informacje dotyczące częstości występowania martwicy kości szczęki (ONJ) odnaleziono w obydwu badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym (*Raje 2018* i *Raje 2016*) i jednym badaniem porównującym kwas zoledronowy z BSC (*Avilés 2013*). Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 53. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2013*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	35/850 (4%)	24/852 (3%)	1,46 (0,88; 2,44); p = 0,1451	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,1423
<i>Raje 2016</i>	4/87 (5%)	2/93 (2%)	2,14 (0,40; 11,38); p = 0,3731; p = 0,43	0,02 (-0,03; 0,08); p = 0,3652
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2013</i>	0/157 (0%)	0/151 (0%)	-	-
Wyniki metaanaliz				
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	1,51 (0,93; 2,46); p = 0,0965	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,0941

DEN versus ZOL. W obrębie badań porównujących denosumab z kwasem zoledronowym martwicę kości szczęki raportowano u kilku procent pacjentów leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia ONJ, co potwierdziła również metaanaliza danych z badań, RR = 1,51 (95% CI: 0,93; 2,46); p = 0,0965. Zgodnie

Xgeva® (denosumab)

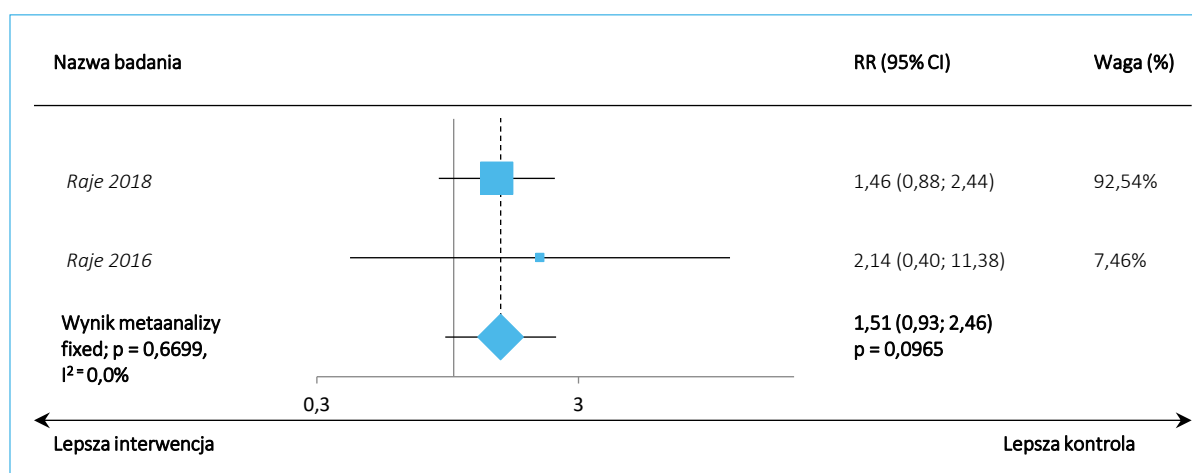
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

ze wskazaniami ankietowanych ekspertów, jest to działanie niepożądane wspólne dla DEN i bisfosfoniaków.

DEN versus BSC. W badaniu *Avilés 2013* (ZOL vs BSC) nie stwierdzono przypadku martwicy kości szczęki u żadnego pacjenta, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

Wyniki metaanalizy DEN versus ZOL podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.5 Ostra białaczka

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono ostrą białaczkę szpikową odnaleziono w badaniu *Raje 2018* (DEN vs ZOL) i *Avilés 2013* (ZOL vs BSC). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 54. Ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Avilés 2013*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	0/850 (0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	-0,001 (-0,004; 0,002); p = 0,4789
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2013</i>	0/157 (0%)	0/151 (0%)	-	-

DEN versus ZOL. W badaniu *Raje 2018* odnotowano ostrą białaczkę szpikową u jednego pacjenta leczonego kwasem zoledronowym. Ryzyko wystąpienia takiego nowotworu dla porównania DEN vs ZOL nie różniło się istotnie statystycznie, RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018.

DEN versus BSC. W badaniu *Avilés 2013* podano, że u badanych pacjentów nie stwierdzono żadnych przypadków ostrej białaczki szpikowej, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

6.6.6 Zgony

Dane dotyczące częstości zgonów odnaleziono w obydwu badaniach porównujących denosumab z kwasem zoledronowym (*Raje 2018* i *Raje 2016*) oraz w jednym badaniu porównującym ZOL z BSC (*Avilés 2007*). W badaniu *Avilés 2013* brak takich danych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Raje 2016*, *Avilés 2007*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i> [†]	121/850 (14%*)	129/852 (15%*)	0,94 (0,75; 1,18); p = 0,5978	0,00 (-0,03; 0,04); p = 0,7848
<i>Raje 2016</i> [^]	19/87 (22%)	8/93 (9%)	2,54 (1,17; 5,50); p = 0,0181	0,05 (-0,08; 0,19); p = 0,4519
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2007</i>	26/48 (54%)	10/46 (22%)	2,49 (1,36; 4,57); p = 0,0032; NNH = 4 (2; 8)	0,32 (0,14; 0,51); p = 0,0006
Wyniki metaanaliz				
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	1,44 (0,55; 3,77); NS	0,05 (-0,08; 0,19); NS
BSC vs ZOL	-	-	2,49 (1,36; 4,57); IS; NNH = 4 (2; 8)	0,32(0,14; 0,51): IS
DEN vs BSC (porównanie pośrednie)	-	-	0,58 (0,18; 1,80); NS	-0,27 (-0,50;-0,04); NS

[†] z przepływu;

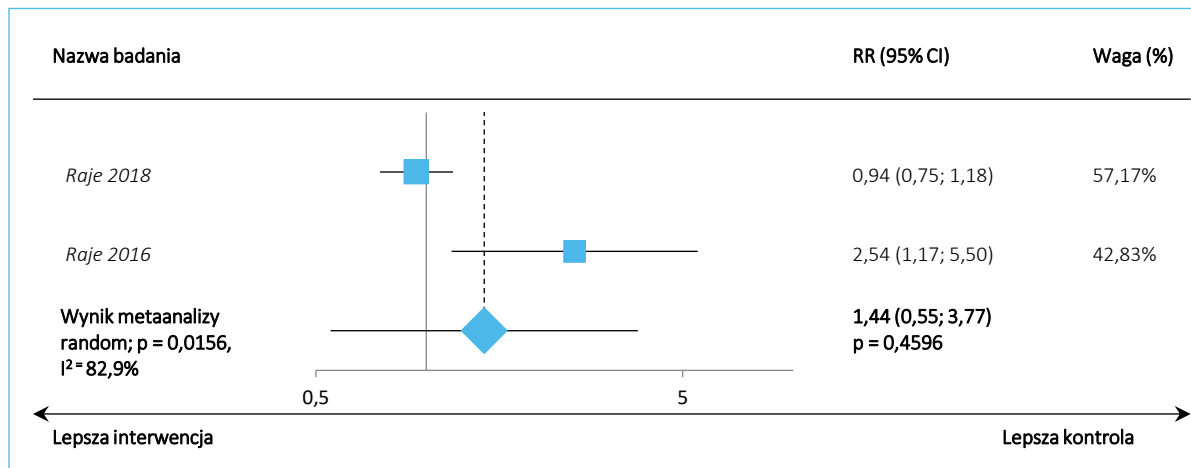
[^] Zgony w podgrupie chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 30 do < 40 ml/min.: 7/9 w grupie DEN i 1/2 w grupie ZOL; Zgony w podgrupie chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 40 do ≤ 60 ml/min.: 0/2 w grupie DEN i 2/23 w grupie ZOL; Zgony w podgrupie chorych z prawidłowym klirensiem kreatyniny (> 60 ml/min.): 16/76 w grupie DEN i 9/64 w grupie ZOL.

DEN versus ZOL. Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu w trakcie leczenia denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, zarówno w pojedynczych badaniach jak i przeprowadzonej metaanalizie: RR = 1,44 (95% CI: 0,55; 3,77).

DEN versus BSC. Ryzyko wystąpienia zgonu było istotnie statystycznie większe u chorych otrzymujących BSC w porównaniu do ZOL: RR = 2,49 (95% CI: 1,36; 4,57), p = 0,0032, NNH = 4 (95% CI: 2; 8).

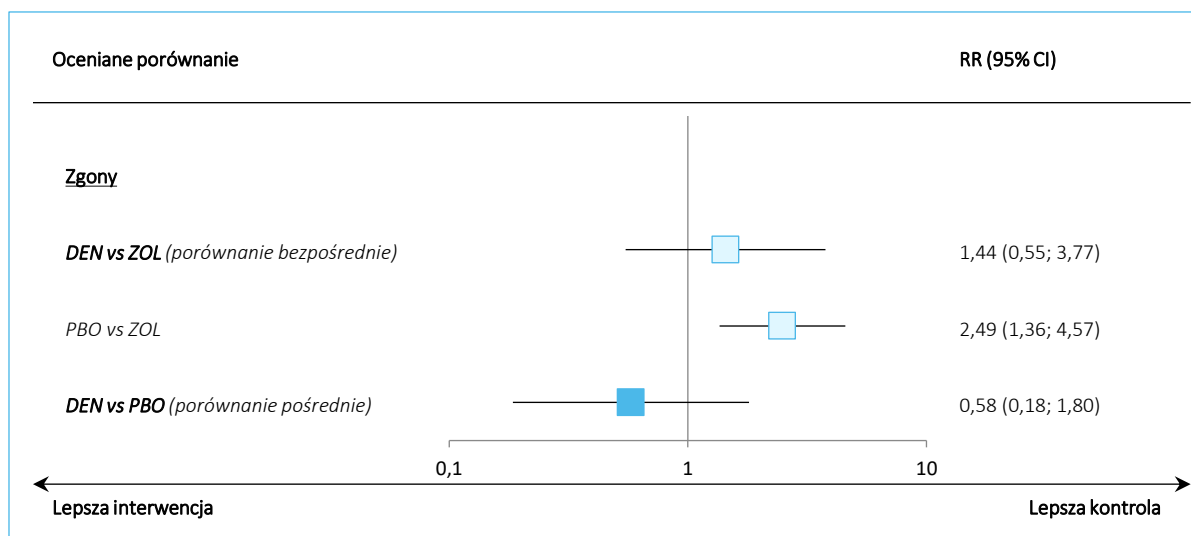
Porównanie pośrednie denosumabu z BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu, RR = 0,58 (95% CI: 0,18; 1,80).

Wykres 28. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 29. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.7 Zgony związane z leczeniem

Dane dotyczące zgonów związanych z leczeniem odnaleziono w badaniach *Raje 2018* (DEN vs ZOL) i *Avilés 2007* i *Avilés 2013* (ZOL vs BSC). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Tabela 56. Ryzyko wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Avilés 2007*, *Avilés 2013*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	0/850 (0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2007</i>	0/48 (0%)	0/46 (0%)	-	-
<i>Avilés 2013</i>	0/157 (0%)	0/151 (0%)	-	-

DEN versus ZOL. W badaniu *Raje 2018* stwierdzono tylko jeden zgon uznany za związany z leczeniem w grupie otrzymującej kwas zoledronowy, w grupie leczonej denosumabem żaden zgon nie był związany z leczeniem. Oszacowane ryzyko wystąpienia zgonów związanych z leczeniem nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy denosumabem z kwasem zoledronowym, RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018.

DEN versus BSC. W badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* (ZOL vs BSC) podano, że nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

6.6.8 Hiperglikemia

Dane dotyczące hiperglikemii zawierały dwa badania, jedno porównujące denosumab z kwasem zoledronowym (*Raje 2018*) i drugie porównujące kwas zoledronowy z BSC (*Avilés 2013*, w którym zaznaczono, że była to przejściowa hiperglikemia, kontrolowaną dietą i insuliną u prawie połowy pacjentów). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania *Raje 2018*, *Avilés 2013*.

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Porównanie DEN vs ZOL				
<i>Raje 2018</i>	12/850 (1,4%)	10/852 (1,2%)	1,20 (0,52; 2,77); p = 0,6642	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6638
Porównanie BSC vs ZOL				
<i>Avilés 2013</i> [^]	17/157	20/151	0,82 (0,45; 1,50); p = 0,5151	-0,02 (-0,10; 0,05); p = 0,5147
Wyniki porównań				
DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie)	-	-	1,20 (0,52; 2,77); NS	0,00 (-0,01; 0,01); NS

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
BSC vs ZOL	-	-	0,82 (0,45; 1,50); NS	-0,02 (-0,10; 0,05); NS
DEN vs BSC (porównanie pośrednie)	-	-	1,47 (0,52; 4,13); NS	0,03 (-0,05; 0,10); NS

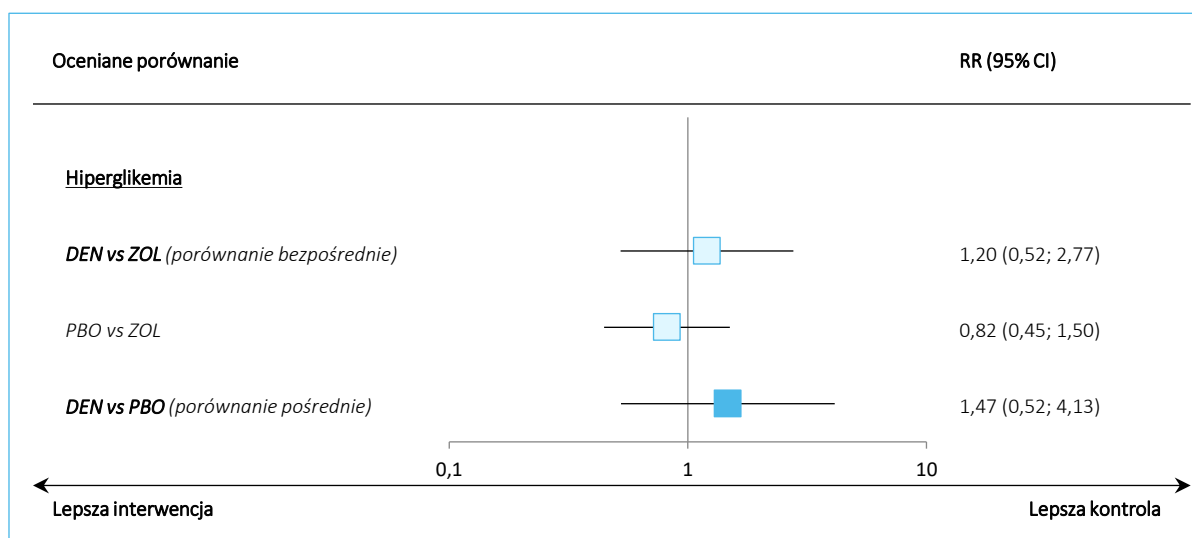
[^] przejściowa hiperglikemia: 20 vs 17, kontrolowana dieta i insuliną u 16 pacjentów

DEN versus ZOL. W porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii po stronie denosumabu: RR = 1,20 (95% CI: 0,52; 2,77); p = 0,6642.

DEN versus BSC. Porównanie BSC z kwasem zoledronowym wskazywało na brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia tego AE: RR = 0,82 (95% CI: 0,45; 1,50); p = 0,5151. W porównaniu pośrednim denosumabu z BSC nie odnotowano istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii po zastosowaniu denosumabu: RR = 1,47 (95% CI: 0,52; 4,13).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 30. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.



6.6.9 Ocena bezpieczeństwa DEN vs ZOL na podstawie wyników badania *Raje 2018*

W badaniu *Raje 2018* ocena bezpieczeństwa wykonana była u pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Dane dotyczące wszystkie zdarzeń niepożądanych

odnotowanych w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych o nasileniu przynajmniej 3 stopnia zamieszczono w załączniku.

6.6.9.1 Kluczowe zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

W badaniu *Raje 2018* przedstawiono dane dla kluczowych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie badania.

Tabela 58. Kluczowe TEAEs; DEN vs ZOL; badanie *Raje 2018*.

Kluczowe TEAEs	DEN n/N (%)	ZOL n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
TEAEs	816/850 (96,0%)	825/852 (96,8%)	0,99 (0,97; 1,01); p = 0,3567	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3564
AEs stopnia 1-2	796/850 (93,6%)	798/852 (93,7%)	1,00 (0,98; 1,02); p = 0,9899	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9899
AEs stopnia ≥3	562/850 (66,1%)	575/852 (67,5%)	0,98 (0,92; 1,05); p = 0,5483	-0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5482
SAEs	391/850 (46,0%)	403/852 (47,3%)	0,97 (0,88; 1,08); p = 0,5908	-0,01 (-0,06; 0,03); p = 0,5907
AEs prowadzące do zgonu	89/850 (10,5%)	93/852 (10,9%)	0,96 (0,73; 1,26); p = 0,7665	0,00 (-0,03; 0,02); p = 0,7665
AEs prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem	110/850 (12,9%)	98/852 (11,5%)	1,13 (0,87; 1,45); p = 0,3652	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,3648
AEs prowadzące do przerwania badania	17/850 (2,0%)	9/852 (1,1%)	1,89 (0,85; 4,22); p = 0,1189	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1124
TRAEs	217/850 (25,5%)	222/852 (26,1%)	0,98 (0,83; 1,15); p = 0,8038	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,8038
▪ TRAEs stopnia ≥3	44/850 (5,2%)	49/852 (5,8%)	0,90 (0,61; 1,34); p = 0,6022	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,6019
▪ TRAEs ciężkie (<i>serious</i>)	27/850 (3,2%)	28/852 (3,3%)	0,97 (0,57; 1,63); p = 0,8980	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,8980
▪ TRAEs prowadzące do zgonu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
▪ TRAEs prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem	36/850 (4,2%)	36/852 (4,2%)	1,00 (0,64; 1,58); p = 0,9919	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9919
▪ TRAEs prowadzące do przerwania badania	5/850 (0,6%)	1/852 (0,1%)	5,01 (0,59; 42,81); p = 0,1408	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1013
AEs związane z nefrotoksycznością	85/850 (10,0%)	146/852 (17,1%)	0,58 (0,45; 0,75); p < 0,0001; NNT = 15 (10; 26)	-0,07 (-0,10; -0,04); p < 0,0001
▪ Kreatynina >2 mg/dl	31/824 (3,8%)	54/823 (6,6%)	0,57 (0,37; 0,88); p = 0,0114; NNT = 36 (21; 151)	-0,03 (-0,05; -0,01); p = 0,0101

Kluczowe TEAEs	DEN n/N (%)	ZOL n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
▪ Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej	28/841 (3,3%)	55/840 (6,5%)	0,51 (0,33; 0,79); p = 0,0029; NNT = 32 (19; 87)	-0,03 (-0,05; -0,01); p = 0,0023
▪ AEs związane z nefrotoksycznością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤60 ml / min)	30/233 (12,9%)	58/220 (26,4%)	0,49 (0,33; 0,73); p = 0,0005; NNT = 8 (5; 17)	-0,13 (-0,21; -0,06); p = 0,0003
▪ Kreatynina > 2 mg / dl	20/216 (9,3%)	32/203 (15,8%)	0,59 (0,35; 0,99); p = 0,0469; NNT = 16 (8; 575)	-0,07 (-0,13; 0,00); p = 0,0440
▪ Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej	6/233 (2,6%)	16/220 (7,3%)	0,35 (0,14; 0,89); p = 0,0270; NNT = 22 (12; 142)	-0,05 (-0,09; -0,01); p = 0,0210
AEs potencjalnie związane z reakcją ostrej fazy	46/850 (5,4%)	74/852 (8,7%)	0,62 (0,44; 0,89); p = 0,0091; NNT = 31 (18; 119)	-0,03 (-0,06; -0,01); p = 0,0082
Hipokalcemia [^]	144/850 (16,9%)	106/852 (12,4%)	1,36 (1,08; 1,72); p = 0,0091; NNH = 23 (13; 88)	0,04 (0,01; 0,08); p = 0,0086
▪ stopnia 3	28/850 (3,3%)	20/852 (2,3%)	1,40 (0,80; 2,47); p = 0,2406	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2381
▪ stopnia 4	6/850 (0,7%)	2/852 (0,2%)	3,01 (0,61; 14,86); p = 0,1768	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1553
Hipokalcemia ciężka	8/850 (0,9%)	2/852 (0,2%)	4,01 (0,85; 18,83); p = 0,0784	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0565
Martwica kości szczęki	35/850 (4,1%)	24/852 (2,8%)	1,46 (0,88; 2,44); p = 0,1451	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,1423
▪ stopnia 1-2	24/850 (2,8%)	16/852 (1,9%)	1,50 (0,80; 2,81); p = 0,2012	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1978
▪ stopnia 3	11/850 (1,3%)	8/852 (0,9%)	1,38 (0,56; 3,41); p = 0,4876	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4857

[^] należy zaznaczyć, że hipokalcemia jest jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL, w którym (oraz w programie lekowym) w celu zapobieżenia jej wystąpienia zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i wit. D (ChPL Xgeva 2021).

Spośród 1702 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku 850 znalazło się w grupie denosumabu, a 852 w grupie kwasu zoledronowego. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, 96% i 96,8% odpowiednio w grupach DEN i ZOL, w tym TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia wystąpiły odpowiednio u 66% i 47% chorych. Ciężkie AEs (SAEs) w grupach DEN vs ZOL odnotowano odpowiednio u 46% vs 47% pacjentów. Najczęstszym ciężkim AE (SAE) w obu grupach było zapalenie płuc, odnotowane u 8% w jednej i drugiej grupie. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia odnotowano u 13% i 12% chorych odpowiednio w grupie DEN i ZOL, a TEAEs prowadzące do zakończenia badania – odpowiednio u 2% i 1%. AEs prowadzące do zgonu stwierdzono u 10% chorych w grupie DEN i 11% w grupie ZOL. Zgony przypisywano na ogół wyjściowym stanom

współistniejącym u pacjenta. Dodatkowe 67 zgonów wystąpiło podczas długoterminowego okresu obserwacji bezpieczeństwa (32 zgony w grupie denosumabu w porównaniu z 35 w grupie kwasu zoledronowego), a jeden pacjent ze śmiertelnym AEs w badaniu nie został uwzględniony w zestawie analizy bezpieczeństwa. U jednego pacjenta z grupy kwasu zoledronowego doszło do nagłego zgonu sercowego, który badacz uznał za związany z badanym lekiem; żadne inne zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem. Wstrzymanie dożylnego podania leku z powodu określonych w protokole wartości laboratoryjnych wystąpiło u 42 (5%) pacjentów w grupie denosumabu i 88 (10%) w grupie kwasu zoledronowego. TEAEs uznane za związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs) wystąpiły u 26% pacjentów w obydwu grupach, w tym TRAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia stwierdzono odpowiednio u 5% vs 6% pacjentów, a SAEs u 3% w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia TEAEs, w tym AEs o nasileniu 1-2 stopnia i AEs \geq 3 stopnia, a także SAEs i TRAEs, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do przerwania leczenia badanym lekiem i AEs prowadzących do przerwania badania. Dla żadnego z powyższych AEs nie wykazano IS równicy pomiędzy DEN a ZOL.

Jako kluczowe zdarzenia niepożądane rozpatrywano TEAEs związane z nefrotoksycznością i stężeniem kreatyniny. **AEs związane z toksycznością nerkową** odnotowano u 10% pacjentów w grupie denosumabu w porównaniu z 17% w grupie otrzymującej kwas zoledronowy. Ryzyko wystąpienia **AEs związanych z nefrotoksycznością** było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego: **RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75); p < 0,0001; NNT = 15 (95% CI: 10; 26)**. Nefrotoksyczność jest znanym działaniem niepożądanym kwasu zoledronowego, w przypadku denosumabu nie obserwuje się takich AEs. Ta różnica ma szczególne znaczenie, ponieważ uszkodzenie nerek związane ze szpiczakiem jest częste i występuje stopniowo podczas progresji choroby, ze znanym związkiem między zwiększoną dysjunkcją czynności nerek a zmniejszonymi możliwościami leczenia, pogorszoną jakością życia i przeżyciem. W grupie denosumabu wystąpiło mniej AEs związanych z nerkami, w porównaniu do chorych leczonych kwasem zoledronowym, w tym zdarzeń związanych ze zwiększonym stężeniem kreatyniny >2 mg/dl i podwojoną ilością kreatyniny w stosunku do początku badania. Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycznością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie denosumabu w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego:

- **Kreatynina >2 mg/dl: 3,8% vs 6,6%; RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88); p = 0,0114; NNT = 36 (95% CI: 21; 151),**
- **Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 3,3% vs 6,5%; RR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,79); p = 0,0029; NNT = 32 (95% CI: 19; 87),**

- AEs związane z nefrotoksycznością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (95% CI: klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min): 12,9% vs 26,4%; RR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73); p = 0,0005; NNT = 8 (95% CI: 5; 17),
- Kreatynina > 2 mg/dl: 9,3% vs 15,8%; RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99); p = 0,0469; NNT = 16 (95% CI: 8; 575),
- Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 2,6% vs 7,3%; RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,89); p = 0,0270; NNT = 22 (95% CI: 12; 142).

Hipokalcemię zgłoszono u 17% pacjentów w grupie denosumabu i 12% pacjentów w grupie kwasu zoledronowego, w tym odpowiednio 3% vs 2% o nasileniu 3 stopnia i 1% vs <1% o nasileniu 4 stopnia. Ogółem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było o 36% większe w grupie DEN w porównaniu do ZOL i był to wynik istotny statystycznie: RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72); p = 0,0091; NNH = 23 (95% CI: 13; 88). Nie stwierdzono zgonów z powodu hipokalcemii, natomiast ciężkie zdarzenia hipokalcemii wystąpiły u ośmiu (1%) pacjentów w grupie denosumabu i dwóch (<1%) w grupie kwasu zoledronowego. Hipokalcemia, na co zwrócono uwagę już we wcześniejszych częściach raportu, jest jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL, w którym (oraz w programie lekowym) w celu zapobieżenia jej wystąpienia zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i wit. D (*ChPL Xgeva 2021*).

Martwica kości szczęki wystąpiła u 4,1% chorych z grupy denosumabu i 2,8% pacjentów z grupy kwasu zoledronowego (p = 0,147), w tym odpowiednio 2,8% vs 1,9% o nasileniu 1-2 stopnia i 1,3% vs 0,9% o nasileniu 3 stopnia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia tego AEs pomiędzy grupami. Mediana czasu do wystąpienia martwicy kości szczęki wynosiła 17,3 miesiący (IQR: 7,8-20,9) dla denosumabu i 13,6 miesiący (IQR: 8,1-20,3) dla kwasu zoledronowego. Martwica kości szczęki ustąpiła u 12 (35%) pacjentów w grupie denosumabu i sześciu (25%) w grupie otrzymującej kwas zoledronowy i trwała u dziesięciu (29%) i ośmiu (33%) z nich. Większość pacjentów z martwicą kości szczęki miała znane czynniki ryzyka, takie jak inwazyjne zabiegi stomatologiczne (19 [54%] z 35 pacjentów w grupie denosumabu i 13 [54%] z 24 pacjentów w grupie kwasu zoledronowego) oraz standardowe stosowanie kortykosteroidów.

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z reakcjami ostrej fazy, które są kolejnymi dobrze znanymi reakcjami związanymi ze stosowaniem kwasu zoledronowego, które mogą wpływać na tolerancję leczenia i obciążenie pacjenta; wystąpiły u 5% pacjentów otrzymujących denosumab i 9% otrzymujących kwas zoledronowy; najczęstszymi były gorączka (1% vs 4%) i bóle stawów (<1% vs 1%). Ryzyko wystąpienia

takich AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN w porównaniu do ZOL, **RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89); p = 0,0091; NNT = 31 (95% CI: 18; 119).**

Spośród 838 przebadanych pacjentów, jeden pacjent miał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko denosumabowi na początku leczenia, a jeden miał dodatni wynik w zakresie rozwoju przeciwciał przeciwko denosumabowi podczas leczenia; obie próbki dały wynik ujemny na aktywność neutralizującą.

6.6.9.2 TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia w badaniu *Raje 2018* wystąpiły u 12,9% pacjentów leczonych denosumabem i 11,5% chorych z grupy kwasu zoledronowego. TEAEs będącymi najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia (DEN vs ZOL) były zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej (2,9% vs 2,9%), w tym martwica kości szczęki (2,5% vs 1,6%). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania doprowadziły do zakończenia leczenia odpowiednio u 1,5% vs 1,3% chorych, natomiast nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) były przyczyną zakończenia leczenia odpowiednio u 1,6% vs 0,8% z grupy denosumabu vs kwasu zoledronowego. Pozostałe kategorie TEAEs i poszczególne TEAEs były przyczyną zakończenia leczenia u mniej niż 1% pacjentów w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku zakończenia leczenia spowodowanym TEAEs ogółem ani poszczególnymi TEAEs.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wszystkich TEAEs stanowiących przyczynę zakończenia leczenia w badaniu *Raje 2018*.

Tabela 59. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; DEN vs ZOL; badanie *Raje 2018*.

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
TEAEs prowadzące do zakończenia stos. leczenia	110/850 (12,9%)	98/852 (11,5%)	1,13 (0,87; 1,45); p = 0,3652	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,3648
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej	25/850 (2,9%)	25/852 (2,9%)	1,00 (0,58; 1,73); p = 0,9933	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9933
Martwica kości szczęki	21/850 (2,5%)	14/852 (1,6%)	1,50 (0,77; 2,94); p = 0,2326	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2290
Ból szczęki	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Odstłonięta kość w szczęce	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Utrata kości	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Mialgia	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Osteonekroza	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ból stawów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperkreatynemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Oslabienie mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból mięśniowo-szkieletowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Osteoskleroz	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	14/850 (1,6%)	7/852 (0,8%)	2,00 (0,81; 4,94); p = 0,1309	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1228
Szpiczak komórek plazmatycznych	8/850 (0,9%)	4/852 (0,5%)	2,00 (0,61; 6,63); p = 0,2546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2449
Gruzołakorak trzustki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak okrężnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złośliwy nowotwór płucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Guz neuroendokryny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Chłoniak niezaiarnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruzołakorak odbytnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostra białaczka szpikowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwór złośliwy miednicy nerkowej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Paraproteinemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13/850 (1,5%)	11/852 (1,3%)	1,18 (0,53; 2,63); p = 0,6771	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6767
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3/850 (0,4%)	3/852 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,95); p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9977
Nagła śmierć	1/850 (0,1%)	4/852 (0,5%)	0,25 (0,03; 2,24); p = 0,2153	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1794
Postęp choroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Astenia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zgon	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmęczenie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia chodu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniony obrzęk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obrzęk obwodowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obniżenie stanu sprawności	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nagła śmierć sercowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gorączka	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zespół dysfunkcji wielonarządowej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia serca	10/850 (1,2%)	6/852 (0,7%)	1,67 (0,61; 4,58); p = 0,3182	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3128
Zawał serca	4/850 (0,5%)	0/852 (0,0%)	9,02 (0,49; 167,30); p = 0,1399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,0725
Zatrzymanie akcji serca	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Choroba wieńcowa	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Przewlekła niewydolność serca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zastoinowa niewydolność serca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ostra niewydolność serca	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6/850 (0,7%)	3/852 (0,4%)	2,00 (0,50; 7,99); p = 0,3242	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3144
Ból zęba	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból w nadbrzuszu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Parestezje w jamie ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zapalenie przyzębia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelita cienkiego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Próchnica zębów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przetoka śliniankowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie jamy ustnej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Badania diagnostyczne (<i>investigations</i>)	5/850 (0,6%)	13/852 (1,5%)	0,39 (0,14; 1,08); p = 0,0689	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0583
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	2/850 (0,2%)	7/852 (0,8%)	0,29 (0,06; 1,37); p = 0,1182	-0,01 (-0,01; 0,00); p = 0,0949
Zwiększone stężenie kreatyny we krwi	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Zwiększona ilość immunoglobuliny M	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszenie masy ciała	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwiększona ilość immunoglobuliny G we krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona aktywność gamma-gluta- mylotransferazy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona ilość łańcuchów lekkich	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5/850 (0,6%)	6/852 (0,7%)	0,84 (0,26; 2,73); p = 0,7656	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7652
Zatorowość płucna	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Niewydolność oddechowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Wysięk opłucnowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zakrzepica tętnicy płucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dysfonia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Śródmiąższowa choroba płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niekardiogeny obrzęk płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5/850 (0,6%)	5/852 (0,6%)	1,00 (0,29; 3,45); p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9970

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Hipokalcemia	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Brak prawidłowego rozwoju	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Odwodnienie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperkalcemia	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Wyniszczenie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hipokaliemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu nerwowego	5/850 (0,6%)	5/852 (0,6%)	1,00 (0,29; 3,45); p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9970
Udar mózgowo-naczyniowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Demencja typu Alzheimer	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Encefalopatia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Paraplegia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok podpajęczynówkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok mózgowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból głowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Parapareza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Radikulopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ucisk rdzenia kręgowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Ostre uszkodzenie nerek	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Przewlekła choroba nerek	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Zaburzenia czynności nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niewydolność nerek	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zaburzenia naczyniowe	3/850 (0,4%)	3/852 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,95); p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9977
Niedociśnienie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wstrząs hipowolemiczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Choroba zarostowa tętnic obwodowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Tętniak aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pęknięcie tętniaka aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rozwarstwienie aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Urazy, zatrucia i komplikacje procedur	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Stłuczenie mózgu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwak podtwardówkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zranienie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kręgosłupa lędźwiowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia psychiczne	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Agresja	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenie psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Samobójstwo	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Wysypka rumieniowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniona wysypka	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Terapia rehabilitacyjna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wrywanie zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Badanie	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostra niewydolność wątroby	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Niewydolność szpiku kostnego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Małopłytkowość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu immunologicznego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nadwrażliwość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

6.6.9.3 Najczęstsze TEAEs

Najczęstszymi TEAEs w badaniu *Raje 2018* były (DEN vs ZOL): biegunka (36,0% vs 34,9%), nudności (33,2% vs 32,0%), zaparcia (24,1% vs 24,2%), zmęczenie (22,7% vs 25,6%), gorączka (21,2% vs 24,8%), neutropenia (24,9% vs 22,9%). Zdarzenia te wystąpiły z podobną częstością w obu grupach.

Z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie denosumabu, w porównaniu do kwasu zoledronowego, wystąpił

- zmniejszony apetyt: 58,8% vs 73,2%; RR = 0,80 (95% CI: 0,70; 0,92); p = 0,0014; NNT = 7 (95% CI: 5; 18).

Natomiast statystycznie znamienne częściej w grupie denosumabu, w porównaniu do kwasu zoledronowego, raportowano:

- trombocytopenia: 24,5% vs 19,8%; RR = 1,23 (95% CI: 1,03; 1,48); p = 0,0218; NNH = 22 (95% CI: 12; 144),
- hipokalcemia: 19,3% vs 13,6%; RR = 1,42 (95% CI: 1,14; 1,77); p = 0,0020; NNH = 18 (95% CI: 11; 48),
- zapalenie błony śluzowej: 35,2% vs 25,6%; RR = 1,37 (95% CI: 1,02; 1,85); p = 0,0357; NNH = 11 (95% CI: 6; 123).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu przynajmniej 3 stopnia (DEN vs ZOL), były neutropenia (15% vs 15%), trombocytopenia (14% vs 12%), niedokrwistość (12% vs 10%), gorączka

neutropeniczna (11% vs 10%) i zapalenie płuc (8% vs 8%). Dla żadnego TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Najczęstszym ciężkim TEAEs w obu grupach było zapalenie płuc (8% vs 8%).

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania *Raje 2018* dotyczące najczęstszych AEs odnotowanych w trakcie badania, czyli AEs 1-2 stopnia raportowanych u $\geq 20\%$ pacjentów lub AEs 3-5 stopnia występujących u $\geq 2\%$ pacjentów. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 60. Najczęstsze TEAEs; DEN vs ZOL; badanie *Raje 2018*.

Najczęstsze TEAE	AEs o nasileniu 1-5 stopnia				AEs o nasileniu 1-5 stopnia	
	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)
Biegunka	306/850 (36,0%)	297/852 (34,9%)	1,03 (0,91; 1,17); p = 0,6227	0,01 (-0,03; 0,06); p = 0,6227	34/850 (4,0%)	35/852 (4,1%)
Nudności	282/850 (33,2%)	273/852 (32,0%)	1,04 (0,90; 1,19); p = 0,6178	0,01 (-0,03; 0,06); p = 0,6177	21/850 (2,5%)	24/852 (2,8%)
Zaparcia	205/850 (24,1%)	206/852 (24,2%)	1,00 (0,84; 1,18); p = 0,9766	0,00 (-0,04; 0,04); p = 0,9766	9/850 (1,1%)	6/852 (0,7%)
Zmęczenie	193/850 (22,7%)	218/852 (25,6%)	0,89 (0,75; 1,05); p = 0,1655	-0,03 (-0,07; 0,01); p = 0,1647	14/850 (1,6%)	22/852 (2,6%)
Gorączka	180/850 (21,2%)	211/852 (24,8%)	0,86 (0,72; 1,02); p = 0,0790	-0,04 (-0,08; 0,00); p = 0,0781	19/850 (2,2%)	16/852 (1,9%)
Neutropenia	212/850 (24,9%)	195/852 (22,9%)	1,09 (0,92; 1,29); p = 0,3209	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3205	126/850 (10,1%)	125/852 (14,7%)
Trombocytopenia (małopłytkowość)	208/850 (24,5%)	169/852 (19,8%)	1,23 (1,03; 1,48); p = 0,0218; NNH = 22 (12; 144)	0,05 (0,01; 0,09); p = 0,0211	120/850 (10,4%)	103/852 (12,1%)
Niedokrwistość	242/850 (28,5%)	225/852 (26,4%)	1,08 (0,92; 1,26); p = 0,3407	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3403	100/850 (16,7%)	85/852 (10,0%)
Gorączka neutrope- niczna	102/850 (12,0%)	98/852 (11,5%)	1,04 (0,80; 1,35); p = 0,7499	0,00 (-0,03; 0,04); p = 0,7499	96/850 (0,7%)	87/852 (10,2%)
Leukopenia	57/850 (6,7%)	44/852 (5,2%)	1,30 (0,89; 1,90); p = 0,1798	0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,1782	29/850 (3,3%)	20/852 (2,4%)
Zapalenie płuc	104/850 (12,2%)	112/852 (13,1%)	0,93 (0,73; 1,19); p = 0,5728	-0,01 (-0,04; 0,02); p = 0,5727	65/850 (4,6%)	70/852 (8,2%)
Posocznica	23/850 (2,7%)	25/852 (2,9%)	0,92 (0,53; 1,61); p = 0,7760	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7760	22/850 (0,1%)	21/852 (2,5%)
Hipokaliemia	136/850 (16,0%)	144/852 (16,9%)	0,95 (0,76; 1,17); p = 0,6161	-0,01 (-0,04; 0,03); p = 0,6160	40/850 (11,3%)	38/852 (4,5%)
Hipofosfatemia	71/850 (8,4%)	62/852 (7,3%)	1,15 (0,83; 1,59); p = 0,4087	0,01 (-0,01; 0,04); p = 0,4082	34/850 (4,4%)	28/852 (3,3%)
Hipokalcemia	159/824 (19,3%)	112/823 (13,6%)	1,42 (1,14; 1,77); p = 0,0020; NNH = 18 (11; 48)	0,06 (0,02; 0,09); p = 0,0018	34/850 (14,7%)	22/852 (2,6%)
Odwodnienie	34/841 (4,0%)	31/840 (3,7%)	1,10 (0,68; 1,77); p = 0,7080	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,7079	17/850 (2,0%)	10/852 (1,2%)
Zmniejszony apetyt	137/233 (58,8%)	161/220 (73,2%)	0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0014; NNT = 7 (5; 18)	-0,14 (-0,23; - 0,06); p = 0,0011	14/850 (14,5%)	17/852 (2,0%)
Zapalenie błony ślu- zowej	76/216 (35,2%)	52/203 (25,6%)	1,37 (1,02; 1,85); p = 0,0357; NNH = 11 (6; 123)	0,10 (0,01; 0,18); p = 0,0321	21/850 (6,5%)	15/852 (1,8%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	60/233 (25,8%)	69/220 (31,4%)	0,82 (0,61; 1,10); p = 0,1869	-0,06 (-0,14; 0,03); p = 0,1858	34/850 (3,1%)	40/852 (4,7%)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Najczęstsze TEAE	AEs o nasileniu 1-5 stopnia				AEs o nasileniu	
	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)
Ból pleców	195/850 (22,9%)	178/852 (20,9%)	1,10 (0,92; 1,31); p = 0,3072	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3067	27/850 (19,8%)	25/852 (2,9%)
Omdlenie	17/850 (2,0%)	23/852 (2,7%)	0,74 (0,40; 1,38); p = 0,3428	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,3406	10/850 (0,8%)	19/852 (2,2%)
Szczyzak komórek plazmatycznych	26/850 (3,1%)	26/852 (3,1%)	1,00 (0,59; 1,71); p = 0,9931	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9931	23/850 (0,4%)	25/852 (2,9%)
Ostre uszkodzenie nerek	31/850 (3,6%)	39/852 (4,6%)	0,80 (0,50; 1,26); p = 0,3350	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3336	20/850 (1,3%)	22/852 (2,6%)

7 Dodatkowa ocena skuteczności – przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs BSC – badania bez randomizacji

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania bez randomizacji, w których przedstawiono porównanie DEN z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kości (BMAs, z ang. *bone-modifying agents*): *Bongiovanni 2021*, *Imai 2017* i *Udagawa 2017*. W pierwszym z nich oceniano chorych z rakiem piersi, w drugim analizie przeprowadzono u pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami, natomiast w trzecim w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. We wszystkich próbach u pacjentów występowały przerzuty do kości.

Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były retrospektywnymi próbami kohortowymi z grupą kontrolną. W obu próbach wyróżniono grupy chorych, którzy otrzymywali denosumab lub kwas zoledronowy oraz grupy bez leczenia. Z kolei próba *Bongiovanni 2021* miała charakter prospektywny – w niej też w części analiz wyróżniono grupy DEN, ZOL lub kwasu pamidronowego oraz braku leczenia. Z racji tego, że w populacji chorych z przerzutami do kości z guzów litych w niniejszym raporcie ZOL i kwas pamidronowy nie są komparatorami właściwym dla DEN, grupy zawierające te interwencje nie zostały opisane z włączonych badań.

W badaniu *Imai 2017* analizowano czas od diagnozy przerzutów do kości, potwierdzonej w badaniu obrazowym, do pierwszego wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE), które definiowano jako patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, ból kości wymagający operacji kości lub paliatywnej radioterapii albo hiperkalcemia. Natomiast w próbie *Udagawa 2017* punktami końcowymi były: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, obiektywna odpowiedź guza wg RECIST i skumulowana częstość występowania SRE, który zdefiniowano jako patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego oraz napromienianie lub operacja kości. W obu próbach oceniono również bezpieczeństwo. Z kolei w próbie *Bongiovanni 2021* oceniono czas wolny od choroby, czas wolny od choroby kości, OS, OS od momentu wystąpienia choroby przerzutowej, PFS, PFS związany z progresją zmian kostnych oraz czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE), które definiowano jako patologiczne złamania, hiperkalcemia, ucisk rdzenia kręgowego, zajęcie szpiku kostnego (*bone marrow invasion*),

konieczność wykonania operacji ortopedycznej oraz radioterapia. Z analizowanych badań przedstawiono wyniki, które prezentowały porównanie DEN vs brak leczenia BMAs.

W próbie *Bongiovanni 2021* uwzględniono pacjentów zarejestrowanych między 1 październikiem 2014 r., a 30 czerwca 2018 r., w badaniu *Imai 2017* włączono pacjentów zdiagnozowanych w latach 2008-2015, a w badaniu *Udagawa 2017* leczonych od maja 2010 r. do kwietnia 2014 r. Pierwsza próba w grupie DEN uwzględniała 43 pacjentów, a w grupie braku leczenia 67 chorych, druga próba odpowiednio 50 i 19 pacjentów, a trzecia odpowiednio 52 i 46 pacjentów. Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były jednośrodkowymi próbami japońskimi, natomiast *Bongiovanni 2021* było wielośrodkową próbą włoską – wszystkie oceniono jako badania bardzo dobrej jakości wg skali NOS. W żadnym z nich nie przedstawiono oceny mocy badania. W próbie *Imai 2017* nie podano informacji o sponsorze, a badania *Bongiovanni 2021* i *Udagawa 2017* nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Podsumowanie metodyki opisywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT (rodzaj i typ badania)	Punktacja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (DEN vs brak leczenia)	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Bongiovanni 2021</i>	IIIB, prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	włączano pacjentów zarejestrowanych między 1 październikiem 2014 r., a 30 czerwca 2018 r.	nie	43 vs 67	wielośrodkowe (Włochy)	brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<i>Imai 2017</i>	IIID, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	włączano pacjentów zdiagnozowanych w latach 2008-2015	nie	50 vs 19	1 (Japonia)	bd.
<i>Udagawa 2017</i>	IIID, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	D: **** C: ** E: ***	włączano pacjentów leczonych między majem 2010, a kwietniem 2014	nie	52 vs 46	1 (Japonia)	brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

Ponieważ próby *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były badaniami retrospektywnymi na podstawie rejestrów medycznych w danych ośrodkach, nie podano w nich informacji o przepływie pacjentów. W badaniu *Bongiovanni 2021* wskazano, że w okresie od 1 października 2014 r. do 30 czerwca 2018 r. w bazie *Italian Bone Metastases Data Base* u 309 chorych pierwotną lokalizacją nowotworu były piersi, a 220 z nich było obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy.

W badaniu *Udagawa 2017* mediana okresu obserwacji w grupie DEN wyniosła 26,6 miesiąca, a w grupie bez leczenia BMA 39,0 miesięcy. W próbie *Bongiovanni 2021* podano tylko, że mediana obserwacji dla wszystkich 220 pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 46 miesięcy (zakres: 6-117).

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia, które stosowano przy kwalifikacji osób do analizowanych prób bez randomizacji.

Do próby *Bongiovanni 2021* włączano pacjentów z rakiem piersi i synchronicznym (w ciągu 2 miesięcy) lub metachronicznym rozpoznaniem przerzutów do kości, którzy byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy po zdiagnozowaniu. Pacjenci ci byli zarejestrowani między 1 października 2014 r., a 30 czerwca 2018 r. w *Italian Bone Metastases Data Base*.

W badaniu *Imai 2017* uwzględniono pacjentów, którzy w latach 2008-2015 zdiagnozowano przerzuty do kości pochodzące z nowotworów żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innych rzadkich nowotworów, co zostało potwierdzone radiograficznie, scyntyografią izotopową, tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym. Rozpoznanie nowotworu musiało być potwierdzone histopatologicznie.

Z kolei w próbie *Udagawa 2017* włączono chorych ze zdiagnozowanym, niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) i przerzutami do kości w wieku < 75 lat, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, EGFR-TKI lub kryzotynib jako leczenie ogólnoustrojowe I linii w japońskiej placówce *National Cancer Center Hospital East* w okresie od maja 2010 r. do kwietnia 2014 r. U wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, brzucha i miednicy oraz rezonans magnetyczny/tomografię komputerową mózgu i kości. U wszystkich pacjentów w momencie diagnozy wykonano scyntyografię i 18FDG-PET. W zależności od stosowanego równoległego leczenia przerzutów do kości pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: DEN, ZOL i brak leczenia.

W żadnym z analizowanych badań nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia.

Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Bongiovanni 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z rakiem piersi i synchronicznym (w ciągu 2 miesięcy) lub metachronicznym rozpoznaniem przerzutów do kości, którzy byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy po zdiagnozowaniu, zarejestrowani między 1 października 2014 r., a 30 czerwca 2018 r. w <i>Italian Bone Metastases Data Base</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Imai 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy, u których w latach 2008-2015 zdiagnozowano przerzuty do kości pochodzące z nowotworów żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innych rzadkich nowotworów, co zostało potwierdzone radiogramem, scyntyografią izotopową, tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym Diagnoza nowotworu musiała być potwierdzona histopatologicznie 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano
<i>Udagawa 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy ze zdiagnozowanym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i przerzutami do kości w wieku < 75 lat, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, EGFR-TKI lub kryzotynib jako leczenie ogólnoustrojowe I linii w japońskiej placówce <i>National Cancer Center Hospital East</i> w okresie od maja 2010 r. do kwietnia 2014 r. U wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową klatki piersowej, brzucha i miednicy oraz rezonans magnetyczny/tomografię komputerową mózgu i kości. U wszystkich pacjentów w momencie diagnozy wykonano scyntyografię i 18FDG-PET W zależności od stosowanego równoległego leczenia przerzutów do kości pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: DEN, ZOL i brak leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Imai 2017* w grupie DEN uwzględniono 50 pacjentów, a w grupie brak leczenia modyfikującego metabolizm kości 19 chorych. W próbie *Udagawa 2017* liczebności te wynosiły odpowiednio 52 vs 46. W obu analizowanych próbach badacze nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prezentowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych na początku badań. Ponieważ w badaniu *Bongiovanni 2021* nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk dla grup poszczególnych ocenianych interwencji w części analiz (DEN – 43 chorych, ZOL lub kwasu pamidronowego – 110 pacjentów oraz braku leczenia – 67 chorych), opis populacji ogólnej przedstawiono jedynie skrótowo w formie

opisowej. W analizowanej w tej próbie populacji mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 26-85). W momencie pierwszej diagnozy przerzutów do kości większość pacjentów (92,1%) charakteryzowała się stopniem 0-1 sprawności wg ECOG. Synchroniczne przerzuty do kości stwierdzono u 22,3% uczestników badania, metachroniczne u 77,7% pacjentów, a przerzuty tylko do kości wystąpiły u połowy chorych.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań *Imai 2017* i *Udagawa 2017* prezentuje tabela poniżej.

Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.

Parametr	<i>Imai 2017</i>		<i>Udagawa 2017</i>	
	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	DEN (n = 52)	Brak leczenia BMA (N = 46)
Liczba (%) mężczyzn	35 (70,0%)	16 (84,2%)	33 (63%)	29 (63%)
Miesiąc od momentu wstępnej diagnozy do rozpoczęcia leczenia BMA	0,29	nd.	bd.	bd.
Mediana wieku (zakres) [lata]	bd.	bd.	62 (25-74)	65 (36-74)
Palenie papierosów kiedykolwiek w przeszłości	bd.	bd.	34 (65%)	34 (74%)
Fuzja ALK	bd.	bd.	4 (8%)	1 (2%)
Wcześniejsze SRE	bd.	bd.	23 (44%), w tym u 23 napromieniowania lub operacje kości oraz u 2 patologiczne złamania	10 (22%), w tym u 10 napromieniowań i operacji kości oraz u 3 ucisk rdzenia kręgowego
Mediana liczby dawek denosumabu (zakres)	bd.	bd.	12 (2-42)	-
Mutacja EGFR (Exon 19 Del/L858R)	bd.	bd.	27 (52%)	26 (57%)
Chemioterapia oparta na platynie	bd.	bd.	43 (83%)	34 (74%)
I/II/III linia	bd.	bd.	27/14/2	29/4/1
CDDP/CBDCA	bd.	bd.	19/24	15/19
EGFR-TKI	bd.	bd.	27 (52%)	23 (50%)
I/II/III linia	bd.	bd.	24/2/1	17/6/0
Gefitinib/Erlotinib/Afatynib	bd.	bd.	22/4/1	17/6/0
Kryzotynib	bd.	bd.	4 (8%)	0 (0%)

Parametr	Imai 2017		Udagawa 2017	
	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	DEN (n = 52)	Brak leczenia BMA (N = 46)
I/II linia	bd.	bd.	1/3	-
Stopień sprawności				
0	18 (36,0%)	9 (47,4%)	45 (87)	39 (85)
1	30 (60,0%)	10 (52,6%)		
≥2	2 (4,0%)	0 (0,0%)	bd.	bd.
Pierwotna lokalizacja nowotworu				
Przełyk	16 (32,0%)	6 (31,6%)	bd.	bd.
Żołądek	9 (18,0%)	3 (15,8%)	bd.	bd.
Jelito grube	14 (28,0%)	6 (31,6%)	bd.	bd.
Trzustka i układ żółciowy	3 (6,0%)	1 (5,3%)	bd.	bd.
Mięsak	3 (6,0%)	2 (10,5%)	bd.	bd.
Nowotwór neuroendokrynnny	3 (6,0%)	0 (0%)	bd.	bd.
Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	1 (2,0%)	0 (0%)	bd.	bd.
Czerniak	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.
Odbyt	1 (2,0%)	0 (0%)	bd.	bd.
Nadnercza	0 (0%)	1 (5,3%)	bd.	bd.
Histologia nowotworu				
Rak gruczołowy (adenocarcinoma)	bd.	bd.	47 (90%)	43 (93%)
Niedrobnokomórkowy rak płuc nieokreślony inaczej (NSCLC-NOS)	bd.	bd.	5 (10%)	3 (7%)
Typ przerzutów do kości				
Osteolityczne	29 (58,0%)	12 (63,1%)	bd.	bd.
Osteoblastyczne	17 (34,0%)	4 (2,1%)	bd.	bd.
Mieszane	4 (8,0%)	3 (15,8%)	bd.	bd.
Miejsce przerzutów do kości				
Miednica	18 (36,0%)	5 (26,3%)	bd.	bd.
Kręgosłup	25 (50,0%)	12 (63,2%)	bd.	bd.
Kości udowa	2 (4,0%)	1 (5,3%)	bd.	bd.
Mostek	2 (4,0%)	1 (5,3%)	bd.	bd.
Czaszka	1 (2,0%)	1 (5,3%)	bd.	bd.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Parametr	<i>Imai 2017</i>		<i>Udagawa 2017</i>	
	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	DEN (n = 52)	Brak leczenia BMA (N = 46)
Żebro	13 (26,0%)	4 (21,1%)	bd.	bd.
Narządy trzewne (<i>visceral</i>)	bd.	bd.	38 (73%)	26 (57%)
Liczba przerzutów				
1	36 (72,0%)	14 (73,7%)	13 (25%)*	13 (28%)*
2	10 (20,0%)	4 (21,1%)	39 (75%)^	33 (72%)^
≥3	4 (8,0%)	1 (5,3%)		
Rok rozpoczęcia leczenia BMA				
2009	0 (0%)	nd.	bd.	bd.
2010	0 (0%)	nd.	bd.	bd.
2011	0 (0%)	nd.	bd.	bd.
2012	13 (26,0%)	nd.	bd.	bd.
2013	5 (10,0%)	nd.	bd.	bd.
2014	24 (48,0%)	nd.	bd.	bd.
2015	8 (16,0%)	nd.	bd.	bd.

^ określone jako wiele przerzutów do kości (*multiple bone metastases*).

W obu włączonych próbach mężczyźni stanowili większość analizowanej populacji (63-84,2% w zależności od analizowanej grupy). Informacje na temat wieku chorych podano tylko w próbie *Udagawa 2017* – jego mediana wynosiła w grupie DEN 62, a w grupie braku leczenia BMA 65. W analizowanych próbach stopień sprawności u większości pacjentów mieścił się w zakresie 0-1 – 85% w próbie *Imai 2017* i 86% w badaniu *Udagawa 2017*. W próbie *Imai 2017* przeważnie u pacjentów występował 1 przerzut do kości (63%), natomiast w badaniu *Udagawa 2017* najczęściej stwierdzano wiele przerzutów do kości (73%).

W badaniu *Imai 2017* podano, że najczęstszą pierwotną lokalizacją nowotworu był przełyk, żołądek i jelito grube. U pacjentów analizowanych w tej próbie najczęściej stwierdzano osteolityczne przerzuty do kości (52%). Z kolei najczęstszym miejscem przerzutów do kości był kręgosłup (47%).

Natomiast w próbie *Udagawa 2017* dodatkowo autorzy przedstawili informacje o histologii nowotworu, który w przeważającej większości chorych był rakiem gruczołowym (ponad 90%). Dodatkowo wskazano jakie terapie towarzyszące otrzymywali pacjenci – chemioterapię opartą na platynie 79% chorych, EGFR-TKI 51% uczestników badania, a kryzotynib 4% pacjentów. Autorzy próby podali także, że wcześniejsze SRE wystąpiło u 44% chorych z grupy DEN i 22% pacjentów z grupy braku leczenia BMA.

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Tylko w próbie *Imai 2017* podano szczegółowe informacje na temat stosowanych interwencji. Uczestnicy tej próby otrzymali denosumab w dawce 120 mg/kg m.c. lub kwas zoledronowy w dawce 4 mg/kg m.c – leki były podawane raz na miesiąc zgodnie z wyborem lekarza. Wyróżniono również grupę pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia modyfikującego metabolizm kości. Te same grupy wyróżniono też w badaniach *Bongiovanni 2021* (w tej próbie pacjenci wyróżniono grupę ZOL lub kwas pamidronowy) i *Udagawa 2017*, ale ich autorzy nie zaprezentowali dokładnych danych odnośnie do interwencji, które otrzymywali pacjenci. Z racji tego, że w populacji chorych z guzami litymi w niniejszym raporcie ZOL i kwas pamidronowy nie są komparatorami właściwym dla DEN, grupy zawierające te interwencje nie zostały opisane z włączonych badań.

Podsumowanie interwencji stosowanych w analizowanych próbach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.

Badanie	Stosowana interwencja
<i>Bongiovanni 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • denosumab • kwas zoledronowy lub pamidronowy[^] • brak leczenia BMA
<i>Imai 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> • denosumab w dawce 120 mg/kg m.c. podawany raz na miesiąc • kwas zoledronowy w dawce 4 mg/kg m.c. podawany raz na miesiąc[^] • brak leczenia BMA
<i>Udagawa 2017*</i>	<ul style="list-style-type: none"> • denosumab • kwas zoledronowy[^] • brak leczenia BMA

* podano, że u 1 pacjenta z grupy DEN zmieniono leczenie na kwas zoledronowy, natomiast u 2 i 6 pacjentów z grupy braku leczenia BMA terapię zmieniono odpowiednio na kwas zoledronowy i denosumab;

[^] grupy, które nie zostały opisane w niniejszym rozdziale.

7.4 Skuteczność

7.4.1 Powikłania kostne (SRE)

W próbie *Bongiovanni 2021* SRE definiowano jako patologiczne złamania, hiperkalcemia, ucisk rdzenia kręgowego, zajęcie szpiku kostnego (*bone marrow invasion*), konieczność wykonania operacji ortopedycznej oraz radioterapia, w badaniu *Imai 2017* jako patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, ból kości wymagający operacji kości lub paliatywnej radioterapii albo hiperkalcemia, a w próbie

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Udagawa 2017 jako patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego oraz napromienianie lub operacja kości.

W próbie *Bongiovanni 2021* autorzy podali, że hazard względny dla SRE w porównaniu pacjentów otrzymujących DEN i chorych nieleczonych (*untreated*) wyniósł 0,20 (95% CI: 0,04; 0,87) – wynik wskazywał, że denosumab istotnie redukuje ryzyko pojawienia się SRE.

Informacje na temat częstości SRE w populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami z badania *Imai 2017* zebrano tabeli poniżej. Najczęstszym rodzajem SRE stwierdzanym u pacjentów było napromienianie kości oraz ucisk rdzenia kręgowego. Wykazano, że ryzyko wystąpienia SRE ogółem było istotnie mniejsze podczas terapii DEN w odniesieniu do braku leczenia BMA, RR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81), p = 0,0003, NNT = 3 (95% CI: 2; 6). Podobnie było w przypadku napromienia kości, dla którego ryzyko względne wyniosło RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,85), p = 0,0087, NNT = 4 (95% CI: 2; 14). W przypadku pozostałych rodzajów SRE nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 65. Ocena SRE; DEN vs brak leczenia BMA; badanie *Imai 2017*.

Rodzaj SRE	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	30 (60,0%)	18 (94,7%)	0,63 (0,49; 0,81) p = 0,0003	-0,35 (-0,52; -0,18) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
Napromienie kości	18 (36,0%)	13 (68,4%)	0,53 (0,33; 0,85) p = 0,0087	-0,32 (-0,57; -0,08) NNT = 4 (2; 14) p = 0,0103
Patologiczne złamanie	3 (6,0%)	0 (0%)	2,75 (0,15; 50,78) p = 0,4976	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2275
Ucisk rdzenia kręgowego	8 (16,0%)	4 (21,1%)	0,76 (0,26; 2,23) p = 0,6177	-0,05 (-0,26; 0,16) p = 0,6366
Operacja kości	0 (0%)	0 (0%)	0,39 (0,01; 19,10) p = 0,6368	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
Hiperkalcemia	1 (2,0%)	1 (5,3%)	0,38 (0,03; 5,77) p = 0,4858	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5524

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ponadto w badaniu *Imai 2017* podano informację o medianie czasu wolnego od SRE, a także o wskaźniku ogólnej chorobowości kostnej – dane zebrano w następnym tabeli. W każdej z analizowanych populacji stwierdzono istotne różnice w wydłużaniu czasu do pojawienia się SRE podczas terapii DEN.

Tabela 66. Ocena SRE; DEN vs brak leczenia BMA; badanie *Imai 2017*.

Punkt końcowy	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	p
mediana czasu wolnego od SRE – ogółem (95% CI) [dni]	186 (45; 118)	31 (13; 76)	< 0,0001
wskaźnik ogólnej chorobowości kostnej- ogółem	0,15	0,24	-
mediana czasu wolnego od SRE – rak przełyku (95% CI) [dni]	105 (50; 567)	26 (6; 198)	0,0124
mediana czasu wolnego od SRE – rak żołądka (95% CI) [dni]	377 (63; 457)	62 (32; 201)	0,0497
mediana czasu wolnego od SRE – rak jelita grubego (95% CI) [dni]	107,5 (38; 344)	26,5 (11; 119)	0,0045

Z kolei w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (badanie *Udagawa 2017*) SRE występujące po zastosowaniu analizowanego leczenia stwierdzono u 11 (21%) chorych z grupy DEN i 8 (15%) pacjentów z grupy braku leczenia BMA. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, obliczony RR przez autorów niniejszego raportu wyniósł 1,22 (95% CI: 0,54; 2,76), $p = 0,6396$. W publikacji podano także, że po 1 pacjencie doświadczyło ucisku rdzenia kręgowego i patologicznego złamania. Skumulowana częstość powikłań kostnych także nie różniła się między trzema wyróżnionymi w badaniu grupami (łącznie z nieopisywaną w niniejszym raporcie grupą ZOL, $p = 0,28$).

7.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy próby *Udagawa 2017* podali, że mediana OS (które definiowano jako okres między rozpoczęciem chemioterapii ogólnoustrojowej pierwszej linii leczenia a zgonem z jakiegokolwiek przyczyny czy też datą ostatniej wizyty w okresie obserwacji) w grupie DEN wyniosła 21,4 miesiąca, a w grupie braku leczenia BMA 10,5 miesiąca. Różnice te były nieistotne statystycznie, $p = 0,30$.

Tabela 67. Przeżycie całkowite; DEN vs brak leczenia BMA; badanie *Udagawa 2017*.

Punkt końcowy	DEN (N = 52)	Brak leczenia BMA (N = 46)	p
mediana OS [mies.]	21,4	10,5	$p = 0,30$

7.4.3 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania *Udagawa 2017* mediana PFS (które definiowano jako okres między rozpoczęciem chemioterapii opartej na platynie lub EGFR-TKI a progresją choroby, zgonem z jakiegokolwiek przyczyny czy też datą ostatniej wizyty w okresie obserwacji) wśród chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP leczonych EGFR-TKI w grupie denosumabu wyniosła 10,8

miesiąca i 9,3 miesiąca w grupie bez leczenia modyfikującego metabolizm kości – różnice te nie były znamienne ($p = 0,95$). Natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą na platynie w grupie DEN mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 4,3 miesiąca i także w tym przypadku różnice nie były istotne ($p = 0,62$).

7.5 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *Imai 2017* zebrano w kolejnej tabeli. W populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami najczęstszymi AEs były nudności i zmęczenie. W żadnym z analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między wyodrębnionymi grupami. Nie odnotowano też żadnego przypadku martwicy kości szczęki.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa; DEN vs brak leczenia BMA; badanie *Imai 2017*.

Zdarzenie niepożądane	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu	2 (4,0%)	0 (0%)	1,96 (0,10; 39,07) p = 0,6592	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3864
Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu w 3 lub 4 stopniu nasilenia	2 (4,0%)	0 (0%)	1,96 (0,10; 39,07) p = 0,6592	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3864
Hipokalcemia	4 (8,0%)	0 (0%)	3,53 (0,20; 62,60) p = 0,3900	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1303
Hipokalcemia w 3 lub 4 stopniu nasilenia	4 (8,0%)	0 (0%)	3,53 (0,20; 62,60) p = 0,3900	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1303
Podwyższona aktywność AST/ALT	2 (4,0%)	1 (5,3%)	0,76 (0,07; 7,90) p = 0,8183	-0,01 (-0,13; 0,10) p = 0,8283
Ból stawów	2 (4,0%)	0 (0%)	1,96 (0,10; 39,07) p = 0,6592	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3864
Zmęczenie	5 (10,0%)	1 (5,3%)	1,90 (0,24; 15,22) p = 0,5455	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4764
Nudności	3 (6,0%)	2 (10,5%)	0,57 (0,10; 3,15) p = 0,5193	-0,05 (-0,20; 0,11) p = 0,5617

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z kolei w próbie *Udagawa 2017* podano, że u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wszystkie odnotowane AEs występowały w 1 lub 2 stopniu nasilenia. U czterech pacjentów z grupy DEN stwierdzono martwicę kości szczęki, ale wszystkie były kontrolowane za pomocą antybiotykoterapii i przerwania leczenia denosumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie DEN były: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu (u 6/52 [11,5%] pacjentów stopień 1 i u

3/52 [5,8%] stopień 2 nasilenia), hipokalcemia (u 15/52 [28,8%] pacjentów stopień 1 i u 7/52 [13,5%] stopień 2 nasilenia) oraz martwica kości szczęki (u 4/52 [7,7%] pacjentów 2 stopień nasilenia).

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa jest spójny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach produktu XGEVA. Po podaniu produktu XGEVA bardzo często odnotowywano hipokalcemię, przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni. Hipokalcemia może być ciężka i objawowa. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy było na ogół odpowiednio wyrównywane przez suplementację wapnia i witaminy D. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu XGEVA są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki, analogicznie jak to ma miejsce w przypadku bisfosfonianów. Działania niepożądane obserwowane w czterech badaniach klinicznych III fazy, dwóch badaniach klinicznych II fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu klasyfikowano w oparciu o częstość występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w czterech badaniach klinicznych III fazy, dwóch badaniach klinicznych II fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu klasyfikowano w oparciu o częstość występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 69. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, szpiczakiem plazmocytowym lub z guzem olbrzymiokomórkowym kości (na podstawie *ChPL Xgeva 2020*).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Często	Nowy nowotwór pierwotny
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia
	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Ekstrakcja zęba
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
	Niezbyt często	Liszajowate osutki polekowe
	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Martwica kości szczęki
	Niezbyt często	Atypowe złamania kości udowej
	Nieznana	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (efekt klasy terapeutycznej)

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym, odnotowano częstsze występowanie hipokalcemii wśród osób leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy.

Hipokalcemia występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Występowanie hipokalcemii zgłoszono u 16,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 12,4% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,6% pacjentów leczonych kwasem

zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,1% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

W dwóch jednoramiennych badaniach fazy II z udziałem pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości hipokalcemia wystąpiła u 5,7% pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należą: wydłużenie odcinka QT, tężyżka, drgawki i zaburzenia świadomości (w tym śpiączka). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

Martwica kości szczęki (ONJ)

W badaniach klinicznych częstość występowania ONJ była wyższa przy dłuższej ekspozycji na produkt; ONJ była również diagnozowana po zakończeniu leczenia produktem XGEVA z większością przypadków występujących w ciągu 5 miesięcy od podania ostatniej dawki. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z ONJ lub zapaleniem kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, aktywną chorobą zębów lub szczęki wymagającą zabiegu chirurgicznego, pacjentów po przebytym zabiegu chirurgicznym zębów lub jamy ustnej, u których nie doszło jeszcze do wygojenia ran i pacjentów, u których planowany jest inwazyjny zabieg stomatologiczny.

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym odnotowano częstsze występowanie martwicy kości szczęki wśród osób leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy. Martwica kości szczęki występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby

w tym badaniu martwicę kości szczęki potwierdzono u 5,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) i u 3,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. W momencie ukończenia fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu częstość występowania przypadków potwierdzonej martwicy kości szczęki skorygowana względem pacjento-lat obserwacji w grupie leczonej produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) wyniosła 2,0 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 5,0 w drugim roku, a następnie 4,5. Mediana czasu do wystąpienia martwicy kości szczęki, wyniosła 18,7 miesiąca (zakres: 1 - 44).

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12,0 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię.

Badania z udziałem pacjentów 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). Podczas fazy wydłużenia leczenia, ONJ potwierdzono u 6,9% pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego.

Skorygowana o pacjento-lata całkowita częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,7 w drugim roku leczenia, a następnie 4,6. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53).

Nierandomizowane, retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem 2877 pacjentów z rakiem leczonym produktem XGEVA lub kwasem zoledronowym, prowadzone na terenie Szwecji, Danii i Norwegii, wykazało, że w ciągu 5 lat odsetek zachorowań na potwierdzoną medycznie ONJ wyniósł 5,7% [95% CI: 4,4; 7,3; mediana okresu obserwacji 20 miesięcy (zakres 0,2–60)] w kohorcie pacjentów otrzymujących produkt XGEVA i 1,4% [95% CI: 0,8; 2,3; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,1–60)] w osobnej kohorcie pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy. Odsetek zachorowań na ONJ w ciągu pięciu lat u pacjentów, którzy przeszli z kwasu zoledronowego na produkt XGEVA, wyniósł 6,6% [95% CI: 4,2; 10,0; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,2–60)].

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (populacja pacjentów, dla których produkt XGEVA nie jest wskazany), przy dłuższej ekspozycji na leczenie trwającej do 7 lat skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,0 w drugim roku leczenia, a w następnych latach 7,1.

W długoterminowym otwartym badaniu klinicznym fazy II u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości (badanie 6, patrz punkt 5.1) ONJ potwierdzono u 6,8% pacjentów, w tym jednego pacjenta należącego do grupy młodszej (mediana dawek: 34; zakres 4 – 116). Po zakończeniu badania mediana czasu trwania badania, wraz z fazą kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania, wyniosła 60,9 miesiąca (zakres: 0 – 112,6). Częstość występowania potwierdzonej ONJ skorygowana o pacjento-lata wyniosła ogółem 1,5 na 100 pacjento-lat (0,2 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 1,5 w drugim roku leczenia, 1,8 w trzecim roku leczenia, 2,1 w czwartym roku leczenia, 1,4 w piątym roku leczenia, a następnie 2,2). Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 41 miesięcy (zakres: 11 – 96).

Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym rzadkie reakcje anafilaktyczne, u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA.

Atypowe złamania kości udowej

W programie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem XGEVA niezbyt często zgłaszano atypowe złamania kości udowej, a ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem czasu trwania leczenia. Zdarzenia występowały w czasie leczenia i do 9 miesięcy po jego zakończeniu.

Ból mięśniowo-szkieletowy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA obserwowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego, w tym przypadków bólu o bardzo dużym nasileniu. W badaniach klinicznych ból mięśniowo-szkieletowy obserwowano bardzo często zarówno w grupie przyjmującej denosumab, jak i w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Ból mięśniowo-szkieletowy prowadzący do przerwania terapii badanym lekiem występował niezbyt często.

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe

W fazach leczenia pierwotnego w warunkach podwójnie ślepej próby, w ramach czterech badań klinicznych III fazy z grupami kontrolnymi otrzymującymi substancję czynną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości, nowe pierwotne nowotwory złośliwe stwierdzono u 54 z 3691 (1,5%) pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji — 13,8 miesiąca; zakres — 1,0–51,7) i 33 z 3688 (0,9%) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (mediana czasu ekspozycji — 12,9 miesiąca; zakres — 1,0–50,8).

Częstość skumulowana na koniec pierwszego roku leczenia wyniosła 1,1% w przypadku denosumabu i 0,6% w przypadku kwasu zoledronowego.

Nie stwierdzono żadnej szczególnej prawidłowości w zakresie poszczególnych nowotworów czy grup nowotworów, która byłaby zależna od stosowanej substancji czynnej.

Liszajowate osutki polekowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski).

Dzieci i młodzież

Nie dotyczy – produkt Xgeva® nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, ale z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. Ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas leczenia produktem XGEVA jest tym większe, im wyższy jest stopień zaburzeń czynności nerek. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, u 19% pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30

ml/min) oraz u 63% pacjentów dializowanych wystąpiła hipokalcemia pomimo suplementacji wapnia. Całkowita częstość występowania klinicznie istotnej hipokalcemii wyniosła 9%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych przyjmujących produkt XGEVA obserwowano również zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szczególnie ważne jest kontrolowanie stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania denosumabu (Xgeva), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 4 dokumenty związane z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji

Pierwszy z nich dotyczył aktualizacji druków informacyjnych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy i hipokalcemii, w której określono, że nie należy rozpoczynać stosowania produktu Xgeva u pacjentów z aktywnymi zmianami w obrębie jamy ustnej lub szczęki/żuchwy wymagających leczenia chirurgicznego lub u pacjentów, którzy nie wyzdrowieli całkowicie po zabiegu chirurgicznym wykonanym w obrębie jamy ustnej. Zalecono także przeprowadzenie badania stomatologicznego oraz właściwych zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej, a także edukację pacjentów w zakresie właściwej higieny jamy ustnej, zapewnienia rutynowej opieki stomatologa oraz niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów występujących w obrębie jamy ustnej w tym dotyczących ruchomości zębów, bólu lub obrzęku. W zakresie hipokalcemii zwrócono uwagę na konieczność skorygowania istniejącej hipokalcemii przed rozpoczęciem leczenia produktem Xgeva, a także na to, że pacjenci muszą otrzymywać suplementację wapnia i witaminy D, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia. Zwrócono także uwagę na fakt, iż hipokalcemia stopnia ≥ 3 jest częstym zdarzeniem niepożądanym produktu Xgeva, co związane jest z faktem, iż ryzyko rozwoju hipokalcemii zwiększa się wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności nerek. (URPL 2016).

Dwa kolejne dokumenty zostały zduplikowane. Są one bezpośrednim komunikatem do fachowych pracowników ochrony zdrowia i dotyczyły ryzyka wystąpienia nowych pierwotnych nowotworów złośliwych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xgeva. Określono w nich, że w badaniach klinicznych częściej zgłaszano przypadki wystąpienia nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych produktami Xgeva w porównaniu z pacjentami

leczonymi kwasem zoledronowym. Określono także, że skumulowana częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu jednego roku wynosiła 1,1% w przypadku pacjentów leczonych denosumabem (Xgeva) w porównaniu z 0,6 % w przypadku pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Odnotowano także, że nie zaobserwowano żadnego wzorca związanego z leczeniem w poszczególnych nowotworach lub grupach nowotworów. (URPL 2018). Analogiczne zapisy znajdują się w aktualne ChPL Xgeva.

Ostatnim dokumentem odnotowanym w zakresie produktu Xgeva jest bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, a także wdrożenie przypominającej karty dla pacjenta, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczękowej w trakcie leczenia produktem Xgeva. W komunikacie określono, że obecnie produkt Xgeva jest przeciwwskazany u pacjentów z niezagojonymi ranami po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej. Podkreślono także, iż karta przypominająca dla pacjenta została wdrożona w celu zwiększenia świadomości pacjenta o ryzyku wystąpienia martwicy kości szczękowej (ONJ), a także zawarcia niezbędnych obostrzeń w celu zmniejszenia ryzyka, jednocześnie określając, że pacjenci leczeni produktem Xgeva powinni otrzymać kartę przypominającą, zawierającą informacje o ONJ, jak również ulotkę dla pacjenta. Karta przypominająca zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem, a także w trakcie leczenia choroby nowotworowej lekiem denosumab (Xgeva) w postaci wstrzyknięć. Z zasady określają one sposób postępowania zarówno przed jak i w trakcie leczenia, przede wszystkim w zakresie informowania i kontrolowania przez lekarza lub dentystę stanu pacjenta, a także utrzymywania prawidłowej higieny jamy ustnej (URPL 2016a).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono jedynie krótkie podsumowanie bezpieczeństwa preparatu Xgeva, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego leku. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u więcej niż u 1 na 10 pacjentów są: hipokalcemia (niski poziom wapnia w krwi), ból mięśni i kości, duszność (trudności w oddychaniu) oraz biegunka. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi (o częstości do 1 na 10 pacjentów) jest rozwój innego rodzaju raka u pacjentów z zaawansowanym rakiem, hipofosfatemia (niski poziom stężenia fosforu w krwi), nadmierna potliwość, wypadanie zębów oraz martwica kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki prowadzące do odczuwania bólu, owrzodzeń w jamie ustnej i utraty zębów). W zakresie ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Xgeva zwrócono uwagę, że ww. preparatu nie wolno stosować u pacjentów z ranami po zabiegach chirurgicznych w obszarze jamy ustnej i zębów, które się jeszcze nie zagoiły oraz u pacjentów z ciężką, nieleczoną postacią hipokalcemii (EMA 2021).

Dodatkowo przejrano również sprawozdania komisji PRAC. Zespół ten przeprowadził 3 okresowe przeglądy denosumabu (w tym produktu Xgeva) i określił, że martwica kości szczęki jako znane zdarzenie niepożądane, w związku z czym zalecił takie środki jak aktualizacja informacji o produkcie i wprowadzenie karty przypominającej dla pacjentów w celu minimalizacji znanych ryzyk. W sprawozdaniach komisji PRAC odnaleziono także zalecenia komisji PRAC w zakresie aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego odnośnie potencjalnego ryzyka wystąpienia m.in. hiperkalcemii, a także występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych wśród pacjentów z przerzutami do kości z piersi, prostaty lub raka płuc. Sprawozdania te są jednak datowane wcześniej niż najnowsza wersja Charakterystyki Produktu Leczniczego tj. sierpień 2020 r. (PRAC 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Xgeva (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 7884 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Xgeva (dane do 3 kwietnia 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 3972; 50,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1789; 22,7%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 1167; 14,8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 1028; 13,0%) oraz zaburzenia żołądka oraz jelit (n = 952; 12,1%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla substancji denosumab. Odnotowano zdarzenia u łącznie 131280 osób. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 47505; 36,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 35291; 26,9%), zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej (n = 30378; 23,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 13665; 10,4%), zakażenia i zakażenia pasożytnicze (n = 10287; 7,8%) (*VigiAccess 2021*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Xgeva i odnotowano łącznie 17108 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 13987 (81,8%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 3730 (21,8%) przypadków zgonów (stan na dzień 31 grudnia 2020). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Xgeva, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 6280; 36,7%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 5461; 31,9%), urazy, zatrucia i

powikłania po zabiegach (n = 2233; 13,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2077; 12,1%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 1888; 11,0%) (FDA 2021a).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono z datą wyszukiwania 6 kwietnia 2021 roku.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających denosumab (Xgeva) podawany w postaci wstrzyknięć w dniu 6 kwietnia 2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pierwszej z tych baz, w pole wyszukiwania w pole „Other terms” wprowadzono kwerendę „(denosumab OR xgeva) AND (bone metastases OR skeletal metastases)”, uzyskując w wyniku 63 trafienia. W bazie *clinicaltrialsregister.eu* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (denosumab OR xgeva) AND (bone metastases OR skeletal metastases), uzyskując 38 trafień.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Włączono także badania, które dotyczyły osób dorosłych tj. powyżej 18 roku życia (18-64 lat) oraz osób powyżej 65 roku życia. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 9 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria, które zostały opisane w niniejszej analizie (w tym 1 badanie, które było zduplikowane w obu porównywanych bazach). Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Badania w toku oceniające produkt Xgeva.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04812509	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel Controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Anti RANKL Monoclonal Antibody Injection (MW032) and Denosumab (Xgeva®) in Subjects With Bone Metastases From Solid Tumors	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną Cel: Głównym celem jest ocena skuteczności klinicznej produktu MW032 oraz produktu Xgeva u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości. Drugim celem jest ocena bezpieczeństwa klinicznego i immunogenności produktu MW032 i Xgeva u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.	Rozpoczęcie: 20 marzec 2020 Zakończenie: 6 luty 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 6 maja 2021) Liczba uczestników: 706 Sponsor: Mabwell (Shanghai) Bioscience Co., Ltd. Badanie aktywne, brak rekrutacji pacjentów.
NCT04550949	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Comparative Study to Evaluate the Clinical Efficacy and	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie porównawcze badanie kliniczne, z równoległą grupą kontrolną.	Rozpoczęcie: 26 kwiecień 2020 Zakończenie: 10 czerwiec 2022 (zakończenie zbierania

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Safety of QL1206 and Xgeva® in Patients With Bone Metastases From Solid Tumors	Cel: Głównym celem jest ocena skuteczności klinicznej produktu QL1206 i produktu Xgeva w kontekście podobieństwa u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości. Drugim celem jest ocena bezpieczeństwa klinicznego i immunogenności produktu QL1206 i produktu Xgeva w kontekście podobieństwa u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.	danych dla głównego punktu końcowego: 1 marzec 2021) Liczba uczestników: 700 Sponsor: Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów.
NCT03669523 (Eudra CT 2018-001105-85)	A Multicenter Phase II Study Evaluating Denosumab (XGEVA®) in Combination With Nivolumab (OPDIVO®) as Second-line Therapy for Patients With Stage IV Non-small-Cell Lung Cancer (Squamous and Non-squamous) With Bone Metastases: DENIVOS STUDY	Metodyka: krajowe (Francja), wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy bez zaślepienia Cel: Celem jest ocena skojarzonej terapii denosumabu i niwolumabu w drugiej linii nie drobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do kości.	Rozpoczęcie: 6 listopad 2018 Zakończenie: lipiec 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: lipiec 2021) Liczba uczestników: 86 Sponsor: Centre Hospitalier Annecy Genevois Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów.
NCT03520231	A Multicenter Randomized Double Blind Study Examining the Efficacy and Safety of Denosumab in Combination With First Line Platinum-based Chemotherapy for Patients With Bone Metastasis Secondary to Metastatic Urothelial Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy denosumabu w leczeniu przerzutów do kości z powodu raka urotelialnego Cel: Celem jest ocena skuteczności denosumabu w leczeniu przerzutów raka urotelialnego do kości przez porównanie denosumabu ze standardowym leczeniem w odniesieniu do placebo ze standardowym leczeniem.	Rozpoczęcie: 4 września 2018 Zakończenie: grudzień 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 grudnia 2020) Liczba uczestników: 50 Sponsor: University Health Network, Toronto Badanie aktywne, aktualnie, brak rekrutacji pacjentów.
NCT02051218	Prevention of Symptomatic Skeletal Events With Denosumab Administered Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks - A Non-Inferiority Phase III Trial	Metodyka: otwarte, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną. Cel: Celem jest sprawdzenie hipotezy dotyczącej korzyści wynikających ze stosowaniu denosumabu w dawce 120 mg co 12 tygodni w porównaniu do dawki 120 mg co 4 tygodnie.	Rozpoczęcie: 16 lipiec 2014 Zakończenie: grudzień 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: grudzień 2021) Liczba uczestników: 1181 Sponsor: Swiss Group for Clinical Cancer Research Badanie aktywne, aktualnie, brak rekrutacji pacjentów.
NCT02366130	Phase II Trial of Ra-223 Dichloride in Combination With Hormonal Therapy and Denosumab in the Treatment of Patients With Hormone-Positive Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne (kliniczne), jednoramienne, bez zaślepienia Cel: Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Xofigo (tj. dichloru Ra-223) w połączeniu z terapią hormonalną i denosumabem jako pomocy w kontroli raka piersi, który dał przerzuty do kości i /lub szpiku kostnego.	Rozpoczęcie: 11 lutego 2015 Zakończenie: 16 grudnia 2020 Liczba uczestników: 45 Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.
NCT03732495	A Prospective, Multicentre Phase II Study of the Efficacy of Lenvatinib	Metodyka: interwencyjne (kliniczne), jednoramienne, bez zaślepienia	Rozpoczęcie: 26 lipiec 2019 Zakończenie: 15 czerwiec 2022 (zakończenie zbierania

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Combined With Denosumab in the Treatment of Patients With Predominant Bone Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas (LENVOS)	Cel: Celem jest ocena skuteczności skojarzonej terapii lenwatinibu z denosumabem w przypadku przerzutów (z przewagą opornych na radioaktywny jod przerzutów) raka tarczycy.	danych dla głównego punktu końcowego: 15 grudnia 2021) Liczba uczestników: 35 Sponsor: Centre Leon Berard Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów.
EudraCT: 2014-001189-87	Prevention of Symptomatic Skeletal Events with Denosumab Administered every 4 Weeks versus every 12 Weeks - A Non-Inferiority Phase III trial	Metodyka: otwarte, randomizowane badanie kliniczne, bez zaślepienia Cel: Celem jest ocena skuteczności denosumabu w dawce 120 mg podawanej co dwa tygodnie w porównaniu do denosumabu w dawce 120 mg podawanej co cztery tygodnie.	Rozpoczęcie: 18 lipca 2017 Zakończenie: brak danych Liczba uczestników: 1380 Sponsor: Swiss Group for Clinical Cancer Research Badanie aktywne - trwające
EudraCT: 2016-001925-15	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement	Metodyka: otwarte badanie IV fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia Cel: Celem jest ocena potencjalnych skutków immunologicznych i biologicznych jednoczesnego podawania przeciwciał blokujących PD-1 oraz denosumabu.	Rozpoczęcie: 22 październik 2018 Zakończenie: brak danych Liczba uczestników: 20 Sponsor: Alcedis GmbH Badanie aktywne - trwające

11 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów systematycznych, w 3 opracowaniach odnaleziono informacje na temat porównania DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (*Chen 2020, Chen 2021 i Hageman 2013*), natomiast z pozostałych pozyskano dane na temat zestawienia denosumabu i placebo/BSC (braku aktywnego zapobiegania zdarzeniom kostnym) w populacji chorych przerzutami do kości z guzów litych (*Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a i Jakob 2020*).

Opracowania przedstawiające zestawienie DEN vs ZOL u pacjentów z PCM (*Chen 2020 i Chen 2021*) wskazują na brak istotnych różnic między tymi interwencjami w analizie czasu do wystąpienia pierwszego SRE i przeżycia całkowitego, ale jednocześnie dowodzą, że denosumab w odniesieniu do kwasu zoledronowego znamienne wydłużał czas do progresji choroby oraz istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia reakcji ostrej fazy i powikłań nerkowych AEs. Przy tym stwierdzono też, że DEN charakteryzuje się znamienne większym ryzykiem hipokalcemii. Z kolei w przeglądzie *Hageman 2013* wykazano istotnie większe ryzyko zgonu podczas terapii DEN w odniesieniu do ZOL.

Z kolei u chorych z przerzutami do kości z guzów litych (z uwzględnieniem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc) w 2 przeglądach systematycznych (*Ford 2013 i Ford 2013a*) wskazano, że denosumab w porównaniu z PBO istotnie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE, a także redukuje ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs – wyniki te były zbliżone także dla populacji pacjentów z rakiem piersi, gruczołu krokowego oraz w analizie uwzględniającej pacjentów z guzami litymi, ale bez chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc różnice między DEN a brak leczenia w ocenie czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie były istotne statystycznie, natomiast były znamienne w ocenie ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs. Ponadto DEN istotnie redukuje wskaźnik chorobowości kostnej u chorych z rakiem piersi i gruczołu krokowego. Nie wykazano znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia SREs ogółem we wszystkich wymienionych wcześniej populacjach, jak i poszczególnych ich rodzajów w ocenie raka piersi i gruczołu krokowego. Nieco odmienne dane dotyczące porównania DEN vs PBO (braku leczenia) prezentuje przegląd systematyczny *Jakob 2020*, w którym odnotowano, że DEN istotnie redukuje częstość SREs ogółem, patologicznych złamań, ucisku rdzenia kręgowego i napromienienia kości. Jednocześnie terapia ta wiąże się jednak z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ONJ, a także AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia i nudności. Różnice we wnioskach dotyczących populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego między opracowaniem *Jakob 2020*, a przeglądami *Ford 2013 i Ford 2013a* mogą wynikać z różnic w doborze badań do przeprowadzanych metaanaliz sieciowych. Natomiast w opracowaniu *Bozzo 2021* wykazano,

że stosując DEN zamiast braku leczenia u pacjentów z przerzutami do kości z raka płuc istotnie wydłużył czas do wystąpienia SRE oraz wystąpienia zgonu, odpowiednio MD = 9,10 (95% CI: 6,74; 11,46) miesięcy i MD = 3,30 (95% CI: 0,28; 6,31) miesiąca. Ponadto DEN w porównaniu do braku leczenia charakteryzował się znacząco mniejszym ryzykiem wystąpienia SRE, RR = 0,54 (95% CI 0,33, 0,87).

Ogółem odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PBO+BSC (porównanie pośrednie)

W ramach porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC uwzględniono łącznie 7 badań z randomizacją – 3 po stronie porównania DEN vs ZOL: *Fizazi 2011* (rak prostaty), *Henry 2011* (guzy lite ogółem – z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty, lub szpiczaku plazmocytowym) oraz *Stopeck 2010* (rak piersi) oraz 4 po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC: *Kohn 2005* (rak piersi), *Rosen 2003* (guzy lite, z wykluczeniem raka piersi oraz prostaty), *Saad 2002* (rak prostaty), oraz *Zaghloul 2010* (rak pęcherza moczowego). W ramach analizy porównania pośredniego włączono również publikacje, prezentujące dodatkowe dane do tych badań – *Henry 2014*, w której przedstawiono wyniki dla populacji badania *Henry 2011*, ale z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim; publikacje *Rosen 2004* oraz *Saad 2004*, prezentujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji odpowiednio badań *Rosen 2003* oraz *Saad 2002*, a także publikację *Schulman 2004*, prezentującą osobno wyniki w podgrupie chorych z rakiem nerki w populacji badania *Rosen 2003*.

Wszystkie 7 badań było próbami klinicznymi z randomizacją i zaślepieniem i tylko badanie *Zaghloul 2010* prowadzono w 1 ośrodku (pozostałe próby były wieloośrodkowe). Badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, a autorzy raportowali te okresy w różny sposób (mediany, całkowite okresy) – ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL, mediany okresu obserwacji wynosiły od około 6 miesięcy do około 17 miesięcy. Z kolei, autorzy prób porównujących kwas zoledronowy z PBO+BSC ogółem w czasie od 9 do 24 miesięcy – wyjątek stanowiło badanie *Zaghloul 2010*, gdzie podano medianę okresu obserwacji, która wynosiła 7,8 miesięcy. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad, z wyjątkiem badania *Zaghloul 2010*, które z uwagi na brak szczegółowych informacji o procesie zaślepienia, uzyskało 4 punkty.

W każdym z uwzględnionych badań włączono dorosłych pacjentów, z określonym typem nowotworu: guzy łone z wyjątkiem raka piersi i prostaty w przypadku badań *Henry 2011* oraz *Rosen 2003*, raka prostaty w przypadku prób *Fizazi 2011* oraz *Saad 2002*, raka piersi w badaniach *Stopeck 2010* oraz *Kohno 2005*, oraz raka pęcherza moczowego w próbie *Zaghloul 2010*. W próbie *Henry 2011* uwzględniono również pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – wyniki dla chorych bez tej podgrupy zostały przedstawione w publikacji *Henry 2014*. W każdym z badań wymagano obecności u włączonych pacjentów przynajmniej 1 przerzutu w kościach.

Największą próbą kliniczną uwzględnioną w porównaniu pośrednim była próba *Stopeck 2010*, która objęła łącznie 1026 osób w grupie DEN oraz 1020 w grupie ZOL. W dalszej kolejności, próba *Fizazi 2011* uwzględniała 950 chorych w grupie DEN oraz 951 ZOL, natomiast w badaniu *Henry 2011* (publikacja *Henry 2014*) uwzględniono ogółem 800 chorych w grupie DEN oraz 797 chorych w grupie ZOL. W porównaniu do badań oceniających denosumab, populacje uwzględnione w próbach włączonych po stronie PBO+BSC były mniej liczne: największą populację oceniało badanie *Rosen 2003*, 254 vs 247, a w dalszej kolejności badanie *Saad 2002*, 214 vs 208 chorych oraz próba *Kohno 2005* obejmująca 114 pacjentów w grupie ZOL oraz 113 w grupie PBO+BSC. Najmniejszą próbą, znacznie odbiegającą od pozostałych badań pod względem liczebności była próba *Zaghloul 2010*, w której oceniono jedynie po 20 chorych w każdej z grup. Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone, choć badania oceniające populację z rakiem piersi uwzględniały nieco młodszych pacjentów. Nie wszyscy pacjenci uczestniczący w analizowanych badaniach mieli wcześniej którekolwiek z rozpatrywanych zdarzeń kostnych (SRE), i ogólnie obserwowano mniejszy odsetek takich osób po stronie denosumabu w porównaniu z badaniami oceniającymi PBO+BSC. Odnotowano różnice w medianie czasu od diagnozy przerzutów do kości, do randomizacji – ogółem, czas ten był krótszy po stronie denosumabu – mediany wyniosły od 1,8 miesiąca do 5,19 miesięcy, podczas gdy w badaniach po stronie PBO+BSC wynosiły od 2,5 miesiąca do 17,8 miesięcy.

W ramach analizy skuteczności klinicznej zaplanowano ocenę istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności leczenia mającego na celu zapobieganie zdarzeniem kostnym – punktów końcowych analizujących ogółem ryzyko wystąpienia i częstość pojawiania się zdarzeń kostnych (SRE). Analizy były ograniczone dostępnością danych w badaniach uwzględnionych po obu stronach porównania i ostatecznie oceniono trzy parametry związane z SRE: czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, ocenę czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (która w praktyce oznaczała analizę częstości występowania tych zdarzeń), oraz ocenę rocznej częstości występowania SRE w przeliczeniu na pacjenta. W ramach oceny bezpieczeństwa, w porównaniu pośrednim zestawiono te zdarzenia

niepożądane, które odnotowano zarówno w badaniach oceniających denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym, oraz w badaniach porównujących kwas zoledronowy z placebo. Zarówno w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględniano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu, w zależności od dostępności informacji dla danego punktu końcowego. Gdy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne z więcej niż jednego badania, wykonywano metaanalizę tych badań.

Skuteczność kliniczna

Czas do pierwszego zdarzenia SRE: w ramach analizy badań oceniających populację z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PBO+BSC: **HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77)**. Podobny wynik dało porównanie pośrednie wykonane w populacji niezależnie od rodzaju nowotworu: **HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)**. W obu przypadkach, denosumab niemal o połowę zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzeń SRE w porównaniu do najlepszej opieki medycznej, a obserwowane efekty były znamienne statystycznie.

Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE/częstość występowania SRE: W ramach oceny guzów litych ogółem (bez raka piersi i prostaty) odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do PBO+BSC: **rate ratio = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)**. Również istotny statystycznie, a liczbowo większy efekt odnotowano w populacji chorych z rakiem piersi: **rate ratio = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73)**. Denosumab zmniejszał istotnie częstość zdarzeń SRE w porównaniu z PBO+BSC również u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację: **rate ratio = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72)**, rakiem nerki: **rate ratio = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67)**, jak i wśród pacjentów z rakiem płuca: **rate ratio = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98)**. Przeprowadzone porównanie pośrednie niezależnie od rodzaju nowotworu, podobnie jak w przypadku analiz w poszczególnych typach nowotworów, wskazywało na istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po podaniu denosumabu, w porównaniu do PBO+BSC: **rate ratio = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64)**. Wynik analizy wrażliwości (po stronie PBO+BSC usunięto z metaanalizy badanie *Zaghloul 2010*) był zbliżony i również wskazywał na istotne zmniejszenie częstości zdarzeń SRE podczas terapii denosumabem, względem placebo: **rate ratio = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,66)**.

Roczna częstość SRE: w populacji chorych z rakiem piersi porównanie pośrednie denosumabu z PBO+BSC wskazywało na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po stronie denosumabu: **rate**

ratio = **0,44 (95% CI: 0,30; 0,66)**. Wynik również był istotny w populacji guzów litych ogółem, gdzie w analizie również odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE w przypadku zastosowania denosumabu: rate ratio = **0,48 (95% CI: 0,31; 0,73)**. W przeprowadzonej analizie wrażliwości, w której z metaanaliz badań po stronie PBO+BSC usunięto badanie *Zaghloul 2010*, wynik był podobny i wciąż wskazywał na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu: **0,52 (95% CI: 0,33; 0,81)**.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z PBO+BSC prowadzono ogółem, niezależnie od rodzaju nowotworu ocenianego w badaniu – w ramach oceny udało się porównać ryzyko wystąpienia osłabienia (astenii), biegunki, bólu głowy, bólu kości, bólu stawów, duszności, gorączki, hipokalcemii (ogółem oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia), jadłowstrętu, obrzęków obwodowych, niedokrwistości, nudności, wymiotów, zaparć, zmęczenia, zmniejszonego łaknienia oraz zgonów. W większości przypadków, profil bezpieczeństwa denosumabu nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane hipokalcemii oraz hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu: odpowiednio RR = 10,93 (95% CI: 5,25; 22,75), NNH = 3 (95% CI: 3; 4) oraz RR = 3,60 (95% CI: 1,21; 10,68) – przy czym w tym drugim przypadku parametr RD nie uzyskał istotności statystycznej, co może sugerować niepewność oszacowania, więc ostatecznie wynik należy uznać za nieistotny statystycznie. Również duszność obserwowano istotnie częściej po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PBO+BSC: RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 12 (95% CI: 7; 60). Z kolei, bóle kości obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do standardowego leczenia: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 5; 15).

Szpiczak plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie)

Odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem prowadzone w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM), oceniające bezpośrednie porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL): *Raje 2018* i *Raje 2016*. Badanie *Raje 2016* opisywało część populacji większego badania *Henry 2011* – prowadzonego w populacji z przerzutami z guzów litych (z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem plazmocytozy; pacjenci ze szpiczakiem stanowili 10% ocenianej populacji. Dodatkowo włączono publikację *Terpos 2021* prezentującą wyniki analizy eksploracyjnej

mającej na celu identyfikację czynników, które mogą mieć wpływ na przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas leczenia denosumabem i kwasem zoledronowym – analiza podgrupy pacjentów z badania *Raje 2018*. Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie efektywności denosumabu w dodatkowej populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów, gdzie komparatorem będzie placebo/BSC, celem wykonania porównania pośredniego włączono dwa badania z randomizacją oceniające kwas zoledronowy versus BSC: *Avilés 2007* i *Avilés 2013*. Badania te umożliwiły wykonanie porównania w stosunkowo homogenicznej populacji pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem i zmianą kostną, poddawanych pierwszoliniowej terapii przeciwnowotworowej.

Wszystkie opisywane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, jednak tylko w badaniach przedstawiających porównanie DEN vs ZOL zastosowano podwójne zaślepienie (utrzymywane przy pomocy placebo) z podwójnym maskowaniem. W badaniach porównujących ZOL vs BSC nie wprowadzono zaślepienia, a kwas zoledronowy podawany był w sposób jawny. Badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, ogółem, w przypadku prób oceniających porównanie DEN vs ZOL w badaniu *Raje 2018* mediany okresu obserwacji dla grup DEN i ZOL wyniosły około 17 miesięcy (dla DEN 17,3 miesiąca, IQR: 8,9-28,5 i dla ZOL 17,6 miesiąca, IQR: 9,4-28,1), podobnie jak w badaniu *Raje 2016*, z tym, że w tym przypadku podano wartości średnie – 17,0 miesięcy (SD: 7,8) dla DEN i 17,4 miesięcy (SD: 8,0) dla ZOL. Natomiast badania porównujące ZOL z BSC miały dłuższy okres obserwacji, w *Avilés 2007* mediana wyniosła 49,6 miesięcy (zakres: 34-72), a w *Avilés 2013* 69,8 miesięcy (zakres: 36,5-96).

Badania uwzględnione w porównaniu DEN vs ZOL charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Natomiast badania oceniające porównanie ZOL vs BSC ze względu na brak zaślepienia miały obniżoną punktację i charakteryzowały się niską jakością – badanie *Avilés 2013* uzyskało 3 punkty, a *Avilés 2007* miało dodatkowo obniżoną punktację za brak opisu metody randomizacji i uzyskało tylko 2 punkty.

Wszystkie z analizowanych badań obejmowały populację dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozy. W próbie *Raje 2018* wymagano, aby byli to chorzy nowozdiagnozowani, przy czym dopuszczano zaplanowanie lub stosowanie terapii przeciwszpiczkowej pierwszej linii. W pozostałych próbach wymagano, aby chorzy nie byli wcześniej leczeni. W większości wymagano, aby chory miał ≥ 1 zmianę lityczną (*Raje 2018*, *Avilés 2007*) lub zaawansowaną chorobę obejmującą kości (*Raje 2016*), potwierdzone badaniem radiograficznym (*Raje 2018*, *Raje 2016*). Wszyscy włączani chorzy powinni charakteryzować się przynajmniej dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2 w próbach *Raje 2018*, *Raje 2016* i *Avilés 2013*, ECOG

< 3 w próbie *Avilés 2007*). Ponadto wymagano prawidłowej czynności nerek (*Raje 2018, Raje 2016* i *Avilés 2013*) i wątroby (*Raje 2018, Raje 2016*).

Największą próbą kliniczną uwzględnioną w porównaniu była próba *Raje 2018*, która objęła po 859 pacjentów w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego, podczas gdy druga z prób, *Raje 2016*, uwzględniała 87 chorych w grupie denosumabu oraz 93 w grupie kwasu zoledronowego. W porównaniu do badań oceniających denosumab, populacje uwzględnione w próbach włączonych po stronie PBO były mniej liczne: do badania *Avilés 2007* włączono 151 pacjentów w grupie kwasu zoledronowego i 157 w grupie placebo, a do próby *Avilés 2007* odpowiednio 46 i 48 chorych.

Skuteczność kliniczna

Czas do pierwszego zdarzenia SRE.

DEN versus ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

Analiza dodatkowa I [z uwzględnieniem czynników stratyfikacji] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,12); p = 0,7758.

Analiza dodatkowa II [z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania: pacjenci bez zdarzeń SRE cenzorowani w dniu ostatniej oceny SRE, zamiast w momencie zakończenia fazy leczenia] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9317.

Analiza dodatkowa III [IPCW: na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji randomizacji, ważony odwrotnym prawdopodobieństwem cenzorowania przy stwierdzeniu pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu] – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE

w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213.

Analiza post-hoc (wykonana po 15 miesiącach). Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie mniejsze w grupie denosumabu, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,09); p = 0,1695.

DEN versus ZOL. Ocena częstości występowania SRE wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem, a kwasem zoledronowym. W badaniu *Raje 2018* stosunek częstości (*rate ratio*) wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE w grupie DEN vs ZOL wyniósł 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84; n = 565 dla obu grup. Natomiast w badaniu *Raje 2016* hazard względny wystąpienia tego punktu końcowego wyniósł HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); p = 0,3.

DEN versus BSC. W badaniach porównujących BSC vs ZOL wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia SRE u chorych otrzymujących BSC, w badaniu *Avilés 2013*: RR = 1,66 (95% CI: 1,03; 2,67); p = 0,0363; NNT = 11 (95% CI: 6; 114); w badaniu *Avilés 2007*: RR = 2,20 (95% CI: 1,18; 4,11); p = 0,0128; NNT = 4 (95% CI: 3; 14). Ze względu na różnice w raportowaniu tego punktu końcowego w badaniach dla DEN i komparatora wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe.

Przeżycie całkowite (OS).

DEN versus ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27).

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,24).

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Oszacowane w wyniku metaanalizy danych z badań ryzyko zgonu w grupie **DEN vs ZOL** było bliskie 1, co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami, HR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,22).

DEN versus BSC. Powyższe wyniki metaanaliz DEN vs ZOL wykorzystano w porównaniu pośrednim DEN vs BSC, zestawiając z wynikami metaanaliz dla BSC vs ZOL.

Analiza główna – metaanaliza. Porównanie BSC vs ZOL wykazało istotne zwiększenie ryzyka zgonu w grupie BSC, HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51). Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotnie** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79)**.

Analiza dodatkowa I – metaanaliza. Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotnie** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)**.

Analiza dodatkowa II – metaanaliza. Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało **istotnie** statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu: **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)**.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

DEN versus ZOL. Mediana PFS dla porównania **DEN vs ZOL** wyniosła: 46,1 (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 (95% CI: 30,2; NO) miesięcy; liczba zdarzeń PD: 219 vs 260 (badanie *Raje 2018*). Ryzyko progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych DEN w porównaniu do ZOL, **HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036**.

DEN versus BSC. Porównanie BSC vs ZOL (metaanaliza danych z badań *Avilés 2007* i *Avilés 2013*) wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie BSC, HR= 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45). Porównanie pośrednie **DEN vs BSC** wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie denosumabu: **HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64)**.

Analiza eksploracyjna PFS, DEN vs ZOL, publikacja *Terpos 2021*

- **U pacjentów z zamiarem ASCT** w grupie DEN obserwowano istotnie statystycznie dłuższe PFS w porównaniu do ZOL, **HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,85), p = 0,002**.
- **U pacjentów nie zamierzających poddać się ASCT** nie wykazano istotnej statystycznie poprawy PFS w grupie DEN w porównaniu do ZOL: HR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30), p = 0,92.
- **U pacjentów w wieku < 70 lat** w grupie DEN obserwowano **istotnie statystycznie dłuższe PFS niż** w grupie ZOL: **HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), p = 0,012**.
- **U pacjentów w wieku ≥ 70 lat** nie wykazano znamiennej statystycznie korzyści ze stosowania DEN vs ZOL w poprawie PFS: HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,33), p = 0,85.
- **U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min.** nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy grupami DEN vs ZOL.

- **U pacjentów z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min.** obserwowano korzyść ze stosowania DEN w porównaniu do ZOL, wynik był istotny statystycznie (w publikacji *Terpos 2021* nie przedstawiono wyników liczbowych).

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zestawiono te zdarzenia niepożądane, dla których przedstawiono jakiegokolwiek dane jednocześnie w badaniach oceniających porównanie DEN vs ZOL lub BSC vs ZOL (w więcej niż jednym badaniu w grupie DEN lub BSC). Ponadto oddzielnie przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (DEN vs ZOL) na podstawie wyników badania *Raje 2018*.

DEN versus ZOL

Zdarzenia niepożądane (AEs ogółem) wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów ($\geq 96\%$), brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01); p = 0,3087 (wynik metaanalizy).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13% vs 12%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,13 (95% CI: 0,87; 1,45); p = 0,3652; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Ciężkie AEs (SAEs): 47% vs 48%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09); p = 0,82; (wynik metaanalizy).

Hipokalcemia: 17% vs 12%, istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu, RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69); p = 0,0075, NNH = 23 (95% CI: 14; 85); (wynik metaanalizy).

Zgony: 15% vs 14%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,44 (95% CI: 0,55; 3,77); p = 0,4596; (wynik metaanalizy).

Zgony związane z leczeniem: 0% vs 0,1%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Hiperglikemia: 1,4% vs 1,2%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,20 (95% CI: 0,52; 2,77); p = 0,6642; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

Martwica kości szczęki (ONJ): 4% vs 3%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 1,51 (95% CI: 0,93; 2,46); p = 0,0965; (wynik metaanalizy).

Ostra białaczka: 0% vs 0,1%, brak istotnych statystycznie różnic między grupami, RR = 0,33 (95% CI: 0,01; 8,19); p = 0,5018; porównanie bezpośrednie (badanie *Raje 2018*).

DEN versus BSC

Zgony: Ryzyko wystąpienia zgonu było **istotnie statystycznie większe u chorych otrzymujących BSC vs ZOL: RR = 2,49 (95% CI: 1,36; 4,57), p = 0,0032, NNH = 4 (95% CI: 2; 8)** (badanie *Avilés 2007*). Porównanie pośrednie DEN vs BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu, RR = 0,58 (95% CI: 0,18; 1,80).

Hiperglikemia: BSC vs ZOL wskazywało na brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia tego AE: RR = 0,82 (95% CI: 0,45; 1,50); p = 0,5151 (badanie *Avilés 2013*). W porównaniu pośrednim DEN vs BSC nie odnotowano istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii po zastosowaniu denosumabu: RR = 1,47 (95% CI: 0,52; 4,13).

W badaniach *Avilés 2007* i *Avilés 2013* (ZOL vs BSC) podano, że nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

W badaniu *Avilés 2013* podano informacje, że u żadnego chorego odnotowane AEs nie doprowadziły do zakończenia leczenia, nie stwierdzono też przypadku martwicy kości szczęki u żadnego pacjenta, ani ostrej białaczki, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

Ocena bezpieczeństwa DEN vs ZOL na podstawie wyników badania *Raje 2018*.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, 96% vs 96,8% odpowiednio w grupach DEN vs ZOL, w tym TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 66% vs 47% chorych. Ciężkie AEs (SAEs) w grupach DEN vs ZOL: 46% vs 47% pacjentów. Najczęstszym ciężkim AE (SAE) w obu grupach było zapalenie płuc, odnotowane u 8% w jednej i drugiej grupie. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13% vs 12%, a TEAEs prowadzące do zakończenia badania: 2% vs 1%. AEs prowadzące do zgonu: 10% vs 11%. Zgony przypisywano na ogół wyjściowym stanom współistniejącym u pacjenta. U jednego pacjenta z grupy kwasu zoledronowego doszło do nagłego zgonu sercowego, który badacz uznał za związany z badanym lekiem; żadne inne zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem. Wstrzymanie dożylnego podania leku z powodu określonych w protokole wartości laboratoryjnych: 42 (5%) vs 88 (10%). TEAEs uznane za związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs): u 26% pacjentów w obydwu grupach, w tym TRAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 5% vs 6%, a SAEs u 3% w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia TEAEs, w tym AEs o nasileniu

1-2 stopnia i AEs \geq 3 stopnia, a także SAEs i TRAEs, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do przerwania leczenia badanym lekiem i AEs prowadzących do przerwania badania.

Jako kluczowe zdarzenia niepożądane rozpatrywano TEAEs związane z nefrotoksycnością i stężeniem kreatyniny. **AEs związane z toksycnością nerkową:** 10% vs 17% w grupie DEN vs ZOL. Ryzyko wystąpienia **AEs związanych z nefrotoksycnością** było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL: **RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75); p < 0,0001; NNT = 15 (95% CI: 10; 26)**. Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycnością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL:

- Kreatynina >2 mg/dl: 3,8% vs 6,6%; RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,88); p = 0,0114; NNT = 36 (95% CI: 21; 151),
- Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 3,3% vs 6,5%; RR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,79); p = 0,0029; NNT = 32 (95% CI: 19; 87),
- AEs związane z nefrotoksycnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (95% CI: klirens kreatyniny \leq 60 ml/min): 12,9% vs 26,4%; RR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73); p = 0,0005; NNT = 8 (95% CI: 5; 17),
- Kreatynina > 2 mg/dl: 9,3% vs 15,8%; RR = 0,59 (95% CI: 0,35; 0,99); p = 0,0469; NNT = 16 (95% CI: 8; 575),
- Kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej: 2,6% vs 7,3%; RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,89); p = 0,0270; NNT = 22 (95% CI: 12; 142).

Hipokalcemię zgłoszono u 17% pacjentów w grupie DEN i 12% pacjentów w grupie ZOL, w tym odpowiednio 3% vs 2% o nasileniu 3 stopnia i 1% vs <1% o nasileniu 4 stopnia. Ogółem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było o 36% większe w grupie DEN w porównaniu do ZOL i był to wynik istotny statystycznie: **RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72); p = 0,0091; NNH = 23 (95% CI: 13; 88)**. Nie stwierdzono zgonów z powodu hipokalcemii, natomiast ciężkie zdarzenia hipokalcemii wystąpiły u ośmiu (1%) pacjentów w grupie denosumabu i dwóch (<1%) w grupie kwasu zoledronowego.

Martwica kości szczęki wystąpiła u 4,1% chorych z grupy DEN i 2,8% pacjentów z grupy ZOL (p = 0,147), w tym odpowiednio 2,8% vs 1,9% o nasileniu 1-2 stopnia i 1,3% vs 0,9% o nasileniu 3 stopnia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia tego AEs pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z reakcjami ostrej fazy wystąpiły u 5% pacjentów otrzymujących denosumab i 9% otrzymujących kwas zoledronowy; najczęstszymi były gorączka (1% vs 4%)

i bóle stawów (<1% vs 1%). Ryzyko wystąpienia takich AEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN w porównaniu do ZOL, RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89); p = 0,0091; NNT = 31 (95% CI: 18; 119).

Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs BSC – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania bez randomizacji, w których przedstawiono porównanie DEN z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kości (BMAs, z ang. *bone-modifying agents*): *Bongiovanni 2021*, *Imai 2017* i *Udagawa 2017*. W pierwszym z nich oceniano chorych z rakiem piersi, w drugim analizie przeprowadzono u pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami, natomiast w trzecim w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). We wszystkich próbach u pacjentów występowały przerzuty do kości.

Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były retrospektywnymi próbami kohortowymi z grupą kontrolną, natomiast próba *Bongiovanni 2021* miała charakter prospektywny. W wszystkich próbach wyróżniono grupy chorych, którzy otrzymywali denosumab lub kwas zoledronowy (w badaniu *Bongiovanni 2021* grupa ZOL lub kwas pamidronowy) oraz grupy bez leczenia, którą jako właściwą kontrolę opisano w raporcie.

Próba *Bongiovanni 2021* w grupie DEN uwzględniała 43 pacjentów, a w grupie braku leczenia 67 chorych, badanie *Imai 2017* odpowiednio 50 i 19 pacjentów, a próba *Udagawa 2017* odpowiednio 52 i 46 pacjentów. Badania *Imai 2017* i *Udagawa 2017* były jednośrodkowymi próbami japońskimi, natomiast *Bongiovanni 2021* było wielośrodkową próbą włoską – wszystkie oceniono jako badania bardzo dobrej jakości wg skali NOS. W badaniu *Udagawa 2017* mediana okresu obserwacji w grupie DEN wyniosła 26,6 miesiąca, a w grupie bez leczenia BMA 39,0 miesięcy. W próbie *Bongiovanni 2021* podano tylko, że mediana obserwacji dla wszystkich 220 pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 46 miesięcy (zakres: 6-117).

Skuteczność kliniczna

Powikłania kostne (SRE)

W populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami (*Imai 2017*) najczęstszym rodzajem SRE stwierdzanym u pacjentów było napromienianie kości oraz ucisk rdzenia kręgowego. Wykazano, że ryzyko wystąpienia SRE ogółem było

istotnie mniejsze podczas terapii DEN w odniesieniu do braku leczenia BMA: RR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,81), p = 0,0003, NNT = 3 (95% CI: 2; 6). Podobnie było w przypadku napromienia kości, dla którego ryzyko względne wyniosło RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,85), p = 0,0087, NNT = 4 (95% CI: 2; 14). W badaniu tym podano także, że **mediana czasu wolnego od SRE** była istotnie dłuższa u pacjentów otrzymujących denosumab w porównaniu do chorych bez leczenia BMA zarówno w populacji ogółem, jak i podgrupach chorych z rakiem przełyku, żołądka czy jelita grubego.

Z kolei w **populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca** (*Udagawa 2017*) nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania SRE ogółem między grupą DEN a grupą braku leczenia BMA: RR = 1,22 (95% CI: 0,54; 2,76), p = 0,6396.

Natomiast w **populacji pacjentów z rakiem piersi** (*Bongiovanni 2021*) hazard względny dla SRE w porównaniu pacjentów otrzymujących DEN i chorych nieleczonych (*untreated*) wyniósł 0,20 (95% CI: 0,04; 0,87) – wynik wskazywał, że denosumab istotnie redukuje ryzyko pojawienia się SRE.

Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy próby *Udagawa 2017* (niepłaskonabłonkowy NDRP) podali, że mediana OS w grupie DEN wyniosła 21,4 miesiąca, a w grupie braku leczenia BMA 10,5 miesiąca. Różnice te były nieistotne statystycznie, p = 0,30.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Mediana PFS wśród chorych leczonych EGFR-TKI wyniosła w grupie denosumabu 10,8 miesiąca i 9,3 miesiąca w grupie bez leczenia modyfikującego metabolizm kości – różnice te nie były znamienne (p = 0,95). Natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą na platynie w grupie DEN mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 4,3 miesiąca i także w tym przypadku różnice nie były istotne (p = 0,62) (*Udagawa 2017*).

Bezpieczeństwo

W **populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami** (*Imai 2017*) najczęstszymi AEs były nudności (6,0% vs 10,5%) i zmęczenie (10,0% vs 4,3%). W żadnym z analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między wyodrębnionymi grupami. Nie odnotowano też żadnego przypadku martwicy kości szczęki.

Natomiast u **pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca** (*Udagawa 2017*) wszystkie odnotowane AEs występowały w 1 lub 2 stopniu nasilenia. U czterech pacjentów (7,7%) z grupy DEN stwierdzono martwicę kości szczęki, ale wszystkie przypadki były kontrolowane za pomocą antybiotykoterapii i przerwania leczenia denosumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie DEN były: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu, hipokalcemia oraz martwica kości szczęki.

12 Dyskusja

Kości są częstym miejscem przerzutów z różnego typu nowotworów, najczęściej z guzów litych, w zasadzie, jest to trzecie miejsce pod względem częstości przerzutów (po wątrobie i płucach), najczęściej takich nowotworów jak rak płuca, piersi czy rak gruczołu krokowego (APD Xgeva 2021). Do wystąpienia zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości dochodzi także często w przebiegu nowotworów hematologicznych, takich jak szpiczak plazmocytowy. Komórki nowotworowe, naciekając struktury kostne zmieniają ich lokalne środowisko, zaburzając równowagę pomiędzy czynnością osteoklastów oraz osteoblastów – komórek odpowiedzialnych odpowiednio za rozpuszczanie i resorpcję tkanki kostnej oraz za jej nowotworzenie. W wyniku zaburzenia czynności tych komórek może dojść do szeregu objawów, od zwiększonej łamliwości kości, bólu, zaburzeń gospodarki wapnia oraz fosforu czy ucisku struktur nerwowych. W szczególności, wyróżnia się kategorię zdarzeń kostnych (SRE, z ang. *skeletal-related event*), często obserwowanych przy obecności przerzutów w kościach – obejmuje ona najczęściej złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność prowadzenia radioterapii w obrębie kości lub wykonania zabiegu chirurgicznego w obrębie kości (Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010). Rozwój przerzutów do kości, a w konsekwencji pojawienie się SRE ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia pacjentów i tak obciążonych już podstawową chorobą nowotworową. Pojawienie się SRE często jest związane z nasileniem się bólu kostnego, drętwieniem i mrowieniem kończyn, zmęczeniem oraz kłopotami ze snem, co bezpośrednio przekłada się na obniżenie jakości życia chorych (Ribi 2021). Dodatkowo, pacjenci z przerzutami do kości stanowią również istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne, głównie z powodu wysokiego kosztu leczenia powikłań kostnych i zmian związanych z aktywnością przerzutów w kościach, w tym zabiegów chirurgicznych i radioterapii.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym wynikającym z obecności przerzutów do kości, stosuje się leki modyfikujące metabolizm kości – głównie leków z grupy bisfosfonianów, których głównym przedstawicielem wymienianym na pierwszym miejscu w zaleceniach klinicznych (i refundowany w Polsce) jest kwas zoledronowy. Bisfosfoniany są skutecznymi lekami, z powodzeniem stosowanymi w profilaktyce powikłań kostnych u osób z nowotworami, jednak ich stosowanie nie jest możliwe u wszystkich chorych, np. z upośledzoną czynnością nerek. Dodatkowo, u części chorych dochodzi do nietolerancji bisfosfonianów, co skutkuje koniecznością przedwczesnego zakończenia leczenia osteoprotekcyjnego (APD Xgeva 2021). Ma to istotne znaczenie w warunkach polskich – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów brak jest możliwości zastosowania profilaktyki zdarzeń kostnych – taka sytuacja skutkuje niezaspokojoną potrzebą kliniczną w tej grupie pacjentów. Ponadto także w szpiczaku plazmocytowym często dochodzi do uszkodzenia nerek przez białko monoklonalne, tak więc

nawet u osób bez jeszcze rozwiniętej niewydolności należy unikać leków charakteryzujących się nefrotoksycznością. Uszkodzenie nerek związane ze szpiczakiem jest częste i występuje stopniowo podczas progresji choroby, przy znanym związku między zwiększoną dysfunkcją nerek a zmniejszonymi możliwościami leczenia, jakością życia i przeżywalnością (Raje 2018).

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne w klasie IgG2, wiążące białko RANKL, które z kolei jest aktywatorem osteoklastów – komórek niszczących tkankę kostną. Denosumab, poprzez ograniczenie możliwości oddziaływania białka RANKL na receptory obecne w komórkach osteoklastów, hamuje ich aktywność, a tym samym zatrzymuje proces niszczenia tkanki kostnej. W odróżnieniu od bisfosfonianów, denosumab charakteryzuje się mniejszą nefrotoksycznością – może więc, zgodnie z oceną EMA, być stosowany u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, którzy nie mogą otrzymywać bisfosfonianów. Wprowadzenie refundacji dla tego leku mogłoby więc udostępnić szerszej populacji skuteczne leczenie profilaktyczne zmian kostnych wynikających z przerzutów choroby i byłoby odpowiedzią na obecnie niezaspokojoną potrzebę tej grupy pacjentów.

Celem niniejszej analizy była ocena denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z radiograficznie potwierdzonymi przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości w ramach programu lekowego „Zapobieganie powikłaniom kostnym i dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”. Z uwagi na obecnie refundowane preparaty oraz praktykę kliniczną, jako komparator dla denosumabu wybrano:

- w populacji pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów – najlepszą opieką medyczną (BSC +/- placebo), rozumiane jako brak leczenia,
- w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości:
 - w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem są bisfosfoniany (kwas zoledronowy, ZOL);

- o w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfoniaków komparatorem jest najlepsza opieka medyczna (BSC +/- placebo), rozumiana jako brak leczenia osteoprotekcyjnego.

Zidentyfikowane w procesie wyszukiwania opracowania wtórne i badania pierwotne wskazywały, że obecnie nie ma prób bezpośrednio porównujących denosumab z najlepszą opieką medyczną w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, odnaleziono jedynie 3 badania prowadzone w populacji guzów litych porównujące denosumab z kwasem zoledronowym: *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2010*. Z kolei, po stronie badań oceniających kwas zoledronowy względem placebo uwzględniono 4 próby: *Kohn 2005*, *Rosen 2003*, *Saad 2002*, oraz *Zaghloul 2010*. W tej populacji konieczne więc było zidentyfikowanie badań porównujących kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną (BSC +/- placebo), celem przeprowadzenia porównania pośredniego denosumabu z BSC. W ramach analizy porównania pośredniego włączono również publikacje, prezentujące dodatkowe dane – *Henry 2014* z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim; publikacje *Rosen 2004* oraz *Saad 2004*, prezentujące wyniki z dłuższego okresu obserwacji, a także publikację *Shulman 2004*, prezentującą osobno wyniki w podgrupie chorych z rakiem nerki.

Natomiast w przypadku populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym odnaleziono 2 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające bezpośrednie porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym (DEN vs ZOL): *Raje 2018* i *Raje 2016*. Badanie *Raje 2016* opisywało część populacji większego badania *Henry 2011*; pacjenci ze szpiczakiem stanowili 10% ocenianej populacji. Dodatkowo włączono publikację *Terpos 2021* prezentującą wyniki analizy eksploracyjnej PFS. Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie efektywności denosumabu w dodatkowej populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do zastosowania bisfosfoniaków, gdzie komparatorem będzie placebo/BSC, celem wykonania porównania pośredniego włączono dwa badania z randomizacją oceniające kwas zoledronowy versus BSC: *Avilés 2007* i *Avilés 2013*. Badania te umożliwiły wykonanie porównania w stosunkowo homogenicznej populacji pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem i zmianą kostną, poddawanych pierwszoliniowej terapii przeciwnowotworowej.

Dodatkowo włączono 3 badania bez randomizacji, w których przedstawiono porównanie DEN z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kości (BMAs, z ang. *bone-modifying agents*): *Bongiovanni 2021*, *Imai 2017* i *Udagawa 2017*.

W populacji chorych z guzami litymi wykazano istotną skuteczność denosumabu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia powikłań kostnych. W porównaniu pośrednim, w populacji chorych z rakiem gruczołu

krokowego opornego na kastrację wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z najlepszą opieką medyczną, podobny wynik dało porównanie pośrednie wykonane w populacji niezależnie od rodzaju nowotworu. W obu przypadkach, denosumab niemal o połowę zmniejszył ryzyko wystąpienia zdarzeń SRE w porównaniu do najlepszej opieki medycznej, a obserwowane efekty były znamienne statystycznie. W ramach oceny guzów litych ogółem (bez raka piersi i prostaty) odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do najlepszej opieki medycznej. Również istotny statystycznie, a liczbowo większy efekt odnotowano w populacji chorych z rakiem piersi, jak również u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację, rakiem nerki, jak i wśród pacjentów z rakiem płuca. Przeprowadzone porównanie pośrednie niezależnie od rodzaju nowotworu, podobnie jak w przypadku analiz w poszczególnych typach nowotworów, wskazywało na istotne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń SRE po podaniu denosumabu, w porównaniu do BSC. W populacji chorych z rakiem piersi porównanie pośrednie denosumabu z BSC wskazywało na istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE po stronie denosumabu, wynik również był istotny w populacji guzów litych ogółem, gdzie w analizie również odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości SRE w przypadku zastosowania denosumabu. Wyniki w populacji chorych z przerzutami z guzów litych pochodzą z wysokiej jakości dużych, wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W badaniach bez randomizacji w populacji pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innymi rzadkimi nowotworami ryzyko wystąpienia zdarzeń SRE było istotnie mniejsze podczas terapii denosumabem w porównaniu do braku leczenia modyfikującego metabolizm kości (BMAs, z ang. *bone-modifying agents*). Mediana czasu wolnego od SRE była istotnie dłuższa u pacjentów otrzymujących denosumab w porównaniu do chorych bez leczenia BMA zarówno w populacji ogółem, jak i podgrupach chorych z rakiem przełyku, żołądka czy jelita grubego. Z kolei w populacji chorych z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ryzyku wystąpienia SRE. Natomiast w populacji pacjentów z rakiem piersi hazard względny dla SRE w porównaniu pacjentów otrzymujących denosumab i chorych nieleczonych (*untreated*) wskazywał, że denosumab istotnie redukuje ryzyko pojawienia się SRE. W badaniach bez randomizacji wykazano brak istotnych różnic ryzyka zgonu u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP leczonych denosumabem w porównaniu do braku leczenia BMA.

W ramach porównania pośredniego denosumabu z PBO+BSC w obrębie populacji z guzami litymi, ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa udało się przeprowadzić tylko w zakresie wybranych punktów końcowych – takich, dla których dane były dostępne po obu stronach porównania pośredniego. W

uwzględnionych badaniach DEN vs ZOL prezentowano także inne punkty końcowe, istotne z punktu widzenia analizy klinicznej, które nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim (ze względu na brak korespondujących danych po stronie komparatora), ale zostały przedstawione w ramach osobnego rozdziału, w ramach dodatkowej analizy dla porównania denosumabu z kwasem zoledronowym. W większości przypadków nie odnotowano znamiennych różnic w przeżyciu całkowitym oraz bez progresji choroby pomiędzy grupami DEN a ZOL – wyjątek stanowiła podgrupa chorych z rakiem płuc (w tym w szczególności niedrobnokomórkowym rakiem płuca), w obrębie której obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Odnotowano także, że denosumab również istotnie wydłużał czas do progresji bólu oraz ograniczał wpływ bólu na codzienne aktywności, zarówno u chorych z wyjściowo nieobecny bólem, jak i chorych odczuwających ból wyjściowo, a także istotnie zmniejszał markery obrotu kostnego. Mając na uwadze brak konieczności modyfikacji dawki denosumabu w zależności od stopnia czynności nerek i taka samą farmakokinetykę tego leku co bisfosfoniany, można przyjąć podobną skuteczność denosumabu u pacjentów bez jak i z przeciwwskazaniem/nietolerancją bisfosfonianów.

W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między denosumabem a kwasem zoledronowym w ocenie czasu do pierwszego zdarzenia SRE. Także ocena częstości występowania SRE wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem, a kwasem zoledronowym. W przypadku oceny przeżycia całkowitego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między denosumabem a kwasem zoledronowym. Z kolei ryzyko progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego. Wyniki porównujące denosumab z kwasem zoledronowym pochodzą z wielośrodkowych, wysokiej jakości badań klinicznych z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i podwójnym maskowaniem.

W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym nie udało się wykonać porównania pośredniego denosumabu z BSC w zakresie oceny wpływu na wystąpienie powikłań kostnych (brak wyników dla zbieżnych punktów końcowych po obu stronach porównania). Jednak w bezpośrednim porównaniu denosumabu z kwasem zoledronowym wykazano istotnie wyższą skuteczność denosumabu w wydłużaniu czasu do wystąpienia powikłań kostnych, natomiast kwas zoledronowy istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń SRE w porównaniu do BSC – można więc przypuszczać, że denosumab okazałby się istotnie bardziej skuteczny niż BSC w zmniejszaniu ryzyka powikłań kostnych. W przypadku oceny przeżycia całkowitego, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie hazardu względnego wystąpienia zgonu u chorych leczonych denosumabem w porównaniu z BSC.

Istotność tego efektu potwierdzono w analizach dodatkowych. W ocenie przeżycia bez progresji choroby wykazano, że denosumab w porównaniu do BSC istotnie bardziej zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu.

Analiza bezpieczeństwa denosumabu w populacji chorych z guzami litymi w większości przypadków wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa denosumabu z wynikami u pacjentów otrzymujących BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane hipokalcemii, a także duszność, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu. Natomiast bóle kości obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu denosumabu, w porównaniu do standardowego leczenia.

W populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano u prawie wszystkich pacjentów leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym (ocena na podstawie wyników badania *Raje 2018*). TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u około połowy badanych pacjentów. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym w obu grupach było zapalenie płuc. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zgonu około 10% pacjentów (zgony przypisywano na ogół wyjściowym stanom współistniejącym u pacjenta). U jednego pacjenta z grupy kwasu zoledronowego doszło do nagłego zgonu sercowego, który badacz uznał za związany z badanym lekiem. Żadne inne zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem. TEAEs uznane za związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs) wystąpiły u 26% pacjentów w obydwu grupach. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia TEAEs, w tym AEs o nasileniu 1-2 stopnia i AEs ≥ 3 stopnia, a także SAEs i TRAEs, AEs prowadzących do zgonu, AEs prowadzących do przerwania leczenia badanym lekiem i AEs prowadzących do przerwania badania.

Autorzy badania *Raje 2018* jako kluczowe zdarzenia niepożądane rozpatrywano TEAEs związane z nefrotoksycznością i stężeniem kreatyniny. W grupie denosumabu wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością w porównaniu do kwasu zoledronowego. Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycznością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL. Z kolei hipokalcemia występowała statystycznie znamienne częściej u pacjentów leczonych denosumabem niż kwasem zoledronowym. Nie stwierdzono zgonów z powodu hipokalcemii, natomiast ciężkie zdarzenia hipokalcemii wystąpiły u ośmiu (1%) pacjentów w grupie denosumabu i dwóch (<1%) w grupie kwasu zoledronowego. Martwica kości szczęki była odnotowana u mniej niż 5% chorych leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia tego AEs pomiędzy

grupami. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z reakcjami ostrej fazy stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego.

W populacji chorych ze szpiczakiem porównanie pośrednie bezpieczeństwa stosowania denosumabu z najlepszą opieką medyczną możliwe było tylko dla zgonów i hiperglikemii. W obydwu przypadkach nie wykazano istotnych statystycznie różnic między leczeniem denosumabem a BSC w ryzyku wystąpienia zgonów ani hiperglikemii.

Z uwagi na aktualny stan refundacji leczenia bisfosfonianami w Polsce oraz brak finansowania denosumabu należy podkreślić, że zapobieganiem i leczeniem powikłań kostnych nie są objęci chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami. Należy wskazać zatem na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie dostępu do terapii denosumabem, ponadto w szpiczaku plazmocytowym często dochodzi do uszkodzenia nerek przez białko monoklonalne, tak więc nawet u osób bez jeszcze rozwiniętej niewydolności należy unikać leków charakteryzujących się nefrotoksycznością. Rozpoczęcie refundacji denosumabu w tych populacjach będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (najlepszą opieką medyczną) w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, co skutkowało koniecznością prowadzenia porównania pośredniego – taka analiza obarczona jest ryzykiem, gdyż wymaga szeregu założeń odnośnie heterogeniczności analizowanych badań; w przypadku prowadzonego porównania jednak nie odnotowano potencjalnych źródeł heterogeniczności, a dodatkowe analizy miały na celu weryfikację uzyskanych wyników;
- W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnaleziono badania bezpośrednio porównujące denosumab z kwasem zoledronowym, natomiast brak było badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (najlepszą opieką medyczną) (w przypadku grupy chorych, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancją), konieczne więc było włączenie badań bezpośrednio porównujących kwas zoledronowy z BSC. Powinno się mieć jednak na uwadze ograniczenia metodologiczne związane z porównaniem pośrednim, oraz fakt, że włączone badania po stronie denosumabu i BSC różnią się okresem kilku lat, kiedy były przeprowadzane, co może wpływać na różnice w schematach leczenia choroby podstawowej które były stosowane u tych pacjentów (choć oba ramiona w zakresie danego porównania bezpośredniego podlegały zastosowaniu tych samych procedur). W przeglądzie systematycznym celem zachowania najwyższej wiarygodności założono, że w pierwszej kolejności do porównania pośredniego po stronie komparatora będą włączane badania prowadzone z zaślepieniem i placebo (taką metodykę miały badania dla DEN), ale w tym wypadku ze względu na brak takich prób klinicznych dla porównania ZOL vs PBO/BSC dopuszczono badania bez zaślepienia, z grupą kontrolną w postaci BSC (bez zastosowania bisfosfonianów).
- Denosumab charakteryzuje się niższą nefrotoksycznością niż kwas zoledronowy, przez co może być stosowany u osób z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów. Ponieważ kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów jest wtórne (kryterium refundacyjne) i badania rejestryjne dla denosumabu porównywały ten lek z aktywną kontrolą – kwasem zoledronowym, zatem nie mogło być ono spełnione w próbach klinicznych. W związku z tym w przeglądzie

systematycznym dopuszczono badania w populacji ogólnej, bez kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów. Można jednak przyjąć, że efekt denosumabu wykazany wśród chorych z czynnością nerek umożliwiającą zastosowanie bisfosfonianów powinien utrzymywać się również w populacji z upośledzoną czynnością nerek: mając na uwadze brak konieczności modyfikacji dawki denosumabu w zależności od stopnia czynności nerek i taką samą farmakokinetykę tego leku co bisfosfoniany (*ChPL Xgeva 2020*), można przyjąć podobną skuteczność denosumabu u pacjentów bez jak i z przeciwwskazaniem/nietolerancją bisfosfonianów;

- Jednym z głównych przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów jest niewydolność nerek, ze względu jednak, że w każdym z włączonych badań w jednym z ramion był kwas zoledronowy nie mogły zostać one przeprowadzone w takiej populacji; niemniej w badaniu RCT oceniającym populację chorych ze szpiczakiem plazmocytowym ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego – w badaniu *Raje 2018* w ocenie bezpieczeństwa dla tego parametru odnotowano istotne różnice na korzyść denosumabu;
- Biorąc pod uwagę charakter porównania pośredniego, zakres oceny jest determinowany przez dostępność punktów końcowych po obu stronach porównania pośredniego, oraz sposób prezentacji wyników w poszczególnych badaniach – w związku z tym, porównanie pośrednie mogło być wykonane jedynie w wąskim zakresie punktów końcowych; niemniej jednak, w populacji pacjentów z guzami litymi w ramach porównania pośredniego zostały porównane najważniejsze punkty końcowe w ocenie profilaktyki zdarzeń kostnych – czas do pierwszego SRE oraz częstość występowania tych zdarzeń;
- W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ocena wpływu leczenia na powikłania kostne/zdarzenia SRE ze względu na różnice w raportowaniu tego punktu końcowego w badaniach dla DEN i BSC wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, należy przy tym podkreślić, że to dodatkowe porównanie (obok podstawowego versus ZON w ogólnej populacji chorych na szpiczaka) to dotyczy tylko części docelowej populacji ze szpiczakiem (z przeciwwskazaniami/nietolerancją bisfosfonianów);
- Nie odnaleziono badań porównujących DEN vs ZOL lub brak leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji PCM, a dla porównania denosumabu vs brak leczenia BMAs w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych włączono tylko 3 badania bez randomizacji, które opierały się na danych rejestrowych zbieranych retrospektywnie albo prospektywnie.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *Zaghloul 2010* odbiegało od pozostałych badań uwzględnionych po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC w ramach porównania pośredniego w populacji chorych z guzami litymi: były to stosunkowo niewielka próba (40 pacjentów ogółem, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniono przynajmniej kilkaset pacjentów), w której oceniono jedynie skuteczność kliniczną, w rzadko spotykanej w innych badaniach populacji chorych z rakiem pęcherza, do tego nie było do końca jasne, jaki rodzaj zaślepienia zastosowano w badaniu, oraz czy randomizacja była utajniona; niemniej jednak, przeprowadzone analizy wrażliwości, w ramach których wykluczano to badanie z metaanaliz, nie wskazywały by jego uwzględnienie istotnie wpływało na ostateczne wyniki;
- W badaniu *Henry 2011* populacja ogólna uwzględniała zarówno chorych z guzami litymi, jak również pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – w związku z tym analizy oparto na dodatkowej publikacji *Henry 2014*, w której oceniano podgrupę pacjentów z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim – fakt, że analiza przedstawiona w publikacji dotyczyła jedynie podgrupy chorych z badania *Henry 2011* może stanowić pewne ograniczenie;
- Populacja badania *Raje 2016* (chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym) stanowiła niewielką część (10%) część populacji większego badania *Henry 2011* – prowadzonego w populacji z przerzutami z guzów litych (z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem plazmocytowym; analiza statystyczna była zaplanowana dla całej populacji uwzględnionej w badaniu *Henry 2011* (1779 pacjentów), w związku z czym wyniki dla podgrupy chorych ze szpiczakiem mogły być zaburzone – w badaniu *Henry 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, jednak analiza w populacji pacjentów ze szpiczakiem, bez uwzględnienia dopasowania (*ad hoc*) wskazywała na istotne pogorszenie przeżycia u chorych z grupy denosumabu; autorzy przeprowadzili szczegółową analizę różnic w zmiennych wyjściowych i zmiennych w trakcie badania (*baseline/on-study variables*) w ramionach badania, które mogły mieć wpływ na różnicę w przeżywalności i wykonano kilka analiz dodatkowych uwzględniających różne czynniki dopasowania;
- Badania porównujące kwas zoledronowy z BSC w populacji PCM były słabej jakości – były to badania bez zaślepienia, jedno z nich (*Avilés 2007*) poza informacją o obecnej randomizacji nie przedstawiło żadnych szczegółów jej dotyczących; badania przedstawiały bardzo szczątkowy opis przepływu chorych;

- W tekście publikacji *Avilés 2007* podano błędnie, że zmarło 37 pacjentów (zamiast 36) – 10 (20%) w grupie ZOL i 26 w grupie kontrolnej, ponadto 10 stanowi 21,7% z 46 chorych (a nie 20%);
- W publikacji *Avilés 2013* w kryteriach włączenia zaznaczono, że do badania włączano chorych ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, to w badaniu 36% i 37% pacjentów odpowiednio w grupie ZOL i grupie kontrolnej miało status ECOG >2; autorzy nie wyjaśnili przyczyn;
- W dwóch (*Bongiovanni 2021* i *Udagawa 2017*) spośród 3 badań bez randomizacji, które opierały się na danych rejestrowych zbieranych retrospektywnie albo prospektywnie, oceniających denosumab w porównaniu do brak leczenia BMAs w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych, nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat dawkowania denosumabu – założono jednak, że był on stosowany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;
- W próbie *Bongiovanni 2021* wyniki porównania DEN vs brak leczenia BMAs przedstawiono tylko dla jednego z wielu innych prezentowanych w publikacji do badania punktów końcowych.

14 Wnioski końcowe

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko białku RANKL, wiążąc się z nim hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz jej niszczenie indukowane przez nowotwór. U pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych (SRE), obejmujących złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości. Z uwagi brak finansowania denosumabu leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym są pozbawieni chorzy z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do bisfosfonianów. W populacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych wykazano istotną wyższość denosumabu nad placebo w zakresie zmniejszania ryzyka SRE, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa. Porównanie z brakiem leczenia zapobiegającego SRE wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wskazuje na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. W tej jednostce chorobowej często dochodzi do uszkodzenia nerek przez białko monoklonalne, tak więc należy unikać leków nefrotoksycznych. Wykazano wyższość denosumabu nad kwasem zoledronowym w wydłużaniu przeżycia bez progresji choroby, przy podobnym wpływie na ryzyko SRE. Rozpoczęcie refundacji denosumabu w tych populacjach będzie zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

15 Załączniki

15.1 Wszystkie TEAEs odnotowane w badaniu *Raje 2018*

Tabela 71. Wszystkie TEAEs; DEN vs ZOL; badanie *Raje 2018*.

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Biegunka	306/850 (36,0%)	297/852 (34,9%)	1,03 (0,91; 1,17); p = 0,6227	0,01 (-0,03; 0,06); p = 0,6227
Nudności	282/850 (33,2%)	273/852 (32,0%)	1,04 (0,90; 1,19); p = 0,6178	0,01 (-0,03; 0,06); p = 0,6177
Zaparcia	205/850 (24,1%)	206/852 (24,2%)	1,00 (0,84; 1,18); p = 0,9766	0,00 (-0,04; 0,04); p = 0,9766
Zmęczenie	193/850 (22,7%)	218/852 (25,6%)	0,89 (0,75; 1,05); p = 0,1655	-0,03 (-0,07; 0,01); p = 0,1647
Gorączka	180/850 (21,2%)	211/852 (24,8%)	0,86 (0,72; 1,02); p = 0,0790	-0,04 (-0,08; 0,00); p = 0,0781
Neutropenia	212/850 (24,9%)	195/852 (22,9%)	1,09 (0,92; 1,29); p = 0,3209	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3205
Trombocytopenia (Małopłytkowość)	208/850 (24,5%)	169/852 (19,8%)	1,23 (1,03; 1,48); p = 0,0218; NNH = 22 (12; 144)	0,05 (0,01; 0,09); p = 0,0211
Niedokrwistość	242/850 (28,5%)	225/852 (26,4%)	1,08 (0,92; 1,26); p = 0,3407	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3403
Gorączka neutropeniczna	102/850 (12,0%)	98/852 (11,5%)	1,04 (0,80; 1,35); p = 0,7499	0,00 (-0,03; 0,04); p = 0,7499
Leukopenia	57/850 (6,7%)	44/852 (5,2%)	1,30 (0,89; 1,90); p = 0,1798	0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,1782
Zapalenie płuc	104/850 (12,2%)	112/852 (13,1%)	0,93 (0,73; 1,19); p = 0,5728	-0,01 (-0,04; 0,02); p = 0,5727
Posocznica	23/850 (2,7%)	25/852 (2,9%)	0,92 (0,53; 1,61); p = 0,7760	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7760
Hipokaliemia	136/850 (16,0%)	144/852 (16,9%)	0,95 (0,76; 1,17); p = 0,6161	-0,01 (-0,04; 0,03); p = 0,6160
Hipofosfatemia	71/850 (8,4%)	62/852 (7,3%)	1,15 (0,83; 1,59); p = 0,4087	0,01 (-0,01; 0,04); p = 0,4082
Hipokalcemia	159/850 (18,7%)	112/852 (13,1%)	1,42 (1,14; 1,77); p = 0,0020; NNH = 18 (11; 48)	0,06 (0,02; 0,09); p = 0,0018
Odwodnienie	34/850 (4,0%)	31/852 (3,6%)	1,10 (0,68; 1,77); p = 0,7080	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,7079
Zmniejszony apetyt	137/850 (16,1%)	161/852 (18,9%)	0,80 (0,70; 0,92); p = 0,0014; NNT = 7 (5; 18)	-0,14 (-0,23; -0,06); p = 0,0011
Zapalenie błony śluzowej	76/850 (8,9%)	52/852 (6,1%)	1,37 (1,02; 1,85); p = 0,0357; NNH = 11 (6; 123)	0,10 (0,01; 0,18); p = 0,0321

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zmniejszona liczba płytek krwi	60/850 (7,1%)	69/852 (8,1%)	0,82 (0,61; 1,10); p = 0,1869	-0,06 (-0,14; 0,03); p = 0,1858
Ból pleców	195/850 (22,9%)	178/852 (20,9%)	1,10 (0,92; 1,31); p = 0,3072	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3067
Omdlenie	17/850 (2,0%)	23/852 (2,7%)	0,74 (0,40; 1,38); p = 0,3428	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,3406
Szpiczak komórek plazmatycznych	26/850 (3,1%)	26/852 (3,1%)	1,00 (0,59; 1,71); p = 0,9931	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9931
Ostre uszkodzenie nerek	31/850 (3,6%)	39/852 (4,6%)	0,80 (0,50; 1,26); p = 0,3350	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3336
Kaszel	171/850 (20,1%)	155/852 (18,2%)	1,11 (0,91; 1,34); p = 0,3132	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,3128
Wymioty	146/850 (17,2%)	160/852 (18,8%)	0,91 (0,75; 1,12); p = 0,3895	-0,02 (-0,05; 0,02); p = 0,3891
Obrzęk obwodowy	150/850 (17,6%)	136/852 (16,0%)	1,11 (0,89; 1,37); p = 0,3530	0,02 (-0,02; 0,05); p = 0,3526
Neuropatia obwodowa	123/850 (14,5%)	137/852 (16,1%)	0,90 (0,72; 1,13); p = 0,3565	-0,02 (-0,05; 0,02); p = 0,3560
Zakażenia górnych dróg oddechowych	131/850 (15,4%)	110/852 (12,9%)	1,19 (0,94; 1,51); p = 0,1397	0,03 (-0,01; 0,06); p = 0,1387
Bezsenna	120/850 (14,1%)	122/852 (14,3%)	0,99 (0,78; 1,25); p = 0,9052	0,00 (-0,04; 0,03); p = 0,9052
Ból kończyn	118/850 (13,9%)	132/852 (15,5%)	0,90 (0,71; 1,13); p = 0,3483	-0,02 (-0,05; 0,02); p = 0,3478
Wysypka	122/850 (14,4%)	98/852 (11,5%)	1,25 (0,97; 1,60); p = 0,0805	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0794
Ból stawów	120/850 (14,1%)	116/852 (13,6%)	1,04 (0,82; 1,31); p = 0,7642	0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,7642
Astenia	108/850 (12,7%)	123/852 (14,4%)	0,88 (0,69; 1,12); p = 0,2977	-0,02 (-0,05; 0,02); p = 0,2970
Ból kości	93/850 (10,9%)	107/852 (12,6%)	0,87 (0,67; 1,13); p = 0,3007	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,3000
Ból głowy	96/850 (11,3%)	76/852 (8,9%)	1,27 (0,95; 1,68); p = 0,1053	0,02 (0,00; 0,05); p = 0,1040
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	84/850 (9,9%)	89/852 (10,4%)	0,95 (0,71; 1,26); p = 0,7005	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,7004
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	264/850 (31,1%)	259/852 (30,4%)	1,02 (0,89; 1,18); p = 0,7680	0,01 (-0,04; 0,05); p = 0,7680
Pancytopenia	9/850 (1,1%)	5/852 (0,6%)	1,80 (0,61; 5,36); p = 0,2882	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2811
Aplazja szpiku kostnego z gorączką	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Trombocytoza	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zespół nadmiernej lepkości	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zaburzenia płytek krwi	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Agranulocytoza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Koagulopatia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Granulocytopenia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedokrwistość hemolityczna	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedokrwistość hemolityczna auto-immunologiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperglobulinemia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedokrwistość hipochromiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mikroangiopatia zakrzepowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niewydolność szpiku kostnego	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Cytopenia	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Bicytopenia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwistość normocytarna normochromowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenia i zarażenia	196/850 (23,1%)	189/852 (22,2%)	1,04 (0,87; 1,24); p = 0,6659	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,6659
Zakażenie dróg moczowych	10/850 (1,2%)	13/852 (1,5%)	0,77 (0,34; 1,75); p = 0,5337	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5324
Infekcja dolnych dróg oddechowych	7/850 (0,8%)	10/852 (1,2%)	0,70 (0,27; 1,83); p = 0,4700	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4674
Infekcja dróg oddechowych	7/850 (0,8%)	8/852 (0,9%)	0,88 (0,32; 2,41); p = 0,7990	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7989
Grypa	7/850 (0,8%)	4/852 (0,5%)	1,75 (0,52; 5,97); p = 0,3685	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3621
Wstrząs septyczny	6/850 (0,7%)	6/852 (0,7%)	1,00 (0,32; 3,10); p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9967
Zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>)	6/850 (0,7%)	5/852 (0,6%)	1,20 (0,37; 3,93); p = 0,7596	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7593
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Półpasiec	5/850 (0,6%)	10/852 (1,2%)	0,50 (0,17; 1,46); p = 0,2054	-0,01 (-0,01; 0,00); p = 0,1959
Zapalenie oskrzeli	5/850 (0,6%)	6/852 (0,7%)	0,84 (0,26; 2,73); p = 0,7656	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7652
Posocznica z neutropenią	5/850 (0,6%)	5/852 (0,6%)	1,00 (0,29; 3,45); p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9970
Zakażenie	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Infekcja bakteryjna	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Infekcja związana z urządzeniem (<i>device related infection</i>)	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Infekcja zęba	4/850 (0,5%)	0/852 (0,0%)	9,02 (0,49; 167,30); p = 0,1399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,0725
Urosepsa	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Zapalenie uchyłków	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Zapalenie szpiku	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Zakażenie wirusem cytomegalii	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Infekcja gorączkowa (<i>febrile infection</i>)	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Infekcja gronkowcowa	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Bakteriemia	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakażenie płuc (<i>lung infection</i>)	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Kandydoza jamy ustnej	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Bakteryjne zapalenie płuc	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakaźne zapalenie jelit	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zapalenie tchawicy i oskrzeli	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Infekcja wirusowa	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Bakteriemia gronkowcowa	1/850 (0,1%)	4/852 (0,5%)	0,25 (0,03; 2,24); p = 0,2153	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1794

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Posocznica bakteryjna	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Róża	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Zapalenie ozębnej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Infekcja rany	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Bakteryjne zapalenie stawów	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Infekcja w miejscu cewnika	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Infekcja dróg moczowych Escherichia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zakaźne zapalenie jelita grubego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Posocznica pneumokokowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie płuc wywołane przez bakterię <i>Legionella Pneumophila</i>	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Salmonelloza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie zatok	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Posocznica gronkowcowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Bakteryjny ropień	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre krwotoczne zapalenie spojówek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakaźne zapalenie stawów	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia <i>Bacillus</i>	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakaźne zapalenie kaletki maziowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie tkanki łącznej męskiego zewnętrznego narządu płciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Oczodołowe zapalenie tkanki łącznej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zakaźne zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia Clostridium	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Posocznica <i>Corynebacterium</i>	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Choroba Creutzfeldta-Jakoba	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie jelita grubego wywołane wirusem cytomegalii	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Infekcja grzybiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Grzybica skóry	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka narządów płciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień dziąsła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka zwykła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Reaktywacja infekcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Grzybica dolnych dróg oddechowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Meningokokowe zapalenie opon mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pneumokokowe zapalenie opon mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mięczak zakaźny (<i>molluscum contagiosum</i>)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze zapalenie powięzi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze wrzodziejące zapalenie przyzębia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kandydoza jamy ustnej i gardła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie ucha środkowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Ropień krocza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie otrzewnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień okołomigdałkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pneumokokowe zapalenie płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirus syncytialny dróg oddechowych zapalenia płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirusowe zapalenie płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Posocznica pozabiegowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruźlica płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień moszny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół posocznicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwica septyczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia paciorkowcowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirusowe zapalenie zatok	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieżyt żołądka i jelit	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Posocznica Escherichia	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie oskrzelików	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie dziąseł	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zakażenie wirusem <i>Parainfluenzae</i>	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ostre zapalenie zatok	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Adenowirusowe krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Nietypowe zapalenie płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przewlekłe zapalenie zatok	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie pęcherza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie naczyń i siatkówki wywołane wirusem cytomegalii	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Biegunka zakaźna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja ucha	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bakteriemia <i>Enterobacter</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień zewnątrzoponowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie mieszków włosowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kandydoza przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień pachwiny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie wątroby typu B	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
<i>Herpes zoster</i> rozsiany skórnie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rozsiewany półpasiec	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenie ludzkim herpeswirusem 6	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Międzykręgowe zapalenie krążka międzykręgowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bakteriemia <i>Klebsiella</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja <i>Klebsiella</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bakteryjne zapalenie opon mózgowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja z neutropenią	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zapalenie gardła	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Gronkowcowe zapalenie płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja pozabiegowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja rany pooperacyjnej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Posocznica rzekoma	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja <i>Pseudomonas</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie miazgi dentystycznej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Grzybica infekcji dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja kanału korzeniowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Candida skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja rdzenia kręgowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja skóry gronkowcami	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie migdałków	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja bakteryjna dróg moczowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Gronkowiec zakażenia rany	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	138/850 (16,2%)	128/852 (15,0%)	1,08 (0,87; 1,35); p = 0,4914	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,4912
Hiponatremia	14/850 (1,6%)	11/852 (1,3%)	1,28 (0,58; 2,79); p = 0,5427	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5416

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Hiperglikemia	12/850 (1,4%)	10/852 (1,2%)	1,20 (0,52; 2,77); p = 0,6642	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6638
Hiperkaliemia	9/850 (1,1%)	2/852 (0,2%)	4,51 (0,98; 20,81); p = 0,0535	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0338
Hipoalbuminemia	5/850 (0,6%)	3/852 (0,4%)	1,67 (0,40; 6,97); p = 0,4813	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4765
Hipoglikemia	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Hiperkalcemia	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Hipomagnezemia	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Cukrzyca	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Hiperurykemia	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Brak prawidłowego rozwoju (<i>failure to thrive</i> , FTT)	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Dna moczanowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Wyniszczenie (<i>cachexia</i>)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Brak równowagi elektrolitowej	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Hipernatremia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stan hiperosmolarny hiperglikemii	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperfosfatemia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hemochromatoza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Otyłość	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Cukrzyca typu 2	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół rozpadu guza	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Hipermagnezemia	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Hiperwoleミア (<i>fluid overload</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemosyderoza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Hiperchloremia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperproteinemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hipertriglicydemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kwasica mleczanowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kwasica mocznicowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Słaba utrata masy ciała	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	109/850 (12,8%)	97/852 (11,4%)	1,13 (0,87; 1,46); p = 0,3633	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,3629
Zapalenie jamy ustnej	10/850 (1,2%)	7/852 (0,8%)	1,43 (0,55; 3,74); p = 0,4641	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4617
Ból brzucha	5/850 (0,6%)	7/852 (0,8%)	0,72 (0,23; 2,25); p = 0,5669	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5650
Zapalenie okrężnicy	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Dysfagia (trudności w połykaniu)	1/850 (0,1%)	4/852 (0,5%)	0,25 (0,03; 2,24); p = 0,2153	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1794
Niedrożność jelita cienkiego	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Próchnica zębów	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Przepuklina pachwinowa	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Krwotok z przewodu pokarmowego	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118
Napadowy ból odbytu (<i>proctalgia</i>)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie przewodu pokarmowego	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Niedrożność jelit (<i>intestinal obstruction</i>)	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Zapalenie przełyku	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Wzdęcie brzucha	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Perforacja jelita grubego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zapalenie trzustki	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok z odbytu	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Przepuklina brzuszna uwięziona	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból w dole brzucha	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wodobrzusze	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uchyłek jelitowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niestrawność	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Perforacja przewodu pokarmowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelit (<i>ileus</i>)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwak w jamie brzusznej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelita grubego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mechaniczna niedrożność jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok z jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dyskomfort w jamie ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze zapalenie jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelit częściowa (<i>subileus</i>)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dyskomfort w jamie brzusznej	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Nieżyt żołądka	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ból w nadbrzuszu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Krwak ściany brzucha	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Przewlekłe zapalenie żołądka	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwienne zapalenie okrężnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Biegunka krwotoczna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wrzód dwunastnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kamienie kałowe (<i>faecaloma</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Amyloidoza przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemoroidy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedrożność jelit (<i>ileus paralytic</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Stolec smolisty (<i>melaena</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neutropeniczne zapalenie okrężnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie odbytnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	98/850 (11,5%)	99/852 (11,6%)	0,99 (0,76; 1,29); p = 0,9536	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9536
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	7/850 (0,8%)	6/852 (0,7%)	1,17 (0,39; 3,47); p = 0,7777	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7774
Ból	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Zespół dysfunkcji wielonarządowej	4/850 (0,5%)	5/852 (0,6%)	0,80 (0,22; 2,98); p = 0,7414	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7408
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118
Nagły zgon	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zgon	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Zaburzenia chodu	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Obrzęk	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Hiperpyreksja	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Progresja choroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Złe samopoczucie	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Nagła śmierć sercowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niepożądana reakcja na lek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obrzęk twarzy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniony obrzęk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zlokalizowany obrzęk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszony stan sprawności	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból w klatce piersiowej	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Zapalenie żył w miejscu cewnika	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hipertermia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Choroba grypopodobna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia wyników badań i procedur (investigations)	84/850 (9,9%)	97/852 (11,4%)	0,87 (0,66; 1,14); p = 0,3152	-0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,3145
Zmniejszona liczba płytek krwi	34/850 (4,0%)	40/852 (4,7%)	0,85 (0,54; 1,33); p = 0,4827	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,4821
Zmniejszona liczba białych krwinek	14/850 (1,6%)	13/852 (1,5%)	1,08 (0,51; 2,28); p = 0,8414	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,8414
Podwyższona ALT	12/850 (1,4%)	9/852 (1,1%)	1,34 (0,57; 3,16); p = 0,5081	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5066
Zmniejszona liczba neutrofilów	10/850 (1,2%)	14/852 (1,6%)	0,72 (0,32; 1,60); p = 0,4165	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4140
Podwyższona AST	9/850 (1,1%)	2/852 (0,2%)	4,51 (0,98; 20,81); p = 0,0535	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0338
Zmniejszona masa ciała	7/850 (0,8%)	5/852 (0,6%)	1,40 (0,45; 4,40); p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5596
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Zwiększone stężenie kreatyny we krwi	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zmniejszona liczba limfocytów	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zwiększona ilość białka C-reaktywnego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Liczba neutrofilii	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zwiększenie masy ciała	1/850 (0,1%)	5/852 (0,6%)	0,20 (0,02; 1,71); p = 0,1420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1019
Zwiększona aktywność aminotransferaz	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększone stężenie immunoglobuliny M we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zmniejszone stężenie potasu we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Pogorszenie stanu sprawności ECOG	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększenie INR	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększenie aktywności amylazy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwiększona ilość sprzężonej bilirubiny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszone stężenie sodu we krwi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszona frakcja wyrzutowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieregularne tętno	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wykrywalna immunoglobulina monoklonalna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieprawidłowa ilość białka całkowitego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Podwyższone stężenie glukozy we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zwiększone stężenie immunoglobuliny G we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zmniejszone stężenie fosforu we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Hemoglobina	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nieprawidłowe stężenie hemoglobiny	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zmniejszona przyczepność płytek krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nieprawidłowa ilość elektrolitów we krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Podwyższona temperatura ciała	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona liczba plazmocytoz w szpiku kostnym	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona ilość łańcuchów lekkich	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zmniejszone nasycenie tlenem	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pozytywny wynik testu na <i>Staphylococcus</i>	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79/850 (9,3%)	88/852 (10,3%)	0,90 (0,67; 1,20); p = 0,4734	-0,01 (-0,04; 0,02); p = 0,4731
Martwica kości szczęki	11/850 (1,3%)	14/852 (1,6%)	0,79 (0,36; 1,72); p = 0,5505	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5494
Oslabienie mięśni	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Ból mięśniowo-szkieletowy	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Zmniejszona mobilność	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból szczęki	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Złamanie patologiczne	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Ból kręgosłupa	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból mięśni	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Ból szyi	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Osteonekroza	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie kości i stawów	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Artretyzm	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Utrata kości	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie stawów spowodowane dną moczaniową	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Występ krążka międzykręgowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kręgozmyk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie ścięgien	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stenoza kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Masa tkanki miękkiej (<i>soft tissue mass</i>)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Odsłonięta kość w szczęcie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból w boku	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperkreatynemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wysięk w stawie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Atropia mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skurcze mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie kości	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Osteoliza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu nerwowego	62/850 (7,3%)	79/852 (9,3%)	0,79 (0,57; 1,08); p = 0,1400	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,1385
Omdlenie	10/850 (1,2%)	19/852 (2,2%)	0,53 (0,25; 1,13); p = 0,0990	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0927
Ucisk rdzenia kręgowego	6/850 (0,7%)	11/852 (1,3%)	0,55 (0,20; 1,47); p = 0,2320	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,2244
Neuropatia obwodowa	6/850 (0,7%)	3/852 (0,4%)	2,00 (0,50; 7,99); p = 0,3242	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3144
Udar mózgowo-naczyniowy	5/850 (0,6%)	6/852 (0,7%)	0,84 (0,26; 2,73); p = 0,7656	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7652
Obwodowa neuropatia czuciowa	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118
Polineuropatia	3/850 (0,4%)	6/852 (0,7%)	0,50 (0,13; 2,00); p = 0,3275	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3174
Zawroty głowy	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Encefalopatia	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Utrata przytomności	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Udar niedokrwienny	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zawał lakunarny	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Paraplegia	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Atak/napad (<i>seizure</i>)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rwa kulszowa	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Niedoczulica	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Senność	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Ucisk na przewód szyjny	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok wewnątrzczaszkowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Hemipareza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedowład	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Krwotok podpajęczynówkowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Amnezja	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Migrena podstawna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwężenie naczyń mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mielopatia szyjki macicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Demencja typu Alzheimerera	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obniżony poziom świadomości	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Padaczka	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniony napad toniczno-klo- niczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Masa wewnątrzczaszkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwyrodnienie nerwów	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obwodowa neuropatia ruchowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Neuralgia po opryszczce	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zjawiska przypominające drgawki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia sensoryczne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Neuropatia toksyczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok mózgowy	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Niedokrwienie mózgu	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Parapareza	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Ból głowy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Parestezja	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Przejściowy atak niedokrwienny	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Uraz mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zespół ogona końskiego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia poznawcze	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Śpiączka	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neuropatia cukrzycowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Dysestezja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemianaestezja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemiplegia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwieny zawał mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Mielopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neurotoksyczność	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Paraliż	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Radikulopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Drżenie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	59/850 (6,9%)	61/852 (7,2%)	0,97 (0,69; 1,37); p = 0,8603	0,00 (-0,03; 0,02); p = 0,8603
Zatorowość płucna	15/850 (1,8%)	14/852 (1,6%)	1,07 (0,52; 2,21); p = 0,8465	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,8464
Duszność	8/850 (0,9%)	12/852 (1,4%)	0,67 (0,27; 1,63); p = 0,3744	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,3709
Niewydolność oddechowa	5/850 (0,6%)	8/852 (0,9%)	0,63 (0,21; 1,91); p = 0,4103	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4058
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	5/850 (0,6%)	0/852 (0,0%)	11,03 (0,61; 199,09); p = 0,1040	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0403
Wysięk opłucnowy	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Niedotlenienie	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Krwawienie z nosa	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Ból jamy ustnej i gardła	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
POChP	2/850 (0,2%)	7/852 (0,8%)	0,29 (0,06; 1,37); p = 0,1182	-0,01 (-0,01; 0,00); p = 0,0949
Obrzęk płuc	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Ostra niewydolność oddechowa	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakrzepica tętnicy płucnej	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Astma	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Choroba płuc (<i>lung disorder</i>)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwłóknienie płuc	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Ostry obrzęk płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Duszność wysiłkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia opłucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwłóknienie opłucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból opłucnowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nadciśnienie płucne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kwasica oddechowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stridor	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Świszczący oddech	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Śródmiąższowa choroba płuc	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Produktywny kaszel	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Odma płucna	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Przyspieszona częstość oddechów (<i>tachypnoe</i>)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Niedrożność oskrzeli	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bronchopneumopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skurcz oskrzeli	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przewlekła niewydolność oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rozedma	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Duszność nocna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niekardiogeny obrzęk płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Aspiracja zapalenia płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zasadowica oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wzrost ilości plwociny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	47/850 (5,5%)	44/852 (5,2%)	1,07 (0,72; 1,60); p = 0,7379	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7378
Szpiczak komórek plazmatycznych	23/850 (2,7%)	25/852 (2,9%)	0,92 (0,53; 1,61); p = 0,7760	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7760
Plazmocytoza	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Guczolakorak okrężnicy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rak okrężnicy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rak prostaty	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Białaczka plazmatyczna	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Złośliwy wysięk opłucnowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Guczolakorak trzustki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak podstawnokomórkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak szyjki macicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Przewlekła białaczka mielomonocyto- towa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak jelita grubego z przerzutami	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rozlany chłoniak z dużych komórek B	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruzołakorak endometrium	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak wątrobowokomórkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Czerniak złośliwy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Przerzuty do kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Syndrom mielodysplastyczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Guz neuroendokryny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Chłoniak nieziarniczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruzołakorak odbytnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mięsak	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruzołakorak jelita cienkiego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Paraproteinemia	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Ostra białaczka szpikowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak płaskonabłonkowy skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak pęcherza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nawrót raka pęcherza moczowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Naczyniak krwionośny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwór złośliwy miednicy ner- kowej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium I	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Gruzołak jajnika	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Nawrót szpiczaka komórek plazmatycznych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak płaskonabłonkowy płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia naczyniowe	47/850 (5,5%)	34/852 (4,0%)	1,39 (0,90; 2,13); p = 0,1380	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1358
Nadciśnienie tętnicze	14/850 (1,6%)	9/852 (1,1%)	1,56 (0,68; 3,58); p = 0,2954	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2912
Zakrzepica żył głębokich	13/850 (1,5%)	6/852 (0,7%)	2,17 (0,83; 5,69); p = 0,1143	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1051
Niedociśnienie tętnicze	8/850 (0,9%)	4/852 (0,5%)	2,00 (0,61; 6,63); p = 0,2546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2449
Niedociśnienie ortostatyczne	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Zapaść krążeniowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Rozwarstwienie aorty	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwiak	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zakrzepica aorty	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kryzys nadciśnieniowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wstrząs hipowolemiczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Choroba zarostowa tętnic obwodowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Tętniak tętnicy obwodowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedokrwienie obwodowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie żyły	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół po zakrzepicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepowe zapalenie żył	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepica	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepica żył	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Tętniak aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pęknięcie tętniaka aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pęknięcie rozwarstwienia aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Embolizm	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nadciśnienie pierwotne	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchowne	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia serca	43/850 (5,1%)	52/852 (6,1%)	0,83 (0,56; 1,23); p = 0,3488	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3478
Zawał serca	10/850 (1,2%)	6/852 (0,7%)	1,67 (0,61; 4,58); p = 0,3182	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3128
Zastoinowa niewydolność serca	7/850 (0,8%)	5/852 (0,6%)	1,40 (0,45; 4,40); p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5596
Zatrzymanie akcji serca	5/850 (0,6%)	9/852 (1,1%)	0,56 (0,19; 1,65); p = 0,2921	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2847
Migotanie przedsionków	4/850 (0,5%)	11/852 (1,3%)	0,36 (0,12; 1,14); p = 0,0828	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0697
Niedokrwienie mięśnia sercowego	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Ostry zawał mięśnia sercowego	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Tachykardia nadkomorowa	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Choroba wieńcowa	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Dławica piersiowa	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Częstoskurcz	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Przewlekła niewydolność serca	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zapalenie mięśnia sercowego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Wysięk osierdziowy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zawał mięśnia sercowego	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Ostry zespół wieńcowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zaburzenia pracy serca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kardiomiopatia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie osierdzia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Tachyarytmia nadkomorowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bradykardia	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Ostra niewydolność serca	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zatrzymanie krążenia i oddechu	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Niestabilna dławica piersiowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niemiarowość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Trzepotanie przedsionków	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Amyloidoza serca	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność sercowo-naczyniowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność prawej komory	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bradykardia zatokowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Dysfunkcja węzła zatokowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Urazy, zatrucia i procedury komplikacje	39/850 (4,6%)	34/852 (4,0%)	1,15 (0,73; 1,80); p = 0,5433	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,5429
Złamanie kręgosłupa piersiowego	11/850 (1,3%)	7/852 (0,8%)	1,58 (0,61; 4,04); p = 0,3449	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3407
Złamanie kręgosłupa lędźwiowego	8/850 (0,9%)	11/852 (1,3%)	0,73 (0,29; 1,80); p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4920
Złamanie szyjki kości udowej	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Upadek	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Złamanie biodra	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Złamanie kości udowej	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Złamanie kości ramiennej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Złamanie ręki	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Uraz brzucha	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wyciek zespolenia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stłuczenie mózgu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kręgow szyjnych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Powikłania transplantacji szpiku kostnego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wstrząs	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kości strzałkowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pęknięta kość kulszowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uraz głowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dysfunkcja nerwu krtaniowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból proceduralny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie żebra	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie łopatki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwiak podtwardówkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zerwanie ścięgna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kości piszczelowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność tchawicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Krwotok po zabiegu	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Pęknięta kość krzyżowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwichnięcie stawów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skaleczenie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wiele złamań	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zerwanie mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zatrucie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Toksyczność dla różnych czynników	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rana	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	36/850 (4,2%)	37/852 (4,3%)	0,98 (0,62; 1,53); p = 0,9129	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9129
Ostre uszkodzenie nerek	20/850 (2,4%)	22/852 (2,6%)	0,91 (0,50; 1,66); p = 0,7606	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7605
Niewydolność nerek	8/850 (0,9%)	6/852 (0,7%)	1,34 (0,47; 3,84); p = 0,5897	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5884
Przewlekła choroba nerek	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Zatrzymanie moczu	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zaburzenia czynności nerek	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Perforacja pęcherza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia mikcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia czynności nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność moczowodu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kamica moczowodowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Niedrożność dróg moczowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwiomocz	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,02; 50,46); p = 0,9991	0,00 (0,00; 0,00); p = 1,0000
Kamica nerkowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Oliguria	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kolka nerkowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia psychiczne	21/850 (2,5%)	20/852 (2,3%)	1,05 (0,57; 1,93); p = 0,8684	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,8684
Stan splątania	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Delirium	6/850 (0,7%)	2/852 (0,2%)	3,01 (0,61; 14,86); p = 0,1768	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1553
Depresja	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Bezsenna	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Zmiany stanu psychicznego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Agresja	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenie psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia psychotyczne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niepokój	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Samobójstwo	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Podniecenie (<i>agitation</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Depresyjny nastrój	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Poważna depresja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niemota (<i>mutism</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia snu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Próba samobójcza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20/850 (2,4%)	14/852 (1,6%)	1,43 (0,73; 2,82); p = 0,2981	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2953
Wysypka rumieniowa	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Uogólniona wysypka	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Pokrzywka	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Wysypka plamisto-grudkowa	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Osutki polekowe (drug eruption)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Wyprysk (ekzema)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zaburzenia skóry	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Łysienie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Owrzodzenie odleżynowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Łuszczycza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wysypka plamkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Owrzodzenie skóry	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Rumień wielopostaciowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Blizna keloidowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wybroczyny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Purpura	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	12/850 (1,4%)	9/852 (1,1%)	1,34 (0,57; 3,16); p = 0,5081	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5066
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Nieprawidłowa czynność wątroby	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Kamica żółciowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Hiperbilirubinemia	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Uszkodzenie wątroby wywołane lekami	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zaburzenia wątroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Ostra niewydolność wątroby	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwężenie dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre zapalenie dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Perforacja pęcherzyka żółciowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Toksyczne zapalenie wątroby	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hepatotoksyczność	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia oka	11/850 (1,3%)	11/852 (1,3%)	1,00 (0,44; 2,30); p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9956
Zaćma	5/850 (0,6%)	9/852 (1,1%)	0,56 (0,19; 1,65); p = 0,2921	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2847
Zaćma korowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból oka	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie rogówki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwłóknienie płamki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Odwarstwienie siatkówki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niewyraźne widzenie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Podwinięcie powieki (entropion)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wyrzeszcz (exophthalmos)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedowład mięśni zewnątrzgałkowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Jaskra	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6/850 (0,7%)	5/852 (0,6%)	1,20 (0,37; 3,93); p = 0,7596	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7593
Łagodny przerost gruczołu krokowego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból moszny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Masa jąder	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wypadanie pochwy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból miednicy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Brak menstruacji	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie gruczołu krokowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Obrzęk moszny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia ucha i błędnika	6/850 (0,7%)	1/852 (0,1%)	6,01 (0,73; 49,85); p = 0,0964	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0578
Zawroty głowy (vertigo)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Niedosłuch	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Głuchota	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból ucha zewnętrznego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pozycyjne zawroty głowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2/850 (0,2%)	5/852 (0,6%)	0,40 (0,08; 2,06); p = 0,2739	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2567
Stabilizacja wewnętrzna złamania	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Usunięcie urządzenia wewnątrzmacicznej antykoncepcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Operacja zaćmy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Naprawa przetoki	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Artroplastyka stawu kolanowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wycięcie nowotworu skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

Najczęstsze TEAE	DEN, n/N (%)	ZOL, n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Wrywanie zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu immunologicznego	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostra GVHD w jelicie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Reakcja anafilaktyczna	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nadwrażliwość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Dysgeneza gonad (aplasia)	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Zaburzenia endokrynologiczne	1/850 (0,1%)	5/852 (0,6%)	0,20 (0,02; 1,71); p = 0,1420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1019
Niewydolność kory nadnerczy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperkalcemia złośliwa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Cykl anowulacyjny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedoczynność tarczycy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zespół odstawienia steroidów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Problemy z produktem	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Awaria urządzenia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uszkodzenie urządzenia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

15.2 TEAEs ≥ 3 stopnia odnotowane w badaniu *Raje 2018*

Tabela 72. TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; DEN vs ZOL; badanie *Raje 2018*.

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Biegunka	34/850 (4,0%)	35/852 (4,1%)	0,97 (0,61; 1,55); p = 0,9101	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9101
Nudności	21/850 (2,5%)	24/852 (2,8%)	0,88 (0,49; 1,56); p = 0,6564	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,6561
Zaparcia	9/850 (1,1%)	6/852 (0,7%)	1,50 (0,54; 4,21); p = 0,4371	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4339
Zmęczenie	14/850 (1,6%)	22/852 (2,6%)	0,64 (0,33; 1,24); p = 0,1840	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,1797
Gorączka	19/850 (2,2%)	16/852 (1,9%)	1,19 (0,62; 2,30); p = 0,6040	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,6035
Neutropenia	126/850 (14,8%)	125/852 (14,7%)	1,01 (0,80; 1,27); p = 0,9295	0,00 (-0,03; 0,04); p = 0,9295
Trombocytopenia (Małopłytkowość)	120/850 (14,1%)	103/852 (12,1%)	1,17 (0,91; 1,49); p = 0,2156	0,02 (-0,01; 0,05); p = 0,2148
Niedokrwistość	100/850 (11,8%)	85/852 (10,0%)	1,18 (0,90; 1,55); p = 0,2367	0,02 (-0,01; 0,05); p = 0,2358
Gorączka neutropeniczna	96/850 (11,3%)	87/852 (10,2%)	1,11 (0,84; 1,45); p = 0,4711	0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,4708
Leukopenia	29/850 (3,4%)	20/852 (2,3%)	1,45 (0,83; 2,55); p = 0,1920	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,1891
Zapalenie płuc	65/850 (7,6%)	70/852 (8,2%)	0,93 (0,67; 1,29); p = 0,6642	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,6641
Posocznica	22/850 (2,6%)	21/852 (2,5%)	1,05 (0,58; 1,89); p = 0,8711	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,8711
Hipokaliemia	40/850 (4,7%)	38/852 (4,5%)	1,06 (0,68; 1,63); p = 0,8085	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,8084
Hipofosfatemia	34/850 (4,0%)	28/852 (3,3%)	1,22 (0,74; 1,99); p = 0,4329	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4320
Hipokalcemia	34/850 (4,0%)	22/852 (2,6%)	1,55 (0,91; 2,63); p = 0,1041	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,1009
Odwodnienie	17/850 (2,0%)	10/852 (1,2%)	1,70 (0,78; 3,70); p = 0,1779	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1724
Zmniejszony apetyt	14/850 (1,6%)	17/852 (2,0%)	0,83 (0,41; 1,66); p = 0,5917	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,5911
Zapalenie błony śluzowej	21/850 (2,5%)	15/852 (1,8%)	1,40 (0,73; 2,70); p = 0,3112	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,3087
Zmniejszona liczba płytek krwi	34/850 (4,0%)	40/852 (4,7%)	0,85 (0,54; 1,33); p = 0,4827	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,4821
Ból pleców	27/850 (3,2%)	25/852 (2,9%)	1,08 (0,63; 1,85); p = 0,7717	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,7716
Omdlenie	10/850 (1,2%)	19/852 (2,2%)	0,53 (0,25; 1,13); p = 0,0990	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0927

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Szpiczak komórek plazmatycznych	23/850 (2,7%)	25/852 (2,9%)	0,92 (0,53; 1,61); p = 0,7760	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7760
Ostre uszkodzenie nerek	20/850 (2,4%)	22/852 (2,6%)	0,91 (0,50; 1,66); p = 0,7606	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7605
Kaszel	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Wymioty	13/850 (1,5%)	12/852 (1,4%)	1,09 (0,50; 2,37); p = 0,8357	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,8357
Obrzęk obwodowy	7/850 (0,8%)	3/852 (0,4%)	2,34 (0,61; 9,01); p = 0,2171	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2032
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	0/852 (0,0%)	4,01 (0,85; 18,83); p = 0,0784	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0565
Ból kończyn	8/850 (0,9%)	11/852 (1,3%)	0,73 (0,29; 1,80); p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4920
Wysypka	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Ból stawów	7/850 (0,8%)	7/852 (0,8%)	1,00 (0,35; 2,85); p = 0,9965	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9965
Astenia	14/850 (1,6%)	16/852 (1,9%)	0,88 (0,43; 1,79); p = 0,7176	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7174
Ból kości	8/850 (0,9%)	11/852 (1,3%)	0,73 (0,29; 1,80); p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4920
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	264/850 (31,1%)	259/852 (30,4%)	1,02 (0,89; 1,18); p = 0,7680	0,01 (-0,04; 0,05); p = 0,7680
Pancytopenia	9/850 (1,1%)	5/852 (0,6%)	1,80 (0,61; 5,36); p = 0,2882	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2811
Aplazja szpiku kostnego z gorączką	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Trombocytoza	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zespół nadmiernej lepkości	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zaburzenia płytek krwi	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Agranulocytoza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Koagulopatia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Granulocytopenia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedokrwistość hemolityczna	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Hiperglobulinemia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedokrwistość hipochromiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mikroangiopatia zakrzepowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niewydolność szpiku kostnego	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Cytopenia	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Bicytopenia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwistość normocytarna normochromowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenia i zarażenia	196/850 (23,1%)	189/852 (22,2%)	1,04 (0,87; 1,24); p = 0,6659	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,6659
Zakażenie dróg moczowych	10/850 (1,2%)	13/852 (1,5%)	0,77 (0,34; 1,75); p = 0,5337	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5324
Infekcja dolnych dróg oddechowych	7/850 (0,8%)	10/852 (1,2%)	0,70 (0,27; 1,83); p = 0,4700	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4674
Infekcja dróg oddechowych	7/850 (0,8%)	8/852 (0,9%)	0,88 (0,32; 2,41); p = 0,7990	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7989
Grypa	7/850 (0,8%)	4/852 (0,5%)	1,75 (0,52; 5,97); p = 0,3685	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3621
Wstrząs septyczny	6/850 (0,7%)	6/852 (0,7%)	1,00 (0,32; 3,10); p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9967
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	6/850 (0,7%)	5/852 (0,6%)	1,20 (0,37; 3,93); p = 0,7596	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7593
Zapalenie jelita grubego wywołane przez Clostridium difficile	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Półpasiec	5/850 (0,6%)	10/852 (1,2%)	0,50 (0,17; 1,46); p = 0,2054	-0,01 (-0,01; 0,00); p = 0,1959
Zapalenie oskrzeli	5/850 (0,6%)	6/852 (0,7%)	0,84 (0,26; 2,73); p = 0,7656	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7652
Posocznica z neutropenią	5/850 (0,6%)	5/852 (0,6%)	1,00 (0,29; 3,45); p = 0,9970	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9970
Zakażenie	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Infekcja bakteryjna	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Infekcja związana z urządzeniem (device related infection)	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Infekcja zęba	4/850 (0,5%)	0/852 (0,0%)	9,02 (0,49; 167,30); p = 0,1399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,0725

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Urosepsa	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Zapalenie uchyłków	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Zapalenie szpiku	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Zakażenie Clostridium difficile	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Zakażenie wirusem cytomegalii	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Infekcja gorączkowa (febrile infection)	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Infekcja gronkowcowa	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Bakteriemia	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakażenie płuc (lung infection)	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Kandydoza jamy ustnej	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Bakteryjne zapalenie płuc	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakaźne zapalenie jelit	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zapalenie tchawicy i oskrzeli	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Infekcja wirusowa	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Bakteriemia gronkowcowa	1/850 (0,1%)	4/852 (0,5%)	0,25 (0,03; 2,24); p = 0,2153	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1794
Posocznica bakteryjna	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Róża	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Zapalenie ozębnej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Infekcja rany	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Bakteryjne zapalenie stawów	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Infekcja w miejscu cewnika	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Infekcja dróg moczowych Escherichia	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakaźne zapalenie jelita grubego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Posocznica pneumokokowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie płuc wywołane przez bakterię Legionella Pneumophila	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Salmonelloza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie zatok	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Posocznica gronkowcowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Bakteryjny ropień	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre krwotoczne zapalenie spojówek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakaźne zapalenie stawów	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia Bacillus	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakaźne zapalenie kaletki maziowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie tkanki łącznej męskiego zewnętrznego narządu płciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Oczodołowe zapalenie tkanki łącznej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakaźne zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia Clostridium	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Posocznica Corynebacterium	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Choroba Creutzfeldta-Jakoba	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie jelita grubego wywołane wirusem cytomegalii	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Infekcja grzybiczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Grzybica skóry	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka narządów płciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień dziąsła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka zwykła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Reaktywacja infekcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Grzybica dolnych dróg oddechowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Meningokokowe zapalenie opon mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pneumokokowe zapalenie opon mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mięczak zakaźny (molluscum contagiosum)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze zapalenie powięzi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze wrzodziejące zapalenie przyzębia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Opryszczka jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kandydoza jamy ustnej i gardła	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie ucha środkowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień krocza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie otrzewnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień okołomigdałkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pneumokokowe zapalenie płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirus syncytialny dróg oddechowych zapalenia płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirusowe zapalenie płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Posocznica pozabiegowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Gruźlica płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ropień moszny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół posocznicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwica septyczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bakteriemia paciorkowcowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wirusowe zapalenie zatok	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieżyt żołądka i jelit	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Posocznica Escherichia	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie oskrzelików	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie dziąseł	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zakażenie wirusem Parainfluenzae	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ostre zapalenie zatok	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Adenowirusowe krwotoczne zapa- lenie pęcherza moczowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nietypowe zapalenie płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przewlekłe zapalenie zatok	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie pęcherza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie naczyń i siatkówki wywołane wirusem cytomegalii	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Biegunka zakaźna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja ucha	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Bakteriemia Enterobacter	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień zewnątrzoponowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie mieszków włosowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kandydoza przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień pachwiny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie wątroby typu B	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Herpes zoster rozsiany skórnie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rozsiewany półpasiec	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenie ludzkim herpeswirusem 6	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Międzykręgowo zapalenie krążka międzykręgowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bakteriemia Klebsiella	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja Klebsiella	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bakteryjne zapalenie opon mózgowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja z neutropenią	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie gardła	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakażenie Pneumocystis jirovecii	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Gronkowcowe zapalenie płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja pozabiegowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja rany pooperacyjnej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Posocznica rzekoma	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Infekcja Pseudomonas	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie miazgi dentystycznej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Grzybica infekcji dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja kanału korzeniowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Candida skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja rdzenia kręgowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja skóry gronkowcami	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie migdałków	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ropień zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Infekcja bakteryjna dróg moczowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Gronkowiec zakażenia rany	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	138/850 (16,2%)	128/852 (15,0%)	1,08 (0,87; 1,35); p = 0,4914	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,4912
Hiponatremia	14/850 (1,6%)	11/852 (1,3%)	1,28 (0,58; 2,79); p = 0,5427	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5416
Hiperglikemia	12/850 (1,4%)	10/852 (1,2%)	1,20 (0,52; 2,77); p = 0,6642	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,6638
Hiperkaliemia	9/850 (1,1%)	2/852 (0,2%)	4,51 (0,98; 20,81); p = 0,0535	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0338
Hipoalbuminemia	5/850 (0,6%)	3/852 (0,4%)	1,67 (0,40; 6,97); p = 0,4813	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4765
Hipoglikemia	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Hiperkalcemia	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Hipomagnezemia	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Cukrzyca	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Hiperurykemia	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Brak prawidłowego rozwoju (failure to thrive, FTT)	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Dna moczanowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Wyniszczenie (cachexia)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Brak równowagi elektrolitowej	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Hipernatremia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stan hiperosmolarny hiperglikemii	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperfosfatemia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hemochromatoza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Otyłość	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Cukrzyca typu 2	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół rozpadu guza	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Hipermagnezemia	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Hiperwolemia (fluid overload)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemosyderoza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperchloremia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperproteinemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hipertriglicydemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kwasica mleczanowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kwasica mocznicowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Słaba utrata masy ciała	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	109/850 (12,8%)	97/852 (11,4%)	1,13 (0,87; 1,46); p = 0,3633	0,01 (-0,02; 0,05); p = 0,3629

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie jamy ustnej	10/850 (1,2%)	7/852 (0,8%)	1,43 (0,55; 3,74); p = 0,4641	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4617
Ból brzucha	5/850 (0,6%)	7/852 (0,8%)	0,72 (0,23; 2,25); p = 0,5669	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5650
Zapalenie okrężnicy	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Dysfagia (trudności w połykaniu)	1/850 (0,1%)	4/852 (0,5%)	0,25 (0,03; 2,24); p = 0,2153	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1794
Niedrożność jelita cienkiego	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Próchnica zębów	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Przepuklina pachwinowa	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Krwotok z przewodu pokarmowego	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118
Napadowy ból odbytu (<i>proctalgia</i>)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zapalenie przewodu pokarmowego	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Niedrożność jelit (intestinal obstruction)	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Zapalenie przełyku	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Wzdęcie brzucha	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Perforacja jelita grubego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie trzustki	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok z odbytu	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Przepuklina brzuszna uwieczniona	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból w dole brzucha	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wodobrzusze	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uchyłek jelitowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niestrawność	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Perforacja przewodu pokarmowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelit (ileus)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwiak w jamie brzusznej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelita grubego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mechaniczna niedrożność jelit	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok z jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dyskomfort w jamie ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Martwicze zapalenie jamy ustnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność jelit częściowa (subileus)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dyskomfort w jamie brzusznej	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Nieżyt żołądka	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Ból w nadbrzuszu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Krwiak ściany brzucha	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przewlekłe zapalenie żołądka	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwiennie zapalenie okrężnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Biegunka krwotoczna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wrzód dwunastnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kamienie kałowe (faecaloma)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Amyloidoza przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemoroidy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Niedrożność jelit (ileus paralytic)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Stolec smolisty (melaena)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neutropeniczne zapalenie okrężnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie odbytnicy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	98/850 (11,5%)	99/852 (11,6%)	0,99 (0,76; 1,29); p = 0,9536	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9536
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	7/850 (0,8%)	6/852 (0,7%)	1,17 (0,39; 3,47); p = 0,7777	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7774
Ból	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Zespół dysfunkcji wielonarządowej	4/850 (0,5%)	5/852 (0,6%)	0,80 (0,22; 2,98); p = 0,7414	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7408
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118
Nagły zgon	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zgon	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Zaburzenia chodu	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Obrzęk	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Hiperpyreksja	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Progresja choroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Złe samopoczucie	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Nagła śmierć sercowa	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niepożądana reakcja na lek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obrzęk twarzy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniony obrzęk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zlokalizowany obrzęk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszony stan sprawności	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból w klatce piersiowej	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Zapalenie żył w miejscu cewnika	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hipertermia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Choroba grypopodobna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia wyników badań i procedur (<i>investigations</i>)	84/850 (9,9%)	97/852 (11,4%)	0,87 (0,66; 1,14); p = 0,3152	-0,02 (-0,04; 0,01); p = 0,3145
Zmniejszona liczba płytek krwi	34/850 (4,0%)	40/852 (4,7%)	0,85 (0,54; 1,33); p = 0,4827	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,4821
Zmniejszona liczba białych krwinek	14/850 (1,6%)	13/852 (1,5%)	1,08 (0,51; 2,28); p = 0,8414	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,8414
Podwyższona ALT	12/850 (1,4%)	9/852 (1,1%)	1,34 (0,57; 3,16); p = 0,5081	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5066
Zmniejszona liczba neutrofilów	10/850 (1,2%)	14/852 (1,6%)	0,72 (0,32; 1,60); p = 0,4165	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,4140
Podwyższona AST	9/850 (1,1%)	2/852 (0,2%)	4,51 (0,98; 20,81); p = 0,0535	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0338
Zmniejszona masa ciała	7/850 (0,8%)	5/852 (0,6%)	1,40 (0,45; 4,40); p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5596
Zwiększona aktywność gamma-glu-tamylotransferazy	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Zwiększone stężenie kreatyny we krwi	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	3/850 (0,4%)	5/852 (0,6%)	0,60 (0,14; 2,51); p = 0,4853	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4803
Zmniejszona liczba limfocytów	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zwiększona ilość białka C-reaktywnego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Liczba neutrofilii	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zwiększenie masy ciała	1/850 (0,1%)	5/852 (0,6%)	0,20 (0,02; 1,71); p = 0,1420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1019

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zwiększona aktywność aminotransferaz	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększone stężenie immunoglobuliny M we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zmniejszone stężenie potasu we krwi	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Pogorszenie stanu sprawności ECOG	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększenie INR	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwiększenie aktywności amylazy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwiększona ilość sprzężonej bilirubiny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszone stężenie sodu we krwi	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zmniejszona frakcja wyrzutowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieregularne tętno	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wykrywalna immunoglobulina monoklonalna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nieprawidłowa ilość białka całkowitego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Podwyższone stężenie glukozy we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zwiększone stężenie immunoglobuliny G we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zmniejszone stężenie fosforu we krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Hemoglobina	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nieprawidłowe stężenie hemoglobiny	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zmniejszona przyczepność płytek krwi	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nieprawidłowa ilość elektrolitów we krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Podwyższona temperatura ciała	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona liczba płytek krwi	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwiększona ilość łańcuchów lekkich	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zmniejszone nasycenie tlenem	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pozytywny wynik testu na Staphylococcus	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79/850 (9,3%)	88/852 (10,3%)	0,90 (0,67; 1,20); p = 0,4734	-0,01 (-0,04; 0,02); p = 0,4731
Martwica kości szczęki	11/850 (1,3%)	14/852 (1,6%)	0,79 (0,36; 1,72); p = 0,5505	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5494
Oslabienie mięśni	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	5/850 (0,6%)	4/852 (0,5%)	1,25 (0,34; 4,65); p = 0,7361	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7356
Ból mięśniowo-szkieletowy	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Zmniejszona mobilność	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból szczęki	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Złamanie patologiczne	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból kręgosłupa	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból mięśni	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Ból szyi	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Osteonekroza	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zapalenie kości i stawów	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Artretyzm	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Utrata kości	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie stawów spowodowane dną moczanową	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Występ krążka międzykręgowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kręgozmyk	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie ścięgien	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stenoza kanału kręgowego w od- cinku lędźwiowym	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Masa tkanki miękkiej (<i>soft tissue mass</i>)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Odsłonięta kość w szczęcie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Ból w boku	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hiperkreatynemia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wysięk w stawie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Atropia mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skurcze mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zapalenie kości	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Osteoliza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu nerwowego	62/850 (7,3%)	79/852 (9,3%)	0,79 (0,57; 1,08); p = 0,1400	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,1385
Omdlenie	10/850 (1,2%)	19/852 (2,2%)	0,53 (0,25; 1,13); p = 0,0990	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0927
Ucisk rdzenia kręgowego	6/850 (0,7%)	11/852 (1,3%)	0,55 (0,20; 1,47); p = 0,2320	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,2244
Neuropatia obwodowa	6/850 (0,7%)	3/852 (0,4%)	2,00 (0,50; 7,99); p = 0,3242	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3144
Udar mózgowo-naczyniowy	5/850 (0,6%)	6/852 (0,7%)	0,84 (0,26; 2,73); p = 0,7656	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7652
Obwodowa neuropatia czuciowa	4/850 (0,5%)	2/852 (0,2%)	2,00 (0,37; 10,92); p = 0,4212	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,4118

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Polineuropatia	3/850 (0,4%)	6/852 (0,7%)	0,50 (0,13; 2,00); p = 0,3275	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3174
Zawroty głowy	3/850 (0,4%)	2/852 (0,2%)	1,50 (0,25; 8,98); p = 0,6546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,6524
Encefalopatia	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Utrata przytomności	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Udar niedokrwienny	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zawał lakunarny	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Paraplegia	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Atak/napad (<i>seizure</i>)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rwa kulszowa	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Niedoczulica	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Senność	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Ucisk na przewód szyjny	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok wewnątrzczaszkowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Hemipareza	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Niedowład	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwotok podpajęczynówkowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Amnezja	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Migrena podstawna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwężenie naczyń mózgowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mielopatia szyjki macicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Demencja typu Alzheimerera	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obniżony poziom świadomości	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Padaczka	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uogólniony napad toniczno-kloniczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Masa wewnątrzczaszkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwyrodnienie nerwów	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Obwodowa neuropatia ruchowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Neuralgia po opryszczce	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zjawiska przypominające drgawki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia sensoryczne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Neuropatia toksyczna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok mózgowy	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Niedokrwienie mózgu	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Parapareza	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Ból głowy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Parestezja	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Przejęciowy atak niedokrwienny	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Uraz mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zespół ogona końskiego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia poznawcze	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Śpiączka	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neuropatia cukrzycowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Dysestezja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hemianaestezja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Hemiplegia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedokrwienny zawał mózgu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Mielopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Neurotoksyczność	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Paraliż	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Radikulopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Drżenie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	59/850 (6,9%)	61/852 (7,2%)	0,97 (0,69; 1,37); p = 0,8603	0,00 (-0,03; 0,02); p = 0,8603
Zatorowość płucna	15/850 (1,8%)	14/852 (1,6%)	1,07 (0,52; 2,21); p = 0,8465	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,8464
Duszność	8/850 (0,9%)	12/852 (1,4%)	0,67 (0,27; 1,63); p = 0,3744	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,3709
Niewydolność oddechowa	5/850 (0,6%)	8/852 (0,9%)	0,63 (0,21; 1,91); p = 0,4103	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4058
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	5/850 (0,6%)	0/852 (0,0%)	11,03 (0,61; 199,09); p = 0,1040	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0403
Wysięk opłucnowy	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Niedotlenienie	3/850 (0,4%)	4/852 (0,5%)	0,75 (0,17; 3,35); p = 0,7081	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,7071
Krwawienie z nosa	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Ból jamy ustnej i gardła	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
POChP	2/850 (0,2%)	7/852 (0,8%)	0,29 (0,06; 1,37); p = 0,1182	-0,01 (-0,01; 0,00); p = 0,0949
Obrzęk płuc	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Ostra niewydolność oddechowa	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zakrzepica tętnicy płucnej	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Astma	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Choroba płuc (<i>lung disorder</i>)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zwłóknienie płuc	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Ostry obrzęk płuc	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Duszność wysiłkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia opłucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwłóknienie opłucnej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból opłucnowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Nadciśnienie płucne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kwasica oddechowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stridor	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Świszczący oddech	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Śródmiąższowa choroba płuc	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Produktywny kaszel	0/850 (0,0%)	3/852 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77); p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1326
Odma płucna	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Przyspieszona częstość oddechów (tachypnoe)	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Niedrożność oskrzeli	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bronchopneumopatia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skurcz oskrzeli	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Przewlekła niewydolność oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rozedma	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Duszność nocna	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niekardiogeny obrzęk płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Aspiracja zapalenia płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zasadowica oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność oddechowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wzrost ilości plwociny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	47/850 (5,5%)	44/852 (5,2%)	1,07 (0,72; 1,60); p = 0,7379	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7378
Szpiczak komórek plazmatycznych	23/850 (2,7%)	25/852 (2,9%)	0,92 (0,53; 1,61); p = 0,7760	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7760
Plazmocytoza	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235
Gruczolakorak okrężnicy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rak okrężnicy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Rak prostaty	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Białaczka plazmatyczna	1/850 (0,1%)	3/852 (0,4%)	0,33 (0,03; 3,21); p = 0,3420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,3175
Złośliwy wysięk opłucnowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Gruczolakorak trzustki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak podstawnokomórkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak szyjki macicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Przewlekła białaczka mielomonocytoza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak jelita grubego z przerzutami	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rozlany chłoniak z dużych komórek B	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Gruczolakorak endometrium	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rak wątrobowokomórkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Czerniak złośliwy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Przerzuty do kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Syndrom mielodysplastyczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Guz neuroendokryny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Chłoniak nieziarnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Guczolakorak odbytnicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Mięsak	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Guczolakorak jelita cienkiego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Paraproteinemia	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Ostra białaczka szpikowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak płaskonabłonkowy skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak pęcherza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nawrót raka pęcherza moczowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Naczyniak krwionośny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nowotwór złośliwy miednicy ner- kowej	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium I	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Guczolak jajnika	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nawrót szpiczaka komórek plazma- tycznych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Rak płaskonabłonkowy płuc	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia naczyniowe	47/850 (5,5%)	34/852 (4,0%)	1,39 (0,90; 2,13); p = 0,1380	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1358
Nadciśnienie tętnicze	14/850 (1,6%)	9/852 (1,1%)	1,56 (0,68; 3,58); p = 0,2954	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2912
Zakrzepica żył głębokich	13/850 (1,5%)	6/852 (0,7%)	2,17 (0,83; 5,69); p = 0,1143	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,1051
Niedociśnienie tętnicze	8/850 (0,9%)	4/852 (0,5%)	2,00 (0,61; 6,63); p = 0,2546	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2449
Niedociśnienie ortostatyczne	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapaść krążeniowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Rozwarstwienie aorty	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Krwiak	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zakrzepica aorty	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kryzys nadciśnieniowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wstrząs hipowolemiczny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Choroba zarostowa tętnic obwodowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Tętniak tętnicy obwodowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedokrwienie obwodowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie żyły	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zespół po zakrzepicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepowe zapalenie żył	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepica	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zakrzepica żył	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Tętniak aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pęknięcie tętniaka aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Pęknięcie rozwarstwienia aorty	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Embolizm	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Nadciśnienie pierwotne	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchowne	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia serca	43/850 (5,1%)	52/852 (6,1%)	0,83 (0,56; 1,23); p = 0,3488	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3478

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zawał serca	10/850 (1,2%)	6/852 (0,7%)	1,67 (0,61; 4,58); p = 0,3182	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3128
Zastoinowa niewydolność serca	7/850 (0,8%)	5/852 (0,6%)	1,40 (0,45; 4,40); p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5596
Zatrzymanie akcji serca	5/850 (0,6%)	9/852 (1,1%)	0,56 (0,19; 1,65); p = 0,2921	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2847
Migotanie przedsionków	4/850 (0,5%)	11/852 (1,3%)	0,36 (0,12; 1,14); p = 0,0828	-0,01 (-0,02; 0,00); p = 0,0697
Niedokrwienie mięśnia sercowego	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Ostry zawał mięśnia sercowego	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Tachykardia nadkomorowa	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Choroba wieńcowa	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Dławica piersiowa	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Częstoskurcz	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Przewlekła niewydolność serca	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zapalenie mięśnia sercowego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Wysięk osierdziowy	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Zawał mięśnia sercowego	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Ostry zespół wieńcowy	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zaburzenia pracy serca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kardiomiopatia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie osierdzia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Tachyarytmia nadkomorowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Bradykardia	0/850 (0,0%)	4/852 (0,5%)	0,11 (0,01; 2,07); p = 0,1407	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,0727
Ostra niewydolność serca	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Zatrzymanie krążenia i oddechu	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Niestabilna dławica piersiowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niemiarowość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Trzepotanie przedsionków	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Amyloidozą serca	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność sercowo-naczyniowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niewydolność prawej komory	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Bradykardia zatokowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Dysfunkcja węzła zatokowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Urazy, zatrucia i procedury komplikacje	39/850 (4,6%)	34/852 (4,0%)	1,15 (0,73; 1,80); p = 0,5433	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,5429
Złamanie kręgosłupa piersiowego	11/850 (1,3%)	7/852 (0,8%)	1,58 (0,61; 4,04); p = 0,3449	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3407
Złamanie kręgosłupa lędźwiowego	8/850 (0,9%)	11/852 (1,3%)	0,73 (0,29; 1,80); p = 0,4940	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,4920
Złamanie szyjki kości udowej	2/850 (0,2%)	6/852 (0,7%)	0,33 (0,07; 1,65); p = 0,1786	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1568
Upadek	2/850 (0,2%)	4/852 (0,5%)	0,50 (0,09; 2,73); p = 0,4243	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,4148
Złamanie biodra	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Złamanie kości udowej	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Złamanie kości ramiennej	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Złamanie ręki	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Uraz brzucha	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wyciek zespolenia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Stłuczenie mózgu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kręgów szyjnych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Powikłania transplantacji szpiku kostnego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wstrząs	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kości strzałkowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pęknięta kość kulszowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uraz głowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Dysfunkcja nerwu krtaniowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból proceduralny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie żebra	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie łopatki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kręgosłupa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwiak podtwardówkowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zerwanie ścięgna	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Złamanie kości piszczelowej	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność tchawicy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotok po zabiegu	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Pęknięta kość krzyżowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zwichnięcie stawów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Skaleczenie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wiele złamań	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zerwanie mięśni	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zatrucie	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Toksyczność dla różnych czynników	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Rana	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	36/850 (4,2%)	37/852 (4,3%)	0,98 (0,62; 1,53); p = 0,9129	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9129
Ostre uszkodzenie nerek	20/850 (2,4%)	22/852 (2,6%)	0,91 (0,50; 1,66); p = 0,7606	0,00 (-0,02; 0,01); p = 0,7605
Niewydolność nerek	8/850 (0,9%)	6/852 (0,7%)	1,34 (0,47; 3,84); p = 0,5897	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5884
Przewlekła choroba nerek	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Zatrzymanie moczu	2/850 (0,2%)	1/852 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,07); p = 0,5698	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5621
Zaburzenia czynności nerek	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Perforacja pęcherza	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia mikcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia czynności nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból nerek	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność moczowodu	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Kamica moczowodowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność dróg moczowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Krwimocz	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kamica nerkowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Oliguria	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Kolka nerkowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia psychiczne	21/850 (2,5%)	20/852 (2,3%)	1,05 (0,57; 1,93); p = 0,8684	0,00 (-0,01; 0,02); p = 0,8684
Stan splątania	6/850 (0,7%)	4/852 (0,5%)	1,50 (0,43; 5,31); p = 0,5264	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,5235

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Delirium	6/850 (0,7%)	2/852 (0,2%)	3,01 (0,61; 14,86); p = 0,1768	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1553
Depresja	4/850 (0,5%)	3/852 (0,4%)	1,34 (0,30; 5,95); p = 0,7036	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,7026
Bezsenna	4/850 (0,5%)	1/852 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80); p = 0,2138	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1783
Zmiany stanu psychicznego	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Agresja	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenie psychiczne spowodowane ogólnym stanem zdrowia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zaburzenia psychiatryczne	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niepokój	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Samobójstwo	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Podniecenie (agitation)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Depresyjny nastrój	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Poważna depresja	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niemota (mutism)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia snu	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Próba samobójcza	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20/850 (2,4%)	14/852 (1,6%)	1,43 (0,73; 2,82); p = 0,2981	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,2953
Wysypka rumieniowa	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Uogólniona wysypka	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Pokrzywka	3/850 (0,4%)	1/852 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85); p = 0,3399	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3157
Wysypka plamisto-grudkowa	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Osutki polekowe (drug eruption)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Wyprysk (ekzema)	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zaburzenia skóry	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Łysienie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Owrzodzenie odleżynowe	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Łuszczyca	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wysypka plamkowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Owrzodzenie skóry	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Rumień wielopostaciowy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Blizna keloidowa	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wybroczyny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Purpura	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	12/850 (1,4%)	9/852 (1,1%)	1,34 (0,57; 3,16); p = 0,5081	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,5066
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	3/850 (0,4%)	0/852 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,63); p = 0,1973	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,1323
Nieprawidłowa czynność wątroby	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Kamica żółciowa	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Hiperbilirubinemia	1/850 (0,1%)	2/852 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,52); p = 0,5724	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,5645
Uszkodzenie wątroby wywołane lekami	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Zaburzenia wątroby	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Ostra niewydolność wątroby	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niedrożność dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwężenie dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostre zapalenie dróg żółciowych	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Perforacja pęcherzyka żółciowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Toksyczne zapalenie wątroby	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Hepatotoksyczność	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia oka	11/850 (1,3%)	11/852 (1,3%)	1,00 (0,44; 2,30); p = 0,9956	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,9956
Zaćma	5/850 (0,6%)	9/852 (1,1%)	0,56 (0,19; 1,65); p = 0,2921	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2847
Zaćma korowa	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból oka	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zapalenie rogówki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zwłóknienie płamki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Odwarstwienie siatkówki	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Niewyraźne widzenie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Podwinięcie powieki (<i>entropion</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wytrzeszcz (<i>exophthalmos</i>)	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedowład mięśni zewnątrzgałkowych	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Jaskra	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6/850 (0,7%)	5/852 (0,6%)	1,20 (0,37; 3,93); p = 0,7596	0,00 (-0,01; 0,01); p = 0,7593
Łagodny przerost gruczołu krokowego	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Ból moszny	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Masa jąder	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Wypadanie pochwy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból miednicy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Brak menstruacji	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie gruczołu krokowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Obrzęk moszny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia ucha i błędnika	6/850 (0,7%)	1/852 (0,1%)	6,01 (0,73; 49,85); p = 0,0964	0,01 (0,00; 0,01); p = 0,0578
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	2/850 (0,2%)	0/852 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,24); p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,2469
Niedosłuch	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Głuchota	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ból ucha zewnętrznego	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Pozycyjne zawroty głowy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2/850 (0,2%)	5/852 (0,6%)	0,40 (0,08; 2,06); p = 0,2739	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2567
Stabilizacja wewnętrzna złamania	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Usunięcie urządzenia wewnątrzmacicznej antykoncepcji	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Operacja zaćmy	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Naprawa przetoki	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Artroplastyka stawu kolanowego	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wycięcie nowotworu skóry	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wyrwanie zęba	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zaburzenia układu immunologicznego	2/850 (0,2%)	3/852 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99); p = 0,6583	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,6561
Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Ostra GVHD w jelicie	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Reakcja anafilaktyczna	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Nadwrażliwość	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981

TEAEs ≥ 3 stopnia	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Dysgenezja gonad (<i>aplasia</i>)	2/850 (0,2%)	2/852 (0,2%)	1,00 (0,14; 7,10); p = 0,9981	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9981
Zaburzenia endokrynologiczne	1/850 (0,1%)	5/852 (0,6%)	0,20 (0,02; 1,71); p = 0,1420	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,1019
Niewydolność kory nadnerczy	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Hiperkalcemia złośliwa	0/850 (0,0%)	2/852 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,17); p = 0,2993	0,00 (-0,01; 0,00); p = 0,2472
Cykl anowulacyjny	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Niedoczynność tarczycy	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Zespół odstawienia steroidów	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789
Problemy z produktem	1/850 (0,1%)	1/852 (0,1%)	1,00 (0,06; 16,00); p = 0,9987	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,9987
Awaria urządzenia	1/850 (0,1%)	0/852 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,71); p = 0,5000	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4784
Uszkodzenie urządzenia	0/850 (0,0%)	1/852 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789

15.1 Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji chorych z guzami litymi

15.1.1 Fizazi 2011

Charakterystyka	DEN	ZOL
N-telopeptyd w moczu, mediana (zakres) [nmol/mmol]	53,9 (bd.) IQR: 28,4; 111,9	49,7 (bd.) IQR: 27,4; 112
ALP specyficzne dla kości, mediana (zakres) [ug/l]	34,3 (bd.) IQR: 17,5; 90	31,8 (bd.) IQR: 17,2; 82,2
Klirens kreatyniny > 1,5 ml/s, n/N (%)	331/950 (34,8%)	333/951 (35,0%)
Zawartość hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	125 (16)	126 (16)
Czas od wystąpienia przerzutów do kości do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	3,94 (bd.) IQR: 1,22; 15,67	5,19 (bd.) IQR: 1,31; 16,1
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	37,5 (bd.) IQR: 18,1; 75,4	41,2 (bd.) IQR: 18,3; 82
Wiek, mediana (zakres) [lata]	71 (bd.) IQR: 64; 77	71 (bd.) IQR: 66; 77
Kategoria wiekowa		
< 65 lat, n/N (%)	253/950 (26,6%)	216/951 (22,7%)
>= 65 lat, n/N (%)	697/950 (73,4%)	735/951 (77,3%)
Rasa/Pochodzenie etniczne		
Inna, n/N (%)	121/950 (12,7%)	141/951 (14,8%)
Biała, n/N (%)	829/950 (87,3%)	810/951 (85,2%)
ECOG		
0 lub 1, n/N (%)	882/950 (92,8%)	886/951 (93,2%)
Przerzuty trzewne		
Ogółem, n/N (%)	161/950 (16,9%)	181/951 (19,0%)
Wcześniejsze leczenie		
Chemioterapia, n/N (%)	132/950 (13,9%)	132/951 (13,9%)
PSA		

Charakterystyka	DEN	ZOL
≥ 10, n/N (%)	805/950 (84,7%)	806/951 (84,8%)
< 10, n/N (%)	145/950 (15,3%)	145/951 (15,2%)
Wartość wyjściowa, mediana (zakres) [ug/l]	58,5 (bd.) IQR: 18,2; 225,6	60 (bd.) IQR: 19,8; 202,2
Wynik skali Gleasona		
Brak danych, n/N (%)	108/950 (11,4%)	83/951 (8,7%)
8-10, n/N (%)	394/950 (41,5%)	408/951 (42,9%)
7, n/N (%)	273/950 (28,7%)	280/951 (29,4%)
2-6, n/N (%)	175/950 (18,4%)	180/951 (18,9%)
Wcześniejsze SRE		
Tak, n/N (%)	232/950 (24,4%)	231/951 (24,3%)

15.1.2 Henry 2011 (populacja opisana w publikacji Henry 2014)

Charakterystyka	DEN	ZOL
Czas od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	1,8 (bd.) IQR: 0,9; 3,8	1,8 (bd.) IQR: 0,9; 3,9
Wiek, mediana (zakres) [lata]	59 (18; 89)	61 (22; 87)
Płeć		
Mężczyźni, n/N (%)	531/800 (66,4%)	498/797 (62,5%)
Kobiety, n/N (%)	269/800 (33,6%)	299/797 (37,5%)
Rasa/Pochodzenie etniczne		
Inna, n/N (%)	6/800 (0,8%)	7/797 (0,9%)
Czarna, n/N (%)	17/800 (2,1%)	22/797 (2,8%)
Hiszpańska, n/N (%)	43/800 (5,4%)	31/797 (3,9%)
Azjatycka, n/N (%)	32/800 (4,0%)	40/797 (5,0%)
Biała, n/N (%)	702/800 (87,8%)	697/797 (87,5%)
ECOG		
0 lub 1, n/N (%)	678/800 (84,8%)	654/797 (82,1%)
Wcześniejsze SRE		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Charakterystyka	DEN	ZOL
Tak, n/N (%)	379/800 (47,4%)	381/797 (47,8%)
Rodzaj nowotworu		
Inne, n/N (%)	448/800 (56,0%)	445/797 (55,8%)
NSCLC, n/N (%)	350/800 (43,8%)	352/797 (44,2%)
Przerzuty trzewne		
Inne, n/N (%)	317/800 (39,6%)	338/797 (42,4%)
Płuca, n/N (%)	237/800 (29,6%)	162/797 (20,3%)
Wątroba, n/N (%)	170/800 (21,3%)	166/797 (20,8%)
Ogółem, n/N (%)	471/800 (58,9%)	446/797 (56,0%)
Wyjściowa ocena bólu BPI-SF		
Brak danych, n/N (%)	50/800 (6,3%)	52/797 (6,5%)
Ciężki ból (ocena 7-10), n/N (%)	247/800 (30,9%)	278/797 (34,9%)
Umiarkowany ból (ocena 5-6), n/N (%)	180/800 (22,5%)	194/797 (24,3%)
Łagodny ból (ocena 1-4), n/N (%)	249/800 (31,1%)	201/797 (25,2%)
Brak bólu (ocena 0), n/N (%)	74/800 (9,3%)	72/797 (9,0%)
Nasilenie bólu wyjściowo (najgorszy wynik BPI-SF), mediana (zakres) [punkty]	5 (bd.) IQR: 3; 7	5 (bd.) IQR: 3; 8

15.1.3 Stopeck 2010

Charakterystyka	DEN	ZOL
Czas od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	2,1 (bd.) IQR: 1; 5,1	2 (bd.) IQR: 1,1; 4,9
Czas od diagnozy do wystąpienia przerzutów do kości, mediana (zakres) [miesiące]	32,8 (bd.) IQR: 7; 78,7	35,4 (bd.) IQR: 8,6; 75,5
Więcej niż 2 lezje w przerzutach do kości, n/N (%)	242/1026 (23,6%)	240/1020 (23,5%)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	57 (bd.) IQR: 49; 65	56 (bd.) IQR: 49; 65
Kobiety w wieku pomenopauzalnym, n/N (%)	839/1026 (81,8%)	831/1020 (81,5%)
Płeć		

Charakterystyka	DEN	ZOL
Kobiety, n/N (%)	1018/1026 (99,2%)	1011/1020 (99,1%)
Kategoria wiekowa		
>= 65 lat, n/N (%)	275/1026 (26,8%)	266/1020 (26,1%)
ECOG		
Brak danych, n/N (%)	3/1026 (0,3%)	6/1020 (0,6%)
2, n/N (%)	68/1026 (6,6%)	82/1020 (8,0%)
1, n/N (%)	451/1026 (44,0%)	444/1020 (43,5%)
0, n/N (%)	504/1026 (49,1%)	488/1020 (47,8%)
Wcześniejsze SRE		
Tak, n/N (%)	378/1026 (36,8%)	373/1020 (36,6%)
Wcześniejsze leczenie		
Doustne bisfosfoniary, n/N (%)	42/1026 (4,1%)	38/1020 (3,7%)
Terapia inhibitorami aromatazy, n/N (%)	527/1026 (51,4%)	504/1020 (49,4%)
Terapia hormonalna, n/N (%)	755/1026 (73,6%)	728/1020 (71,4%)
Niedawna chemioterapia, n/N (%)	410/1026 (40,0%)	408/1020 (40,0%)
Chemioterapia, n/N (%)	831/1026 (81,0%)	825/1020 (80,9%)
Status receptorów hormonalnych (ER/PR)		
Nieznany, n/N (%)	121/1026 (11,8%)	129/1020 (12,6%)
Dodatni, n/N (%)	740/1026 (72,1%)	726/1020 (71,2%)
Status HER2		
Nieznany, n/N (%)	321/1026 (31,3%)	350/1020 (34,3%)
Dodatni, n/N (%)	183/1026 (17,8%)	194/1020 (19,0%)
Przerzuty trzewne		
Inne, n/N (%)	369/1026 (36,0%)	369/1020 (36,2%)
Płuca, n/N (%)	216/1026 (21,1%)	210/1020 (20,6%)
Wątroba, n/N (%)	211/1026 (20,6%)	182/1020 (17,8%)
Ogółem, n/N (%)	552/1026 (53,8%)	525/1020 (51,5%)

15.1.4 Kohno 2005

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Nasilenie bólu (analgesic score), średnia (SD) [punkty]	0,9 (bd.)	0,9 (bd.)
Nasilenie bólu wyjściowo (wynik BPI), średnia (SD) [punkty]	2,6 (bd.)	2,7 (bd.)
Czas od wystąpienia przerzutów do kości do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	3,9 (bd.)	3,9 (bd.)
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	41,3 (bd.)	44 (bd.)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	53,8 (bd.)	55,6 (bd.)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	54,3 (bd.)	53,5 (bd.)
ECOG		
3, n/N (%)	5/114 (4,4%)	6/113 (5,3%)
2, n/N (%)	8/114 (7,0%)	6/113 (5,3%)
1, n/N (%)	25/114 (21,9%)	27/113 (23,9%)
0, n/N (%)	76/114 (66,7%)	74/113 (65,5%)
Wcześniejsze SRE		
Nie, n/N (%)	75/114 (65,8%)	66/113 (58,4%)
Tak, n/N (%)	39/114 (34,2%)	47/113 (41,6%)
Wcześniejsze złamania patologiczne		
Nie, n/N (%)	86/114 (75,4%)	80/113 (70,8%)
Tak, n/N (%)	28/114 (24,6%)	33/113 (29,2%)
Wyjściowe stężenie kreatyniny		
W normie (< 1,4 mg/dl), n/N (%)	109/114 (95,6%)	108/113 (95,6%)
Stosowana terapia przeciwnowotworowa		
Brak, n/N (%)	12/114 (10,5%)	8/113 (7,1%)
Terapia hormonalna i chemioterapia, n/N (%)	43/114 (37,7%)	26/113 (23,0%)
Chemioterapia, n/N (%)	30/114 (26,3%)	38/113 (33,6%)
Terapia hormonalna, n/N (%)	29/114 (25,4%)	41/113 (36,3%)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

15.1.5 Rosen 2003

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Nasilenie bólu wyjściowo (wynik BPI), mediana (zakres) [punkty]	3,5 (bd.)	3,3 (bd.)
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	3,8 (bd.)	2,5 (bd.)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64 (bd.)	64 (bd.)
Stosowana terapia przeciwnowotworowa		
Terapia hormonalna, n/N (%)	3/254 (1,2%)	bd.
Chemioterapia, n/N (%)	207/254 (81,5%)	bd.
Płeć		
Kobiety, n/N (%)	96/254 (37,8%)	88/247 (35,6%)
Mężczyźni, n/N (%)	158/254 (62,2%)	159/247 (64,4%)
Rodzaj nowotworu		
Inny typ, n/N (%)	60/254 (23,6%)	64/247 (25,9%)
Rak tarczycy, n/N (%)	2/254 (0,8%)	4/247 (1,6%)
Rak głowy i szyi, n/N (%)	6/254 (2,4%)	4/247 (1,6%)
Rak ogółem (nieznana postać pierwotna), n/N (%)	18/254 (7,1%)	17/247 (6,9%)
Rak nerki, n/N (%)	27/254 (10,6%)	19/247 (7,7%)
SCLC, n/N (%)	17/254 (6,7%)	19/247 (7,7%)
NSCLC, n/N (%)	124/254 (48,8%)	120/247 (48,6%)
Główna terapia		
Terapia hormonalna, n/N (%)	2/247 (0,8%)	bd.
Chemioterapia, n/N (%)	197/247 (79,8%)	bd.
ECOG		
≥ 2, n/N (%)	42/254 (16,5%)	32/247 (13,0%)
0 lub 1, n/N (%)	211/254 (83,1%)	215/247 (87,0%)
Wcześniejsze SRE		
Nie, n/N (%)	88/254 (34,6%)	68/247 (27,5%)

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Tak, n/N (%)	166/254 (65,4%)	179/247 (72,5%)
Wyjściowe stężenie kreatyniny		
Podwyższone ($\geq 1,4$ mg/dl), n/N (%)	18/254 (7,1%)	25/247 (10,1%)
W normie ($< 1,4$ mg/dl), n/N (%)	233/254 (91,7%)	220/247 (89,1%)

15.1.6 Saad 2002

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Obecność bólu, n/N (%)	140/214 (65,4%)	140/208 (67,3%)
Nasilenie bólu wyjściowo (wynik BPI), mediana (zakres) [punkty]	1,8 (bd.)	1,8 (bd.)
Nasilenie bólu wyjściowo (wynik BPI), średnia (SD) [punkty]	2 (2)	2,1 (2)
Czas od wystąpienia przerzutów do kości do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	16,1 (bd.)	17,8 (bd.)
Czas od wystąpienia przerzutów do kości do randomizacji, średnia (SD) [miesiące]	23,8 (26,1)	28,4 (30,7)
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]	51,8 (bd.)	61 (bd.)
Czas od diagnozy raka prostaty do randomizacji, średnia (SD) [miesiące]	62,2 (43,5)	66,6 (46,9)
PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	81,7 (bd.)	61 (bd.)
PSA, średnia (SD) [ng/ml]	276,5 (737,1)	211,1 (464,9)
Liczba przerzutów do kości, średnia (SD)	4,2 (2,5)	4,2 (2,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82,8 (14,2)	83,4 (16,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	72 (bd.)	73 (bd.)
Wiek, średnia (SD) [lata]	71,8 (7,9)	72,2 (7,9)
Kategoria wiekowa		
> 60 lat, n/N (%)	195/214 (91,1%)	193/208 (92,8%)
Rasa/Pochodzenie etniczne		
Inna, n/N (%)	12/214 (5,6%)	17/208 (8,2%)
Czarna, n/N (%)	24/214 (11,2%)	19/208 (9,1%)

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Biała, n/N (%)	178/214 (83,2%)	173/208 (83,2%)
ECOG		
Brak danych, n/N (%)	0/214 (0,0%)	0/208 (0,0%)
≥ 2, n/N (%)	17/214 (7,9%)	18/208 (8,7%)
1, n/N (%)	112/214 (52,3%)	97/208 (46,6%)
0, n/N (%)	85/214 (39,7%)	93/208 (44,7%)
Umiejscowienie przerzutów		
Wątroba, n/N (%)	1/214 (0,5%)	1/208 (0,5%)
Płuca, n/N (%)	6/214 (2,8%)	5/208 (2,4%)
Odległe węzły limfatyczne, n/N (%)	29/214 (13,6%)	15/208 (7,2%)
Kości, n/N (%)	212/214 (99,1%)	205/208 (98,6%)
Wcześniejsze złamania patologiczne		
Tak, n/N (%)	66/214 (30,8%)	78/208 (37,5%)
Wyściowe stężenie kreatyniny		
Brak danych, n/N (%)	0/214 (0,0%)	5/208 (2,4%)
≥ 1,4 mg/dl, n/N (%)	41/214 (19,2%)	33/208 (15,9%)
W normie (< 1,4 mg/dl), n/N (%)	173/214 (80,8%)	170/208 (81,7%)
Wyściowa zawartość hemoglobiny		
Brak danych, n/N (%)	6/214 (2,8%)	5/208 (2,4%)
≥ 12 g/dl, n/N (%)	141/214 (65,9%)	152/208 (73,1%)
< 12 g/dl, n/N (%)	67/214 (31,3%)	51/208 (24,5%)

15.1.7 Zaghloul 2010

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
≥ 7 miesięcy, n/N (%)	4/20 (20,0%)	6/20 (30,0%)
1-6 miesięcy, n/N (%)	12/20 (60,0%)	11/20 (55,0%)

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Współistniejąca wznowa miejscowa, n/N (%)	2/20 (10,0%)	1/20 (5,0%)
Wiek, mediana (zakres)	53 (42; 70)	55 (41; 66)
Płeć		
Mężczyźni, n/N (%)	15/20 (75,0%)	16/20 (80,0%)
Kobiety, n/N (%)	5/20 (25,0%)	4/20 (20,0%)
Histopatologia nowotworu		
Gruczolowy, n/N (%)	0/20 (0,0%)	1/20 (5,0%)
Przejęściowy, n/N (%)	13/20 (65,0%)	12/20 (60,0%)
Płaskonabłonkowy, n/N (%)	7/20 (35,0%)	7/20 (35,0%)
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny		
Biopsja, n/N (%)	3/20 (15,0%)	5/20 (25,0%)
Radykalna cystektomia, n/N (%)	17/20 (85,0%)	15/20 (75,0%)
Czas wystąpienia przerzutów		
W momencie diagnozy, n/N (%)	4/20 (20,0%)	3/20 (15,0%)
Liczba przerzutów		
≥ 4, n/N (%)	9/20 (45,0%)	6/20 (30,0%)
3, n/N (%)	4/20 (20,0%)	5/20 (25,0%)
2, n/N (%)	2/20 (10,0%)	2/20 (10,0%)
1, n/N (%)	5/20 (25,0%)	7/20 (35,0%)
Umiejscowienie przerzutów		
Inne, n/N (%)	3/20 (15,0%)	5/20 (25,0%)
Caszka, n/N (%)	5/20 (25,0%)	3/20 (15,0%)
Żebra, n/N (%)	6/20 (30,0%)	4/20 (20,0%)
Kość ramienna, n/N (%)	4/20 (20,0%)	6/20 (30,0%)
Kość udowa, n/N (%)	5/20 (25,0%)	5/20 (25,0%)
Rdzeń kręgowy, n/N (%)	10/20 (50,0%)	12/20 (60,0%)
Miednica, n/N (%)	16/20 (80,0%)	13/20 (65,0%)

Charakterystyka	ZOL	PBO+BSC
Schematy radioterapii		
5 frakcji, n/N (%)	6/20 (30,0%)	8/20 (40,0%)
2 frakcje, n/N (%)	14/20 (70,0%)	12/20 (60,0%)

15.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji chorych z guzami litymi

15.1.1 Fizazi 2011

Tabela 73. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Fizazi 2011*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Fizazi 2011</i>
Oceniane porównanie		DEN vs ZOL
Oceniany punkt końcowy	Czas do pierwszego zdarzenia SRE, czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	komputerowo generowane schematy randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja przygotowana przez osobną niezależną od badaczy, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Większość charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w ocenie była dobrze zbalansowana, a ewentualne odstępstwa były niewielkie
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności prowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, z której wykluczono chorych z powodu braku pełnego nadzoru niezależnej komisji badania; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, która obejmowała większość pacjentów poddanych randomizacji: 950/951 (99,9%) w grupie DEN oraz 951/953 (99,8%) w grupie ZOL Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii; populacja ta obejmowała większość pacjentów poddanych randomizacji: 943/951 (99,2%) w grupie DEN oraz 945/953 (99,2%) w grupie ZOL
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.2 Henry 2011

Tabela 74. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Henry 2011*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Henry 2011 (publikacja Henry 2014)	
Oceniane porównanie	DEN vs ZOL	
Oceniany punkt końcowy	Czas do pierwszego zdarzenia SRE, czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	nie podano bezpośrednio metody, ale wiadomo że wprowadzono stratyfikację, więc założono że stosowano odpowiednią metodę
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane w ocenianych grupach
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku - 792/800 (99,0%) w grupie DEN oraz 786/797 (98,6%) w grupie ZOL
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.3 Stopeck 2010

Tabela 75. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Stopeck 2010*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Stopeck 2010</i>
Oceniane porównanie		DEN vs ZOL
Oceniany punkt końcowy	Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	badanie opisano jako randomizowane, i podano że randomizacja była prowadzona ze stratyfikacją, więc założono poprawną metodę randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji poddanej randomizacji, która otrzymała przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia: 1020/1026 (99,4%) w grupie DEN oraz 1013/1020 (99,3%) w grupie ZOL
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

15.1.4 Kohno 2005

Tabela 76. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu Kohno 2005.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Kohno 2005	
Oceniane porównanie	ZOL vs PBO+BSC	
Oceniany punkt końcowy	Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	metoda minimizacji z wykorzystaniem metody "biased coin"
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	oceniane grupy były dobrze zbalansowane względem charakterystyk wyjściowych
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Populacja osób otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku stanowiła większość populacji poddanej randomizacji: 114/114 (100%) w grupie ZOL oraz 113/114 (99,1%) w grupie PBO+BSC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

15.1.5 Rosen 2003

Tabela 77. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Rosen 2003*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Rosen 2003</i>	
Oceniane porównanie	ZOL vs PBO+BSC	
Oceniany punkt końcowy	Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane i założono poprawną metodę randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji poddanej randomizacji, która otrzymała przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia: 254/257 (98,8%) w grupie ZOL oraz 247/250 (98,8%) w grupie PBO+BSC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

15.1.6 Saad 2002

Tabela 78. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Saad 2002*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Saad 2002</i>
Oceniane porównanie		ZOL vs PBO+BSC
Oceniany punkt końcowy	Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	komputerowo generowane listy numerów randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	opis wskazuje, że randomizacja była prowadzona centralnie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy ramionami uwzględnionymi w ocenie
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT, natomiast populacja oceny bezpieczeństwa w przypadku ramion uwzględnionych w porównaniu pośrednim była równa populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.1.7 Zaghloul 2010

Tabela 79. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu Zaghloul 2010.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Zaghloul 2010	
Oceniane porównanie	ZOL vs PBO+BSC	
Oceniany punkt końcowy	Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, roczna częstość SRE	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Badanie opisano jako randomizowane i założono poprawną metodę randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane w analizowanych grupach
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	ocenę prowadzono w populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

15.2 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badań uwzględnionych w porównaniu DEN vs kontrola (ZOL lub BSC) w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym

15.2.1 Raje 2018

Tabela 80. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Raje 2018*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		Raje 2018
Oceniane porównanie		DEN vs ZOL
Oceniany punkt końcowy		Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	listy randomizacyjne, randomizacja stała, stratyfikowana, permutowana, blokowa, bloki o wielkości 4
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	dostęp do informacji o przydziale leczenia był zamknięty do momentu odblokowania bazy danych; zespół badawczy nie miał informacji o przydzielonym leczeniu
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji: N = 859 w grupie DEN, N = 859 w grupie ZOL Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku: N = 850/859 (99,0%) w grupie DEN, N = 852/859 (99,2%) w grupie ZOL
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.2 Raje 2016

Tabela 81. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Raje 2016*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Raje 2016 (część badania Henry 2011)	
Oceniane porównanie	DEN vs ZOL	
Oceniany punkt końcowy	Czas do pierwszego zdarzenia SRE, Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE, Przeżycie całkowite (OS), Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	nie podano bezpośrednio metody, ale wiadomo że wprowadzono stratyfikację, więc założono że stosowano odpowiednią metodę
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu głosowego przydzielonym leczeniu
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności prowadzono w populacji ITT; ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji: N = 87 w grupie DEN, N = 93 w grupie ZOL Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
leku: N = 87 (100%) w grupie DEN, N = 93 (100%) w grupie ZOL		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2.1 Avilés 2007

Tabela 82. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Avilés 2007*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		Avilés 2007
Oceniane porównanie		ZOL vs BSC

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany punkt końcowy	Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisano jako randomizowane i założono poprawną metodę randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	umieszczone w zapieczętowanych kopertach
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	ocenę prowadzono w populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego Ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

15.2.1 Avilés 2013

Tabela 83. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu *Avilés 2013*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	Avilés 2013	
Oceniane porównanie	ZOL vs BSC	
Oceniany punkt końcowy	Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Ocena bezpieczeństwa	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	generowana komputerowo sekwencja randomizacji, umieszczone w zabezpieczonych kopertach
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	umieszczone w zabezpieczonych kopertach
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	ocenę prowadzono w populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
Liczba pacjentów ze zdarzeniami SRE, Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego Ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencją stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

15.3 Porównanie dwóch klasyfikacji służących do oceny stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego użytych w ocenianych badaniach

Badania *Avilés 2007* i *Avilés 2013* używają starszej klasyfikacji stopnia zaawansowania szpiczaka Duriego i Salmona, która na podstawie określonych parametrów oceniała masę nowotworu. W 2005 r. wprowadzono trójstopniową klasyfikację prognostyczną ISS opartą na pomiarze stężenia β_2 -mikroglobuliny i albuminy w surowicy krwi (*Dmoszyńska 2016*). Nowsza klasyfikacja została zastosowana w badaniach *Raje 2016* i *Raje 2018*. Obie metody klasyfikacji, choć oparte na różnych parametrach, mają wartość prognostyczną dla oceny przeżycia, ale niezbyt dobrze pokazują heterogeniczność wyników leczenia u poszczególnych pacjentów. Zgodność klasyfikacji chorych pomiędzy opisanymi systemami jest niewielka, wynosi ok. 36% (wyniki pochodzą z badania u pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych szpiku kostnego) (*Hari 2009*). Porównanie kryteriów dla obu klasyfikacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Porównanie kryteriów oceny stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego według klasyfikacji Duriego i Salmona oraz międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej ISS (*Dmoszyńska 2016*).

Stadium zaawansowania	Klasyfikacja Duriego i Salmona	Klasyfikacja ISS
I	Spełnione łącznie wszystkie kryteria:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie hemoglobiny > 10 g/dl (6,205 mmol/l) ▪ stężenie białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l ▪ stężenie wapnia w surowicy \leq 11mg/dl (2,75 mmol/l) ▪ dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l) ▪ dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g ▪ bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne 	stężenie β_2 -M w surowicy < 3,5 mg/l stężenie albuminy w surowicy > 3,5 g/dl
II	Parametry nieodpowiadające stadium I i III	stężenie β_2 -M w surowicy < 3,5 mg/l stężenie albuminy w surowicy < 3,5 g/dl LUB stężenie β_2 -M w surowicy 3,5-5,5 mg/l
III	Spełnione co najmniej jedno kryterium:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) ▪ stężenie białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l ▪ stężenie wapnia w surowicy > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) ▪ dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l) ▪ dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g ▪ liczne zmiany osteolityczne 	stężenie β_2 -M w surowicy > 5,5 mg/l

Stadium zaawansowania	Klasyfikacja Duriego i Salmona	Klasyfikacja ISS
Ocena czynności nerek		
A	stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)	-
B	stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)	-

Ogółem klasyfikacja ISS „równiej” rozdziela pacjentów między 3 wyróżnione stopnie zaawansowania. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiadające sobie stopnie zaawansowania w obu klasyfikacjach w oparciu o zbliżone wyniki przeżycia (*Greipp 2005*).

Tabela 85. Porównanie mediany przeżycia pacjentów dla poszczególnych stopni zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego wg klasyfikacji Duriego i Salmona oraz klasyfikacji ISS (*Greipp 2005*).

Klasyfikacja Duriego i Salmona	Klasyfikacja ISS
IA, IIA (mediana przeżycia odpowiednio 62 i 58 miesięcy)	I (mediana przeżycia 62 miesiące)
IIIA (mediana przeżycia 45 miesięcy)	II (mediana przeżycia 44 miesiące)
IB, IIB, IIIB (mediana przeżycia odpowiednio 22, 34 i 24 miesiące)	III (mediana przeżycia 29 miesięcy)

15.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak. Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.	
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;	
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.	

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	T/PT	Pośrednie	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

15.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.4.3 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 94. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*

Dobór pacjentów

- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
- tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania

Dobór pacjentów

- nie podano
-

Tabela 95. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.4.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 96. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none">• populacja• interwencja• komparatory• punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 97. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).

<i>Bozzo 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Chen 2021</i>	<i>Ford 2013</i>	<i>Ford 2013a</i>	<i>Hageman 2013</i>	<i>Jakob 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przejrzano 4 bazy bazy chińskie, nie podano słów kluczowych, przedstawiono zakres czasowy oraz restrykcje językowe bez uzasadnienia	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przejrzano 4 bazy oraz <i>clinicaltrials.gov</i> , podano słowa kluczowe i zakres czasowy oraz restrykcje językowe bez uzasadnienia	SPEŁNIONO przeszukano 3 bazy oraz <i>Web of Science</i> , podano słowa kluczowe i zakres czasowy, nie wprowadzono restrykcji językowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukano 3 bazy oraz <i>Web of Science</i> , podano słowa kluczowe i zakres czasowy oraz restrykcje językowe bez uzasadnienia	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukano 3 bazy oraz <i>Web of Science</i> , podano słowa kluczowe i zakres czasowy oraz restrykcje językowe bez uzasadnienia	SPEŁNIONO przejrzano 2 bazy, doniesienia konferencyjne, podano strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy, nie wprowadzono restrykcji językowych	SPEŁNIONO przeszukano 3 bazy oraz rejestry badań, doniesienia konferencyjne i referencje włączonych publikacji, podano słowa kluczowe i zakres czasowy, nie wprowadzono restrykcji językowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]						
NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]						
NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]						
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Bozzo 2021</i>	<i>Chen 2020</i>	<i>Chen 2021</i>	<i>Ford 2013</i>	<i>Ford 2013a</i>	<i>Hageman 2013</i>	<i>Jakob 2020</i>
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	nie dotyczy	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	nie dotyczy	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGOD- NOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGOD- NOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGOD- NOŚĆ	UMIARKOWANA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGOD- NOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGOD- NOŚĆ	WYSOKA WIARY- GODNOŚĆ

15.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Guzy lite	
Bongiovanni 2021	Bongiovanni A, Foca F, Fantini M, Forcignanò M R, Artioli F, Berardi R, Campadelli E, Procopio G, Silvestris F, Riva N, Gurrieri L, Debonis S A, Di Menna G, Fausti V, Recine F, Vespignani R, Ibrahim T. First prospective data on breast cancer patients from the multicentre italian bone metastasis database. <i>Sci Rep</i> 2021; 11(1):4329
Fizazi 2011	Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. <i>Lancet (london, england)</i> 2011; 377(9768):813-822
Henry 2011	Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, et al. 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. <i>Journal of clinical oncology</i> 2011; 29(9):1125-1132
Henry 2014	Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, Woll PJ, Scagliotti G, Smith G, Feng A, et al. 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. <i>Supportive care in cancer</i> 2014; 22(3):679-687
Imai 2017	Imai H, Saijo K, Yamada H, Ohuchi K, Okada Y, Komine K, Takahashi M, Takahashi S, Takahashi M, Shimodaira H, Ishioka C. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in delaying skeletal-related events in patients with gastrointestinal cancer, pancreas-biliary system cancer, and other rare cancers. <i>J Bone Oncol</i> 2017; 6:37-40
Kohno 2005	Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23(15):3314-3321
Rosen 2003	Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. 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. <i>Journal of clinical oncology</i> 2003; 21(16):3150-3157
Rosen 2004	Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. 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. <i>Cancer</i> 2004; 100(12):2613-2621
Saad 2002	Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2002; 94(19):1458-1468
Saad 2004	Saad F, Gleason D M, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin J L, Vinholes J J, Goas J A, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2004; 96(11):879-882
Schulman 2004	Schulman CC. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma. <i>Eur Urol Suppl</i> 2004; 3(5 SPEC. ISS.):40-45

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Stopeck 2010	Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2010; 28(35):5132-5139
Terpos 2021	Terpos E, Raje N, Croucher P, Garcia-Sanz R, Leleu X, Pasteriner W, Wang Y, Glennane A, Canon J, Pawlyn C. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. <i>Blood Adv</i> 2021; 5(3):725-736
Udagawa 2017	Udagawa H, Niho S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2017; 143(6):1075-1082
Zaghloul 2010	Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. <i>Int J Clin Oncol</i> 2010; 15(4):382-389

Szpiczak plazmocytowy

Raje 2016	Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, Terpos E, Hungria V, Spencer A, Alexeeva Y, Facion T, Stewart AK, Feng A, Braun A, Balakumaran A, Roodman GD. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. <i>Blood Cancer J</i> 2016; 6
Raje 2018	Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legieć W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2018; 19(3):370-381
Avilés 2007	Avilés A, Nambo M J, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. <i>Med Oncol</i> 2007; 24(2):227-230
Avilés 2013	Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, Nambo M J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. <i>Curr Oncol</i> 2013; 20(1):e13-20

15.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abousaud AI, Barbee MS, Davis CC, Caulfield SE, Wang Z, Boykin A, Carthon BC, Gogineni K. Safety and efficacy of extended dosing intervals of denosumab in patients with solid cancers and bone metastases: a retrospective study. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2020; 12	Nieprawidłowy komparator - badanie retrospektywne oceniające stosowanie denosumabu w grupach chorych wyróżnionych z uwagi na częstotliwość podania analizowanego leku
Avilés A, Nambo M J, Huerta-Guzmán J, Cleto S, Neri N. Prolonged Use of Zoledronic Acid (4 Years) Did Not Improve Outcome in Multiple Myeloma Patients. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2017; 17(4):207-210	Nieprawidłowy komparator - porównanie stosowania kwasu zoledronowego przez 2 lub 4 lata u pacjentów z PCM
Berruti A, Cook R, Saad F, Buttigliero C, Lipton A, Tampellini M, Lee KA, Coleman RE, Smith MR. Prognostic role of serum parathyroid hormone levels in advanced prostate cancer patients undergoing zoledronic acid administration. <i>Oncologist</i> 2012; 17(5):645-652	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania Saad 2002, w której oceniano użyteczność hormonu PTH jako czynnika predykcyjnego skuteczności leczenia
Berruti A, Libè R, Laganà M, Ettaieb H, Sukkari MA, Bertherat J, Feelders RA, Grisanti S, Cartry J, Mazziotti G, Sigala S, Baudin E, Haak H, Habra MA, Terzolo M. Morbidity and mortality of bone	Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej oceniające wartość prognostyczną wybranych wskaźników (w tym

metastases in advanced adrenocortical carcinoma: A multicenter retrospective study. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(5):311-320

Billias C, Langer M, Ursu S, Schorr R. Safety and efficacy of bone-modifying agents among multiple myeloma patients: A retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract* 2021:1078155221996039

Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damião R, Fizazi K, Henry DH, Ibrahim T, Lipton A, Saad F, Shore N, Takano T, Shaywitz AJ, Wang H, Bracco OL, Braun A, Kostenuik PJ. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer* 2015; 51(13):1812-1821

Body JJ, Lipton A, Gralow J, Steger GG, Gao G, Yeh H, Fizazi K. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):440-446

Body J-J, von Moos R, Rider A, Hallworth P, Bhowmik D, Gatta F, Hechmati G, Qian Y. A real-world study assessing the use of bone-targeted agents and their impact on bone metastases in patients with prostate cancer treated in clinical practice in Europe. *J Bone Oncol* 2019; 14

Broom RJ, Hinder V, Sharples K, Proctor J, Duffey S, Pollard S, Fong PC, Forgeson G, Harris DL, Jameson MB, et al. Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: a randomized first-line phase II trial. *Clinical genitourinary cancer* 2015; 13(1):50-58.

Butler AM, Cetin K, Hernandez RK, Diane Reams B, Overman RA, Kim J, Hirsch BR, Abernethy AP, Liede A, Alan Brookhart M. Treatment dynamics of bone-targeting agents among men with bone metastases from prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(2):229-238

Campbell-Baird C, Lipton A, Sarkeshik M, Ma H, Jun S. 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 Oncol* 2010; 7(2):85-89

Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Matthias SD, Patrick DL, Clemons M, Tonkin K, Masuda N, et al. 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

stosowania denosumabu lub bisfosfonianów - brak oddzielnych wyników) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, czasu nawrotu i częstości występowania zdarzeń związanych z układem kostnym

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna ocena stosowania BMAs (denosumabu lub kwasu zoledronowego) u pacjentów z PCM i hipokalcemią; przedstawiono głównie wyniki dla porównania chemioterapia bez BMAs vs chemioterapia z BMAs oraz zestawienia różnego dawkowania ZOL - tylko 4 chorych leczonych DEN, w tym 2 z wyjściowymi SREs (dla DEN badanie oceniono jako opis przypadków)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza na poziomie danych dla pacjentów z badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fizazi 2011* dla hipokalcemii – z uwagi na fakt, że w publikacjach pierwotnych hipokalcemia została opisana, nie korzystano z tych dodatkowych informacji.

Nieprawidłowy rodzaj badania - dodatkowa analiza do badań *Fizazi 2009* i *Lipton 2007*, które nie zostały włączone do analizy z uwagi na nieprawidłowy komparator - denosumab vs bifosfoniany ogółem

Nieprawidłowy komparator - badanie przekrojowe opisujące terapie celowane na przerzuty do kości w europejskiej praktyce klinicznej (przedstawiono porównaniu denosumab vs ZOL) oraz wpływ przerzutów do kości na jakość życia i ból u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Nieprawidłowy komparator - badanie oceniające stosowanie ZOL i ewerolimusu w terapii przerzutów do kości z raka nerkowokomórkowego; możliwe było zestawienie ZOL vs brak leczenia, ale z uwagi na to, że odnaleziono badania ZOL vs PBO/BSC, które bardziej odpowiadały próbom z zaślepieniem DEN vs ZOL w przerzutach z guzów litych, nie włączano badań bez zaślepienia ZOL vs BSC (zgodnie z przyjętymi kryteriami przeglądu systematycznego i włączania badań)

Nieprawidłowy komparator - ocena częstości rozpoczęcia, przerywania i wznawiania zastosowania leków zapobiegających zdarzeniom kostnym na podstawie rejestru; w charakterystyce pacjentów wyróżniono grupy DEN, ZOL i brak BTAs, ale wyniki prezentowano w grupie DEN, ZOL i ogółem BTAs

Nieprawidłowy komparator - dodatkowa analiza do badania *Lipton 2007*, które nie zostało włączone do analizy z uwagi na nieprawidłowy komparator: denosumab vs bifosfoniany ogółem, dodatkowo różne dawki denosumabu oceniane w próbie opisano łącznie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa ocena bólu w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *Stopeck 2010* – z uwagi na zastosowanie różnych skal oceny bólu pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim, ostatecznie nie wykonano obliczeń dla oceny nasilenia bólu.

Clemons M, Ong M, Stober C, Ernst S, Booth C, Canil C, Mates M, Robinson A, Blanchette P, Joy AA, Hilton J, Aseyev O, Pond G, Jeong A, Hutton B, Mazzaello S, Vandermeer L, Kushnir I, Ferguson D. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2021; 142:132-140.

Coleman RE, Lipton A, Costa L, Cook RJ, Lee K-A, Saad F, Brown JE, Terpos E, Major PP, Kohno N, et al. Possible survival benefits from zoledronic acid treatment in patients with bone metastases from solid tumours and poor prognostic features - An exploratory analysis of placebo-controlled trials. *Journal of bone oncology* 2013; 2(2):70-76

Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, Saad F, Smith MR. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(11 1):3361-3367

Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, Schol M, Schoenaers J, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017; 55(8):787-792

Corraini P, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, Nørholt SE, Acquavella J, Sørensen HT, Ehrenstein V. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Med* 2017; 6(10):2271-2277

Cortellini A, Coccione V, Irelli A, Pavese F, Sidoni T, Parisi A, Baldi PL, Venditti O, D'orazio C, Bonfili P, Franzese P, Zugaro L, Verna L, Porzio G, Santini D, Cannita K, Ficorella C. The possible different roles of denosumab in prevention and cure breast cancer bone metastases: A 'hypothesis-generator' study from clinical practice. *Oncol Lett* 2018; 16(6):7195-7203

Costa L, Lipton A, Hadji P, Chen YM, Kosmidis P. Treatment of bone metastases before the onset of pain. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(3):531-538

Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol* 2015; 26(6):1274

Diel I, Ansorge S, Hohmann D, Giannopoulou C, Niepel D, Intorcchia M. Real-world use of denosumab and bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany. *Support Care Cancer* 2020; 28(11):5223-5233

Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, Vadhan-Raj S, Spencer A, Steger G, von Moos R, Goldwasser F, Feng A, Braun A. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2015; 51(11):1467-1475

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT u chorych z rakiem piersi i gruczołu krokowego z przerzutami do kości, porównujące różne BTA (w tym denosumab) w ramach schematu co 4 tyg. vs co 12 tyg.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – połączona analiza danych z badan Kohno 2005, Saad 2002 oraz Rosen 2003, w której analizowano przeżycie całkowite – sposób prezentacji danych (brak HR dla ryzyka zgonu) uniemożliwił jednak zestawienie tych informacji w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania Saad 2002, w której modelowano OS w zależności od różnych czynników wyjściowych; przedstawione dane nie mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kohortowe oceniające polekowej (po stosowaniu denosumabu lub bifosfonianów) martwicy kości zuchwy/szczęki, nie przedstawiono informacji dla poszczególnych interwencji

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba oceniająca występowanie ONJ i jej wpływ na przeżycie całkowite w kohorcie duńskich pacjentów z rakiem, nie podano osobnych danych dla denosumabu

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie jednoramienne oceniające stosowanie denosumabu u chorych z rakiem piersi i przerzutami do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *Rosen 2003*: retrospektywna analiza oceniająca ból kości jako czynnik predykcyjny korzyści klinicznych ZOL

Opracowanie wtórne - korekta do wykluczonej publikacji *Smith 2015*

Nieprawidłowy komparator - retrospektywne badanie kohortowe porównujące denosumab z bifosfoniami ogółem w populacji chorych z rakiem piersi, płuc lub gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza na poziomie danych dla pacjentów z badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fizazi 2011* dla zdarzenia SRE hiperkalcemii; nie mamy rozbitcia na nowotwory więc obejmuje populację PCM (5%) – SRE w postaci hiperkalcemii nie były przedmiotem oceny w prowadzonym porównaniu pośrednim (brak tego zdarzenia w definicji SRE po stronie denosumabu)

Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009; 182(2):509-15

Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27(10):1564-1571

Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, Shore N, Oudard S, Karsh L, Carducci M, Damião R, Wang H, Ying W, Goessl C. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68(1):42-50

García-Sanz R, Oriol A, Moreno M J, de la Rubia J, Payer A R, Hernández M T, Palomera L, Teruel A I, Blanchard M J, Gironella M, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica* 2015; 100(9):1207-1213

Guillot A, Joly C, Barthélémy P, Meriaux E, Negrier S, Pouessel D, Chevreau C, Mahammed H, Houede N, Roubaud G, Gravis G, Tartas S, Albiges L, Vassal C, Oriol M, Tinquaut F, Espenel S, Bouleftour W, Culine S, Fizazi K. Denosumab Toxicity When Combined With Anti-angiogenic Therapies on Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A GETUG Study. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(1):e38-e43.

Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020; 130(3):252-257

Haslbauer F, Petzer A, Safanda M, Tomova A, Porubska M, Bajory Z, Niepel D, Jaeger C, Bjorklof K, Kalinin D, Greil R. Prospective observational study to evaluate the persistence of treatment with denosumab in patients with bone metastases from solid tumors in routine clinical practice: final analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28(4):1855-1865

Hirsh V, Major PP, Lipton A, Cook RJ, Langer CJ, Smith MR, Brown JE, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008; 3(3):228-236

Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rosen LS, Zheng M, Hei YJ. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004; 6(3):170-174

Huang SY, Yoon SS, Shimizu K, Chng WJ, Chang CS, Wong RS, Gao S, Wang Y, Gordon SW, Glennane A, Min CK. Denosumab Versus Zoledronic Acid in Bone Disease Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An International, Double-Blind, Randomized

Nieprawidłowa interwencja - denosumab w dawce 180 mg co 4 lub 12 tygodni, niezalecana obecnie i nie stosowana w pozostałych badaniach (gdzie było 120 mg co 4 tyg)

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT, w którym porównano denosumab ogółem z bifosfonianami (ZOL lub kwas pamidronowy) u pacjentów z guzami litymi (carcinomas, z wyjątkiem płuc) lub PCM

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena OS w modelu zależnym od potencjalnych czynników predykcyjnych, wykonana w populacji pacjentów z próby *Fizazi 2011*; przedstawione dane nie mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Nieprawidłowa populacja - badanie zestawiające ZOL vs brak leczenia u chorych z bezobjawowym nawrotem biochemicznym PCM po wcześniejszej odpowiedzi na standardową terapię, wcześniejsza zmiana osteolityczna tylko u 68%, więcej niż jedna linia leczenia przeciwnowotworowego - 32% (populacja niehomogenna względem badań dotyczących DEN)

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba jednoramienna oceniająca występowania ONJ u chorych z rakiem nerkowokomórkowym leczonych DEN i terapią angiogenną

Nieprawidłowy komparator - badania populacyjne, w którym analizowano częstość ONJ u chorych z rakiem piersi i przerzutami do kości, leczonych denosumabem vs ZOL

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba jednoramienna oceniająca stosowanie denosumabu u pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do *Rosen 2003*: ocena OS w podgrupach z NSCLC i podwyższoną aktywnością osteoklastów; sposób przedstawięcia danych (brak HR) uniemożliwił zestawienie tych punktów w ramach porównania pośredniego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *Rosen 2003*: retrospektywna ocena wpływu wcześniejszych SRE jako czynnika predykcyjnego efektywności terapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *Raje 2018* – wyniki w podgrupie pacjentów azjatyckich

Controlled Phase 3 Study-Asian Subgroup Analysis. *Adv Ther* 2020; 37(7):3404-3416

Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(11):1274-1278

Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, Takenobu T, Hashida T. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021

Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, Yamamoto S, Takenobu T, Tomii K, Kawakita M, Katoh H, Ishikawa T, Yasui H, Hashida T. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer* 2021

Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, Yamamoto S, Takenobu T, Tomii K, Kawakita M, Katoh H, Ishikawa T, Yasui H, Hashida T. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Supportive Care in Cancer* 2021

Ikesue H, Tsuji T, Hata K, Watanabe H, Mishima K, Uchida M, Egashira N, Miyamoto T, Baba E, Akashi K, Takayama K, Nakanishi Y, Tokunaga E, Okamoto T, Maehara Y, Yokomizo A, Naito S, Kubo M, Tanaka M, Masuda S. Time Course of Calcium Concentrations and Risk Factors for Hypocalcemia in Patients Receiving Denosumab for the Treatment of Bone Metastases From Cancer. *Ann Pharmacother* 2014; 48(9):1159-1165

Inada A, Hosohata K, Oyama S, Niinomi I, Mori Y, Yamaguchi Y, Uchida M, Iwanaga K. Evaluation of medication-related osteonecrosis of the jaw using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:59-64

Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, de Martinis M. Real-life use of denosumab 120 mg every 12 weeks in prolonged treatment over 2 years of patients with breast cancer bone metastases. *J BUON* 2020; 25(4):1799-1804

Kaku T, Oh Y, Sato S, Koyanagi H, Hirai T, Yuasa M, Yoshii T, Nakagawa T, Miyake S, Okawa A. Incidence of atypical femoral fractures in the treatment of bone metastasis: An alert report. *J Bone Oncol* 2020; 23

Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Hongo F, Ishikawa T, Tabuchi Y, Ukimura O, Takayama K, Taguchi T. Predictors for development of denosumab-induced hypocalcaemia in cancer patients with bone metastases determined by ordered logistic regression analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1):978

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie oceniające częstość, ciężkość i opisujące charakterystykę pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia spowodowana stosowaniem denosumabu, a którzy byli leczeni w jednym ośrodku - brak osobnych danych dla chorych, którzy otrzymywali denosumab z powodu osteoporozy lub przerzutów do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna ocena występowania ONJ powstałej na skutek stosowania leków, przedstawiono dane dla porównania DEN vs ZOL, a także grupy przechodzącej z ZOL na DEN dla różnorodnej populacji, w tym PCM, ale nie wyróżniono dla tej ostatniej podgrupy osobnych wyników

Nieprawidłowy komparator - badanie retrospektywne oceniające ONJ u pacjentów z różnymi guzami litymi oraz PCM (nie podano osobnych wyników, a w populacji PCM tylko 1 chorych otrzymał denosumab) leczonych denosumabem vs ZOL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna ocena występowania ONJ powstałej na skutek stosowania leków, przedstawiono dane dla porównania DEN vs ZOL dla różnorodnej populacji, w tym PCM; przedstawione dane pokazują tylko jednego pacjenta leczonego denosumabem (dla DEN badanie oceniono jako opis przypadków)

Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie jednoramienne oceniające zmiany stężenia wapnia w czasie oraz czynniki ryzyka dla wystąpienia hipokalcemii u pacjentów z guzami litymi lub PCM, którzy byli leczeni denosumabem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - zestawienie danych na temat ONJ spowodowanych leczeniem denosumabem lub ZOL w różnych populacjach, w tym guzach litych, PCM czy osteoporozie - brak osobnych wyników dla PCM

Nieprawidłowy rodzaj badania - jednoramienne badanie oceniające zmianę dawkowania denosumabu z raz na 4 tyg. przez 2 lata na raz na 12 tyg. w trakcie badania

Nieprawidłowy komparator - zestawienie danych na temat nietypowych złamań kości udowej w populacji różnych nowotworów, w tym PCM, ale bez osobnych wyników dla tej populacji

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające czynniki ryzyka wystąpienia hipokalcemii spowodowanej stosowaniem denosumabu

Kettle JK, Patel PB. Feasibility of extended dosing intervals of denosumab. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(5):343-347

Kinoshita Y, Arai M, Ito N, Takashi Y, Makita N, Nangaku M, Shinoda Y, Fukumoto S. High serum ALP level is associated with increased risk of denosumab-related hypocalcemia in patients with bone metastases from solid tumors. *Endocr J* 2016; 63(5):479-484

Kuchuk I, Hutton B, Moretto P, Ng T, Addison CL, Clemons M. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients-experience from a single cancer centre. *J Bone Oncol* 2013; 2(4):137-144

Lechner B, DeAngelis C, Jamal N, Emmenegger U, Pulezas N, Giotis A, Sheehan P, Tsao M, Bedard G, Chow E. The effects of denosumab on calcium profiles in advanced cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer* 2014; 22(7):1765-1771

Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, Rosen L, Zheng M, Urbanowitz G, Figlin R, Yang J, Gordon M, Stadler W, Eisen T, George D. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 II):6397s-6403s

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniestra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(16):3082-3092

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, Martin M, Vadhan-Raj S, Brown JE, Richardson GE, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 53:75-83

Lipton A, Smith MR, Fizazi K, Stopeck AT, Henry D, Brown JE, Shore ND, Saad F, Spencer A, Zhu L, et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clinical cancer research* 2016; 22(23):5713-5721

Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman R, Paterson AH, Peterson MC, Fan M, Kinsey A, Jun S. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4431-4437

Nieprawidłowy komparator - badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu z podziałem na podgrupy chorych z uwagi na różną częstotliwość podawania analizowanego leku

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające czynniki ryzyka rozwoju hipokalcemii podczas terapii denosumabem

Nieprawidłowy rodzaj badania - badania oceniające częstość, konsekwencje i sposoby leczenia przerzutów do kości u chorych z rakiem piersi, dla denosumabu podano jedynie informacje na temat odsetka pacjentów, którzy go stosowali

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba bez grupy kontrolnej oceniająca wpływ denosumabu na profil wapniowy u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi i przerzutami do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do *Rosen 2003*, retrospektywna analiza w podgrupie chorych z rakiem nerek – wyniki w tej populacji zostały w bardziej czytelny sposób przedstawione w publikacji *Schulman 2004*, która została wykorzystana w analizie (obie publikacje prezentowały te same wyniki)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza na poziomie danych dla pacjentów z badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fizazi 2011* z uwzględnieniem chorych ze szpiczakiem mnogim; w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki publikacji podstawowych i oceniana publikacja nie prezentowała żadnych dodatkowych wyników, które mogły być wykorzystane w obliczeniach.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa ocena wyników skuteczności klinicznej denosumabu w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów (dane z badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fizazi 2011*) – dodatkowe analizy w podgrupach względem charakterystyk wyjściowych nie były oceniane w ramach porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena wyników skuteczności klinicznej denosumabu w zależności od wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów (dane z badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fizazi 2011*) – dodatkowe analizy w podgrupach względem charakterystyk wyjściowych nie były oceniane w ramach porównania pośredniego

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT, w którym porównano denosumab ogółem z bifosfonianami (ZOL lub kwas pamidronowy czy ibandronowy) u pacjentek z rakiem piersi i przerzutami do kości

Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman RE, Paterson AH, Gao GM, Kinsey AC, Peterson MC, Jun S. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20):6690-6696

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

Lobo-Martins S, Ferreira AR, Mansinho A, Casimiro S, Leitzel K, Ali S, Lipton A, Costa L. Impact of extraskeletal metastases on skeletal-related events in metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Cancers* 2020; 12(8):1-16.

Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO, Schoenaers J, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselinc B. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018; 73(2):100-109

Major PP, Cook RJ, Chen BL, Zheng M. Survival-adjusted multiple-event analysis for the evaluation of treatment effects of zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors. *Support Cancer Ther* 2005; 2(4):234-240

Mark M, Thürlimann B, Ribi K, Schär C, Dietrich D, Cathomas R, Zürcher-Härdi U, von Briel T, Anchisi S, Bohanes P, Blum V, von Burg P, Mannhart M, Caspar CB, von Moos R. Patterns of care for patients with metastatic bone disease in solid tumors: A cross-sectional study from Switzerland (SAKK 95/16). *J Bone Oncol* 2020; 21

Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, Fallowfield L, Fujiwara Y, Jassem J, Paterson AH, et al. 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

Michaelson MD, Kaufman DS, Kantoff P, Oh WK, Smith MR. Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2006; 107(3):530-535.

Miki H, Nakamura S, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, Okamoto Y, Sogabe K, Takahashi M, Iwasa M, Udaka K, Harada T, Kurahashi K, Fujii S, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara KI, Abe M. Correlation between high serum alkaline phosphatase levels and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2019; 186(2):355-358

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT, w którym porównano denosumab ogółem z bifosfonianami (ZOL lub kwas pamidronowy czy ibandronowy) u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości, analiza końcowa do badania *Lipton 2007*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do *Rosen 2003*, retrospektywna analiza w podgrupie chorych z rakiem nerek – wyniki w tej populacji zostały w bardziej czytelny sposób przedstawione w publikacji *Shulman 2004*, która została wykorzystana w analizie (obie publikacje prezentowały te same wyniki)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do *Fizazi 2011*, oceniająca wpływ lokalizacji przerzutów (BOM lub BESM, same do kości lub kości + pozaszkieletowe) na wynik

Nieprawidłowy komparator - badanie nie-RCT, którego celem była ocena ONJ i w którym porównano denosumab stosowany po bifosfonianach z samym denosumabem lub samymi bifosfonianami ogółem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza typu multiple events z korektą względnie przeżycia – w ramach porównania pośredniego nie udało się wykorzystać tego typu danych w obliczeniach.

Nieprawidłowy komparator - badanie przekrojowe na temat sposobu leczenia przerzutów do kości u pacjentów z guzami litymi w Szwajcarii, wyniki przedstawiono z podziałem na chorych leczonych BTA i nieotrzymujących takiej terapii, przedstawiono tylko ilu pacjentów otrzymywało denosumab

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *Stopeck 2010* prezentująca bardziej szczegółowe wyniki oceny jakości życia – z uwagi na dostępność danych po stronie PBO+BSC, nie udało się ocenić tego punktu końcowego w ramach porównania pośredniego

Nieprawidłowy komparator - badanie oceniające stosowanie ZOL i atrasentanu w terapii przerzutów do kości z raka gruczołu krokowego; możliwe było zestawienie ZOL vs brak leczenia, ale z uwagi na to, że odnaleziono badania ZOL vs PBO/BSC, które bardziej odpowiadały próbom z zaślepieniem DEN vs ZOL w przerzutach z guzów litych, nie włączano badań bez zaślepienia ZOL vs BSC (zgodnie z przyjętymi kryteriami przeglądu systematycznego i włączania badań)

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej w populacji PCM, które analizowało korelację między stężeniem ALP w surowicy, a hipokalcemią spowodowaną stosowaniem denosumabu

Mitsuhashi A, Okuma Y, Zenke Y, Hosomi Y. Prognostic effects of osteoclast inhibitors in extensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases. *Mol Clin Oncol* 2018; 9(5):561-565

Mjelstad A, Zakariasson G, Valachis A. Optimizing antiresorptive treatment in patients with bone metastases: time to initiation, switching strategies, and treatment duration. *Support Care Cancer* 2019; 27(10):3859-3867

Murakami H, Yamanaka T, Seto T, Sugio K, Okamoto I, Sawa T, Hirashima T, Takeda K, Atagi S, Fukuoka M, et al. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: west Japan Oncology Group. *Cancer science* 2014; 105(8):989-995.

Musto P, Petrucci M T, Bringham S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccadoro M, Palumbo A. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113(7):1588-1595

Nasser SM, Sahal A, Hamad A, Elazzazy S. Effect of denosumab versus zoledronic acid on calcium levels in cancer patients with bone metastasis: A retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract* 2019

Okamura M, Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, Nakatani K, Horimoto K, Hashimoto M, Sawai S, Shimosato M, Yoshida K, Mio T. Single-center analysis of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in lung cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020; 16(6):380-384

Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y, Karino M, Suzuki R, Kanno T. A Retrospective Observational Study of Risk Factors for Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases from Solid Cancers. *Cancers (Basel)* 2020; 12(5)

Pan Y, Jin H, Chen W, Yu Z, Ye T, Zheng Y, Weng Z, Wang F. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(12):2319-2326.

Pandya KJ, Gajra A, Warsi GM, Argonza-Aviles E, Ericson SG, Wozniak AJ. Multicenter, randomized, phase 2 study of zoledronic

Nieprawidłowa interwencja - badania z grupą kontrolną, w którym analizowano czynniki prognostyczne dla leczenia inhibitorami osteoklastów, w tym denosumabem, który stosowało 6 chorych, wyniki przedstawiono w zestawieniu na pacjentów leczonych terapią inhibitorami osteoklastów ogółem vs chorzy nieotrzymujący takiej terapii

Nieprawidłowy komparator - badanie z różnymi grupami kontrolnymi wyróżnionymi w zależności od ocenianych punktów końcowych, denosumab porównano w nim tylko z bifosfoniami ogółem

Nieprawidłowy komparator - badanie oceniające stosowanie ZOL w skojarzeniu z docetaksem w terapii przerzutów do kości z raka niedrobnokomórkowego płuc; możliwe było zestawienie ZOL vs brak leczenia, ale z uwagi na to, że odnaleziono badania ZOL vs PBO/BSC, które bardziej odpowiadały próbom z zaślepieniem DEN vs ZOL w przerzutach z guzów litych, nie włączano badań bez zaślepienia ZOL vs BSC (zgodnie z przyjętymi kryteriami przeglądu systematycznego i włączania badań)

Nieprawidłowa populacja - badanie z randomizacją porównujące ZOL vs obserwacja u pacjentów ze szpiczakiem bezobjawowym, bez mian kostnych

Nieprawidłowy komparator - retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, zestawiające denosumab i ZOL w populacji w różnych nowotworach (PCM stanowił tylko 1,7% populacji leczonej denosumabem [2 chorych]), nie przedstawiono osobnych wyników dla PCM

Nieprawidłowy komparator - retrospektywne badanie oceniające czynniki ryzyka wystąpienia ONJ u chorych z rakiem płuc i przerzutami do kości, jedną z ocen była ocena częstości podczas stosowania denosumabu vs ZOL

Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej analizujące czynniki ryzyka wystąpienia ONJ u chorych stosujących denosumab

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające stosowanie docetakselu w skojarzeniu z lub bez ZOL u chorych z hormonoopronym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości (pacjentów poddawano randomizacji do grupy docetakselu i ZOL vs docetakselu i placebo, co było odmiennym podejściem niż w badaniach DEN vs PBO, gdzie randomizację wykonywano do grup DEN lub placebo, a chemioterapię pacjenci mogli, ale nie musieli otrzymywać; uznano, że w porównaniu do badań DEN vs PBO próba charakteryzuje się dużą heterogenicznością interwencji i populacji)

Nieprawidłowa populacja - badanie w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

acid in combination with docetaxel and carboplatin in patients with unresectable stage IIIB or stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67(3):330-338.

Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, Qian Y. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer* 2015; 23(4):1157-1168

Peters S, Danson S, Hasan B, Dafni U, Reinmuth N, Majem M, Tournoy KG, Mark MT, Pless M, Cobo M, et al. A Randomized Open-Label Phase III Trial Evaluating the Addition of Denosumab to Standard First-Line Treatment in Advanced NSCLC: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) SPLENDOUR Trial. *Journal of thoracic oncology* 2020.

Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M, Hohlweg-Majert B, Kehl V, Jansen H, Hahnefeld L, Koerdt S, Otto S, Pautke C. Effect of anti-resorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(4):308-313

Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, Vogelzang NJ. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 2007; 100(1):70-75

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. 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):1341-1347

Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(6):390-396

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

Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110(8):1860-1867

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. *Eur Urol* 2014; 65(1):146-153

Saad F. Bisphosphonates Can Prevent Skeletal Complications of Malignant Bone Disease from Prostate Cancer and Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007; 6(11):683-688

(porównanie docetakselu i karboplatyny stosowanej z lub bez ZOL), z której wykluczano chorych z przerzutami do kości

Brak poszukiwanych punktów końcowych – połączona analiza badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fiazazi 2011* odnośnie oceny bólu – z uwagi na różnice w zastosowanych skalach, nie udało się przeprowadzić tej oceny w ramach porównania pośredniego

Nieprawidłowy komparator - badanie, w którym uwzględniono chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, których randomizowano do chemioterapii z lub bez denosumabu, u 54% pacjentów wyjściowo występowały przerzuty do kości, a ponadto u pacjentów z takimi przerzutami w grupie samej chemioterapii możliwe było stosowanie ZOL

Nieprawidłowy komparator - badanie retrospektywne oceniające ONJ lub obrót kostny u pacjentów z rakiem piersi, głównie w porównaniu denosumab vs ZOL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie z randomizacją oceniające ZOL vs PBO u pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w kontekście gęstości kości i parametrów obrotu kostnego; brak możliwości uwzględnienia w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena ONJ na podstawie wyników badań *Stopeck 2010*, *Henry 2011* oraz *Fiazazi 2011*; danych nie udało się wykorzystać w porównaniu pośrednim, dodatkowo w analizie uwzględniono chorych ze szpiczakiem mnogim

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki fazy wydłużonej badania *Saad 2002*, bez uwzględnienia danych z fazy podstawowej (tzn. wynik jedynie z okresu 16-24 miesięcy) – ponieważ w analizie wykorzystano dane z całego okresu badania (*Saad 2004*), informacje z tej publikacji nie zostały zaprezentowane

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *Saad 2002*, ocena SRE w zależności od wyjściowego poziomu bólu; dane te nie były wykorzystywane w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - wpływ patologicznych złamań na OS, na podstawie 3 badań w tym *Saad 2002* oraz *Rosen 2003*, brak możliwości wykorzystania tych danych w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *Saad 2002*, wyniki dla dawki ZOL 4 lub 8/4 mg przedstawiono łącznie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – podsumowanie wyników badań *Saad 2002* oraz *Rosen 2003*,

Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodríguez G, Krzakowski M, Mehta ND, et al. 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

Scagliotti GV, Kosmidis P, de Marinis F, Schreurs AJM, Albert I, Engel-Riedel W, Schallier D, Barbera S, Kuo HP, Sallo V, et al. Zoledronic acid in patients with stage IIIA/B NSCLC: results of a randomized, phase III study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2012; 23(8):2082-2087

Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, Fedele S, Jandial D, Zhang J, Ma H, Saunders DP. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supportive Care Cancer* 2018; 26(6):1905-1915

Schröder J, Fietz T, Köhler A, Petersen V, Tesch H, Spring L, Fleitz A, Jänicke M, Marschner N. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer* 2017; 79:139-148

Shapiro CL. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Breast Dis* 2013; 24(3):220-221

Shizuku M, Shibata M, Okumura M, Takeuchi D, Kikumori T, Mizuno Y. Utility of urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide as a prognostic indicator in breast cancer patients with bone metastases. *Breast Cancer* 2020; 27(6):1065-1071

Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, Chi KN, Balakumaran A, Wei R, Wang H, Braun A, Fizazi K. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: Comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol* 2015; 26(2):368-374

Smith MR, Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, Saad F. Predictors of Skeletal Complications in Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Urology* 2007; 70(2):315-319

Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, Hauke RJ, Monk JP, Saylor P, Bhoopalam N, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of clinical oncology* 2014; 32(11):1143-1150

nie ma nowych danych względem publikacji źródłowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa do *Henry 2011*, wyniki oceny OS dla chorych z rakami płuca – z uwagi na brak dostępności danych po stronie PBO+BSC, w porównaniu pośrednim nie udało się przeprowadzić oceny OS

Nieprawidłowa populacja - badania z randomizacją, porównujące ZOL vs PBO u chorych z rakiem płuc, bez wyjściowych przerzutów do kości

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej oceniające naturalny przebieg ONJ spowodowanego lekami, wspomniano tylko, że 38% chorych z rejestru ze stwierdzonym ONJ otrzymywało denosumab; nie zostało też określone czy pacjenci mieli przerzuty do kości (czy otrzymywali leczenie z powodu hiperkalcemii lub osteoporozy), a w przypadku szpiczaka plazmocytowego żaden pacjent nie był w grupie denosumabu

Nieprawidłowy komparator - badanie na podstawie rejestru, w którym u chorych z rakiem piersi i przerzutami do kości zestawiono denosumab z ZOL, pamidronate i ibandronate, brak porównań między poszczególnymi lekami, tylko ocena zamiany leków

Opracowanie wtórne - komentarz do publikacji *Cleveland 2013*

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez grupy kontrolnej, w której u pacjentów z rakiem piersi leczonych denosumabem analizowano czynnik prognostyczny u-NTX

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena objawowych SRE – taki punkt końcowy nie miał odpowiednika w pozostałych badaniach I nie został wykorzystany w obliczeniach porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *Saad 2002*, ocena SER w modelu w zależności od czynników wyjściowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu po wystąpieniu progresji choroby (progresja PSA, progresja do kości) pacjenci otrzymywali zoledronian; mediana czasu do 1 SRE była około 30 mc, a mediana czasu do progresji (przede wszystkim progresja PSA, a także progresja do kości i zgon) wyniosła 10 mc to znaczy, że to ograniczało możliwość obserwacji wpływu zoledronianu na SRE

Sorscher SM, Lockhart AC. Ras inhibition and the survival benefit favoring zoledronic acid compared with denosumab in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(19):2735-2736

Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, Fujiwara Y, Martín M, Paterson A, Tonkin K, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Supportive care in cancer* 2016; 24(1):447-455

Urakawa H, Ando Y, Hase T, Kikumori T, Arai E, Maeda O, Mitsuma A, Sugishita M, Shimokata T, Ikuta K, Ishiguro N, Nishida Y. Clinical value of serum bone resorption markers for predicting clinical outcomes after use of bone modifying agents in metastatic bone tumors: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2020; 146(12):3504-3515

Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, Patrick DL, Goldwasser F, Cleeland CS, Henry DH, Novello S, Hungria V, Qian Y, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2012; 23(12):3045-3051

van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O, Willems L, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO, Schoenaers J, Debruyne PR, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselinck B. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Support Care Cancer* 2018; 26(3):869-878.

Van Den Wyngaert T, Wouters K, Huizing MT, Vermorken JB. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): Non bis in idem?. *Supportive Care Cancer* 2011; 19(12):2035-2040

Vij R, Horvath N, Spencer A, Taylor K, Vadhan-Raj S, Vescio R, Smith J, Qian Y, Yeh H, Jun S. An open-label, phase 2 trial of denosumab in the treatment of relapsed or plateau-phase multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009; 84(10):650-656

Vogel T, Wendler J, Frank-Raue K, Kreissl MC, Spitzweg C, Fassnacht M, Raue F, Kroiss M. Bone metastases in medullary thyroid carcinoma: High morbidity and poor prognosis associated with osteolytic morphology. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(6)

von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, Patrick DL, Cleeland C, Damyanov D, Palazzo FS, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Supportive care in cancer* 2016; 24(3):1327-1337

von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyanov D, Fallowfield LJ, Marx G, Cleeland CS, Patrick DL, et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Supportive care in cancer* 2013; 21(12):3497-3507

Opracowanie wtórne - komentarz do badania *Henry 2011*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki fazy wydłużonej opel-label dla *Fizazi 2011* oraz *Stopeck 2010*; wszyscy chorzy otrzymywali denosumab, więc danych tych nie udało się wykorzystać w porównaniu pośrednim.

Nieprawidłowy komparator - badanie prospektywne, w których u pacjentów z różnymi nowotworami (raczej nie PCM - inną populację niż wymienione w charakterystyce włączonych pacjentów guzy lite w grupie denosumabu miało 5 chorych), zestawiono denosumab z ZOL

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania Henry 2011, uwzględniająca pacjentów ze szpiczakiem mnogim – z uwagi na fakt, że dysponowano danymi dla tego badania w populacji z guzami litymi z publikacji Henry 2014, nie wykorzystano wyników dla populacji mieszanej

Nieprawidłowy komparator - badanie zestawiało ocenę BRIs ogółem z lub bez TKIs w kontekście występowania ONJ spowodowanego lekami w różnych populacjach pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych – zintegrowana analiza danych z 3 badań odnośnie ryzyka wystąpienia ONJ, dane te nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba bez grupy kontrolnej oceniająca stosowanie denosumabu u pacjentów z PCM

Nieprawidłowy komparator - badanie z grupą kontrolną, w której u chorych z rakiem tarczycy i przerzutami porównano leczenie (denosumab lub bifosfoniary) i brak takiej terapii w kontekście SRE i OS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - zintegrowana analiza danych z 3 badań odnośnie ryzyka wystąpienia bólu, dane te nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania z PBO+BSC w zakresie tych punktów końcowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - zintegrowana analiza danych z 3 badań odnośnie ryzyka wystąpienia bólu i oceny jakości życia, dane te nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania z PBO+BSC w zakresie tych punktów końcowych

von Moos R, Body JJ, Rider A, de Courcy J, Bhowmik D, Gatta F, Hechmati G, Qian Y. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. *J Bone Oncol* 2018; 11:1-9

Wang Y, Tao H, Yu X, Wang Z, Wang M. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(3):254-260

Watkins KR, Rogers JE, Atkinson B. Tolerability of denosumab in metastatic solid tumor patients with renal insufficiency. *Support Care Cancer* 2015; 23(6):1657-1662

Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4):579-584

White PS, Dennis M, Jones EA, Weinberg JM, Sarosiek S. Risk Factors for Development of Hypocalcemia in Patients With Cancer Treated With Bone-Modifying Agents. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(4):420-427

Wong ECL, Kapoor A. Does Bone-targeted Therapy Benefit Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma?. *Transl Oncol* 2020; 13(2):241-244.

Yamasaki M, Yuasa T, Uehara S, Fujii Y, Yamamoto S, Masuda H, Fukui I, Yonese J. Improvement of renal function by changing the bone-modifying agent from zoledronic acid to denosumab. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(6):1191-1195

Zekri J, Farag K, Yousof O, Zabani Y, Mohamed W, Ahmed GA. Bone modifying agents for patients with bone metastases from breast cancer managed in routine practice setting: Treatment patterns and outcome. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26(4):906-911

Zhao YY, Xue C, Hou X, Liao H, Li S, Zhao HY, Huang Y, Chen LK, Xu F, Liu JL, et al. Changes of bone resorption marker (NTX) in chemotherapy plus zoledronic acid versus chemotherapy alone for nasopharyngeal cancer patients with bone metastases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2011; 47(6):848-853.

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba przekrojowa jednoramienna, mająca na celu opisanie schematów leczenia przerzutów do kości u chorych z rakiem piersi i innych charakterystryk, ale nie w porównaniu denosumab vs PBO, przedstawiono ocenę użycia terapii celowanej na kości oraz wpływ przerzutów do kości na jakość życia i ból

Nieprawidłowy komparator - badanie oceniające stosowanie ZOL i Sr-89 w terapii bezobjawowych przerzutów do kości z niedrobnokomórkowego raka płuc; możliwe było zestawienie ZOL vs brak leczenia, ale z uwagi na to, że odnaleziono badania ZOL vs PBO/BSC, które bardziej odpowiadały próbom z zaślepieniem DEN vs ZOL w przerzutach z guzów litych, nie włączano badań bez zaślepienia ZOL vs BSC (zgodnie z przyjętymi kryteriami przeglądu systematycznego i włączania badań)

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie case series u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, ocena hipokalcemii i hipofosfatemii

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do *Saad 2002*, ocena zależności SER i HRQoL, brak porównania z placebo

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające wpływ wybranych czynników na ryzyko wystąpienia hipokalcemii, brak wyników porównujących interwencje wśród pacjentów z przerzutami do kości

Nieprawidłowy komparator - badanie zestawiało ocenę BTTs ogółem z lub bez TKIs u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym

Nieprawidłowy rodzaj badania - próba bez randomizacji, w której opisano chorych leczonych denosumabem z powodu wtórnych przerzutów do kości z raka gruczoły krokowego, nerek lub raka urotelialnego, wyniki przedstawiono z podziałem na chorych leczonych DEN jako pierwszą linią BMAs i po ZOL

Nieprawidłowy komparator - badanie bez randomizacji porównujące denosumab i ZOL w populacji chorych z rakiem piersi i przerzutami do kości

Nieprawidłowy komparator - badanie oceniające stosowanie chemioterapii w skojarzeniu z lub bez ZOL u chorych rakiem nosowej części przetyku i przerzutami do kości; możliwe było zestawienie ZOL vs brak leczenia, ale z uwagi na to, że odnaleziono badania ZOL vs PBO/BSC, które bardziej odpowiadały próbom z zaślepieniem DEN vs ZOL w przerzutach z guzów litych, nie włączano badań bez zaślepienia ZOL vs BSC (zgodnie z przyjętymi kryteriami przeglądu systematycznego i włączania badań)

15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bozzo 2021** Bozzo A, Deng J, Abbas U, Bhasin R, Deodat M, Wariach S, Sanger S, Axelrod D, Masrouha K, Turcotte R, Wilson D, Ghert M. Which Bone-Modifying Agent is Associated with Better Outcomes in Patients with Skeletal Metastases from Lung Cancer? A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Orthop Relat Res 2021
- Chen 2020** Chen C, Li R, Yang T, Ma L, Zhou S, Li M, Zhou Y, Cui Y. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. Clin Ther 2020; 42(8):1494-1507.e1
- Chen 2021** Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. Int J Clin Pharm 2021; 43(1):2-10
- Ford 2013** Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd R, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Health Technol Assess 2013; 17(29):1-385
- Ford 2013a** Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. Eur J Cancer 2013; 49(2):416-430
- Hageman 2013** Hageman K, Patel KC, Mace K, Cooper MR. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. Ann Pharmacother 2013; 47(7-8):1069-1074
- Jakob 2020** Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 (12)

15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|--|---|
| <p>Al Farii H, Frazer A, Farahdel L, Alfayez S, Weber M. Zoledronic Acid Versus Denosumab for Prevention of Spinal Cord Compression in Advanced Cancers With Spine Metastasis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Global Spine J 2020; 10(6):784-789</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL w zapobieganiu powstawania ucisku rdzenia kręgowego u chorych z zaawansowanymi nowotworami i przerzutami do kręgosłupa; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM</p> |
| <p>Al Farii H, Frazer A, Farahdel L, Alfayyadh F, Turcotte R. Bisphosphonates Versus Denosumab for Prevention of Pathological Fracture in Advanced Cancers With Bone Metastasis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2020; 4(8):e2000045</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL w zapobieganiu patologicznym złamaniami u chorych z zaawansowanymi nowotworami i przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM</p> |
| <p>Bartsch R, Steger GG, Gnant M, Ziebermayr R. Breast Cancer: Rank Ligand Inhibition. Breast Care (Basel) 2010; 5(5):320-325</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu w raku piersi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p> |
| <p>Bartsch R, Steger GG. Role of denosumab in breast cancer. Expert Opin Biol Ther 2009; 9(9):1225-1233</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu w raku piersi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p> |
| <p>Bienz M, Saad F. Management of bone metastases in prostate cancer: a review. Curr Opin Support Palliat Care 2015; 9(3):261-267</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leczenia przerzutów do kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p> |

<p>Body J-J, Von Moos R, Niepel D, Tombal B. Hypocalcaemia in patients with prostate cancer treated with a bisphosphonate or denosumab: Prevention supports treatment completion. <i>BMC Urol</i> 2018; 18(1)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat hipokalcemii wynikającej z leczenia denosumabem lub bifosfonianami; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p>
<p>Body JJ. New developments for treatment and prevention of bone metastases. <i>Curr Opin Oncol</i> 2011; 23(4):338-342</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leczenia i zapobiegania przerzutom do kości; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. <i>Biol Targets Ther</i> 2012; 6:89-99</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania denosumabu w terapii powikłań kostnych u chorych z przerzutami do kości z guzów litych; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Burch Jane, Mocellin Simone. For men with prostate cancer and bone metastases, how do bisphosphonates compare with each other and with denosumab?. <i>Cochrane Clinical Answers</i> 2021</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisowe odwołujące się do przeglądu systematycznego Jakob 2020, opisanego w raporcie; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. <i>Ann Pharmacother</i> 2009; 43(9):1445-1455</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu w onkologii i osteoporozie; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań, opisano tylko badanie jednoramienne u chorych z PCM</p>
<p>Butoescu V, Tombal B. Practical guide to bone health in the spectrum of advanced prostate cancer. <i>Can J Urol</i> 2014; 21(2 Supp 1):84-92</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny skupiający się na utracie masy kostnej spowodowanej leczeniem oraz przerzutami do kości u pacjentów z rakiem prostaty oraz na dostępnych terapiach stosowanych zapobiegawczo lub leczniczo; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p>
<p>CADTH 2016. Denosumab (Xgeva) [Internet]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121111</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy dotyczący zastosowania denosumabu u pacjentów z guzami litymi (poza nowotworami sutka i gruczołu krokowego) z przerzutami do kości; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p>
<p>Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncol Res Treat</i> 2016; 39(7-8):453-459</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL w ramach oceny bezpieczeństwa u chorych z przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM</p>
<p>Cheung FY. Revisiting the role of bone-modifying agents in the management of metastatic prostate cancer. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> 2018; 14 Suppl 5:13-15</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat BTAs w terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>De Castro J, García R, Garrido P, Isla D, Massuti B, Blanca B, Vázquez J. Therapeutic potential of denosumab in patients with lung cancer: Beyond prevention of skeletal complications. <i>Clin Lung Cancer</i> 2015; 16(6):431-446</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania denosumabu u chorych z rakiem płuc (zapobieganie powikłaniom kostnym); autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>de Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, van der Burg SH, Kroep JR. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors - A systematic review. <i>Cancer Treat Rev</i> 2018; 62:18-28</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat antynowotworowego działania inhibicji RANKL w złośliwych guzach litych; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań</p>
<p>Dell'Aquila E, Armento G, Iuliani M, Simonetti S, D'Onofrio L, Zeppola T, Madaudo C, Russano M,</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania denosumabu w leczeniu utraty masy kostnej</p>

Citarella F, Ribelli G, Pantano F, Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Denosumab for cancer-related bone loss. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(11):1261-1274

Dellis A, Papatsoris AG. Denosumab as a promising novel bone-targeted agent in castration resistant prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(1):7-10

Dorff T, Agarwal N. Bone-targeted therapies to reduce skeletal morbidity in prostate cancer. *Asian J Androl* 2018; 20(3):215-220

Dougall WC, Holen I, González Suárez E. Targeting RANKL in metastasis. *Bonekey Rep* 2014; 3:519

Dranitsaris G, Hatzimichael E. Interpreting results from oncology clinical trials: A comparison of denosumab to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in cancer patients. *Supportive Care Cancer* 2012; 20(7):1353-1360

Drooger JC, van der Padt A, Sleijfer S, Jager A. Denosumab in breast cancer treatment. *Eur J Pharmacol* 2013; 717(1-3):12-19

Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116(6):e437-42

Espinosa JC, Pérez-Valderrama B. Denosumab: Treatment efficacy in the control of metastatic bone disease. *Cancer Chemother Rev* 2014; 9(1):27-32

Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, Fizazi K, Logothetis CJ, Smith MR, Sonpavde G, Sartor O, Saad F. Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options. *Eur Urol* 2015; 68(5):850-858.

Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, Miller K, Saad F, Sternberg CN, Galsky MD. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2):278-286.

Gül G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(1):133-145

Hegemann M, Bedke J, Stenzl A, Todenhöfer T. Denosumab treatment in the management of

spowodowanej leczeniem przeciwnowotworowym; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania denosumabu w terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii ukierunkowanych na kości i ich wpływu na zmniejszanie częstości występowania powikłań kostnych w raku gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat roli receptorów RANKL w patogenezie przerzutowania nowotworów oraz roli denosumabu w leczeniu nowotworów z przerzutami do kości; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w prewencji SREs u pacjentów z nowotworami; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu w terapii raka piersi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów RANKL w kontekście występowania ONJ; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu w terapii przerzutów do kości u chorych z nowotworami; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii (w tym denosumabu) u chorych z rakiem gruczołu krokowego; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów osteoklastów (w tym denosumabu) w zaawansowanym raku gruczołu krokowego; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań, a w opisie wyszukiwania podano jedynie, że uwzględniono kluczowe (key) badania z określonego zakresu tematycznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu stosowanego w leczeniu przerzutów do kości u chorych z guzami litymi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu stosowanego w terapii zaawansowanego raka

patients with advanced prostate cancer: Clinical evidence and experience. *Ther Adv Urol* 2017; 9(3-4):81-88

Hendriks LE, Hermans BC, van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM. Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 2016; 11(2):155-173

Iranikah M, Wilborn TW, Wensel TM, Ferrell JB. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastasis from solid tumor. *Pharmacotherapy* 2012; 32(3):274-284

Jacobs C, Simos D, Addison C, Ibrahim M, Clemons M. Pharmacotherapy of bone metastases in breast cancer patients-an update. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(8):1109-1118

Jiang Z, Tang E-T, Li C, Zhu L, Zhang B, Glennane T, Zhang L. What is the relationship between bone turnover markers and skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors and in patients with multiple myeloma? A systematic review and meta-regression analysis. *Bone Rep* 2020; 12

Krämer I. Denosumab (XGEVA): Assessment from a pharmacist's perspective. *Euro J Hosp Pharm Sci Pra* 2014; 21(3):175-180

Kurata T, Nakagawa K. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(8):663-669

Lee BL, Higgins MJ, Goss PE. Denosumab and the current status of bone-modifying drugs in breast cancer. *Acta Oncol* 2012; 51(2):157-167

Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of denosumab for treating bone metastasis: A systemic review of randomized trials. *J Pain Manage* 2018; 11(1):7-28

Lipton A, Balakumaran A. Denosumab for the treatment of cancer therapy-induced bone loss and prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(4):359-371

Matuoka JY, Kahn JG, Secoli SR. Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors: a systematic review. *Eur J Health Econ* 2019; 20(4):487-499

Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, Kasem S, Nasreldin N, Menshawy E, Mohammed S, Abdel-Maboud M, Gadelkarim M, El Ashal GG, Elgebal AS. Denosumab versus bisphosphonates in

gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu, bifosfonianów i radioizotopów w terapii niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do kości; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu stosowanego jako zapobieganie SREs u chorych z przerzutami do kości i guzami litymi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat farmakoterapii przerzutów do kości w raku piersi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny skupiający się na ocenie zależności między markerami obrotu kostnego a SREs u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych i u chorych z PCM; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu w terapii przerzutów do kości u chorych z zaawansowanymi nowotworami; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat denosumabu w terapii przerzutów do kości u chorych z rakiem piersi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs bifosfoniany w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM w ramach porównania DEN vs ZOL

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat zastosowania denosumabu w leczeniu utraty masy kostnej indukowanej leczeniem oraz zapobieganiu zdarzeń związanych z układem kostnym u pacjentów z guzami litymi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat ekonomicznego porównania denosumabu i bifosfonianów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs bifosfoniany w populacji chorych z zaawansowanymi nowotworami i przerzutami do kości; nie

patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2018; 26(4):1029-1038

Mollica V, Rizzo A, Rosellini M, Marchetti A, Ricci A D, Cimadamore A, Scarpelli M, Bonucci C, Andriani E, Errani C, Santoni M, Montironi R, Mas-sari F. Bone targeting agents in patients with metastatic prostate cancer: State of the art. *Cancers* 2021; 13(3):1-13

Monje Agudo P, Alegre Del Rey EJ, Borrego Izquierdo Y, Jiménez Galán R, Cantudo Cuenca MR, De Robustillo Cortés MLA. Indirect comparison of denosumab versus pamidronate in the treatment of bone metastases in breast cancer. *Aten Farm* 2014; 16(3):213-216

Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, Fernandes R, Vandermeer L, Stober C, Sienkiewicz M, Jeong A, Saunders D, Awan AA, Hutton B, Clemons MJ. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Support Care Cancer* 2021; 29(2):925-943.

O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10(10):CD003474.

Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(1):97-104

Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med* 2017; 31(1):5-25

Querrer R, Ferrare N, Melo N, Stefani C M, dos Reis P E D, Mesquita C R M, Borges G A, Leite A F, Figueiredo P T. Correction to: Differences between bisphosphonate-related and denosumab-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review (*Supportive Care in Cancer*, (2020), 10.1007/s00520-020-05855-6). *Supportive Care in Cancer* 2021

Raghu Subramanian C, Talluri S, Mullangi S, Lekala M R, Mofthakar B. Review of Bone Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *Cureus* 2021; 13(2):e13332

Rolfo C, Raez LE, Russo A, Reguart N, Campelo RG, Bronte G, Papadimitriou K, Silvestris F. Molecular target therapy for bone metastasis:

przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM w ramach porównania DEN vs ZOL

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat BTAs u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie mające na celu porównanie pośrednie denosumabu z pamidronianem w leczeniu przerzutów do kości u chorych z rakiem piersi; włączone badania odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny przedstawiający zestawienie korzyści-ryzyka stosowania BMAs w raku piersi lub opornym na kastrację raku gruczołu krokowego; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący bifosfoniany i inne BMAs w raku piersi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs bifosfoniany w populacji chorych z nowotworami i przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM w ramach porównania DEN vs ZOL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu ocenę przeciwbólowej roli bifosfonianów i denosumabu w terapii bólu związanego z przerzutami do kości; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat różnic między ONJ spowodowaną bifosfonianami lub denosumabem - nie zaprezentowano metaanalizy wyników uwzględnionych badań, ani wyników zestawienia DEN vs ZOL w populacji PCM

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie na temat BTAs u chorych z przerzutowym rakiem piersi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu w kontekście innego leczenia ukierunkowanego na kości u chorych z nowotworami; autorzy nie przedstawili informacji

starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2014; 14(1):15-26	pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Saad F, Sternberg CN, Mulders PFA, Niepel D, Tombal BF. The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> 2018; 68:25-37	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu i bifosfonianów w terapii raka gruczołu krokowego; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Sawidou OD, Bolia IK, Chloros GD, Papanastasiou J, Koutsouradis P, Papagelopoulos PJ. Denosumab: Current use in the treatment of primary bone tumors. <i>Orthopedics</i> 2017; 40(4):204-210	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat denosumabu w leczeniu pierwotnych nowotworów kości; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Scott LJ, Muir VJ. Denosumab: in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumours. <i>Drugs</i> 2011; 71(8):1059-1069	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu ocenę denosumabu w zapobieganiu SREs u chorych z przerzutami do kości z guzów litych; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań
Seeto A H, Abrahamson B, Ebeling P R, Rodríguez A J. Cardiovascular Safety of Denosumab Across Multiple Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> 2021; 36(1):24-40	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego podczas terapii denosumabem w różnych populacjach pacjentów; brak odpowiednich porównań interwencji w poszukiwanych populacjach
Srivastava A, Noguera Gonzalez G M, Geng Y, Won A M, Cabanillas M E, Naing A, Myers J N, Li Y, Chambers M S. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. <i>Supportive Care in Cancer</i> 2021; 29(5):2305-2317	Brak poszukiwanych punktów końcowych - systematyczny oceniający częstość występowania ONJ dla poszczególnych stosowanych sekwencji BTAs u pacjentów z różnymi nowotworami, w tym szpiczakiem; brak odpowiednich porównań interwencji w poszukiwanych populacjach
Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2011; 3(5):233-243	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu ocenę denosumabu w leczeniu przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań
Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Clin Oncol</i> 2013; 36(4):399-403	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM
Vassiliou V, Kountourakis P, Kardamakis D. Management of Metastatic Bone Disease in the Elderly with Bisphosphonates and RANKL Inhibitors: Effectiveness and Safety. <i>Cancer Metastasis Biol Treat</i> 2014; 21(1):365-379.	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat stosowania bifosfonianów i inhibitorów RANKL w leczeniu przerzutów do kości u osób starszych; opracowanie nie zawiera metaanaliz uwzględnionych badań
Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncol Lett</i> 2014; 7(6):1997-2002	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs bifosfoniany w populacji chorych rakiem piersi i przerzutami do kości; nie przedstawiono wyników dla populacji chorych z PCM w ramach porównania DEN vs ZOL
Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2012 (2):CD003474	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący bifosfoniany i inne terapie w raku piersi; dla denosumabu zaprezentowano tylko porównania z bifosfoniami; nie przedstawiono wyników dla populacji chorych z PCM w ramach porównania DEN vs ZOL
Zhang Z, Pu F, Shao Z. The skeletal-related events of denosumab versus zoledronic acid in	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL w zapobieganiu SREs

patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Oncol* 2017; 9:21-24

Zheng GZ, Chang B, Lin FX, Xie D, Hu QX, Yu GY, Du SX, Li XD. Meta-analysis comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(6)

u chorych z przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący porównanie DEN vs ZOL u chorych z zaawansowanymi guzami litymi i przerzutami do kości; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji chorych z PCM

15.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 15 kwietnia 2021 roku.

Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	denosumab[all] OR denosumab[mh]	3424
2	"bone metastases"[all] OR "skeletal metastases"[all] OR „skeletal complications"[all]	14432
3	"multiple myeloma"[all] OR "multiple myeloma"[mh]	54265
4	#2 OR #3	68155
5	#1 AND #4	650
6	"zoledronic acid"[all] OR "zoledronic acid"[mh]	5065
7	#4 AND #6	1336
8	randomized controlled trial[pt]	528108
9	random allocation[mh]	105090
10	random*[tiab]	1214770
11	controlled[tiab]	825199
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1851542
13	#7 AND #12	277
14	#5 OR #13	856

Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('denosumab' OR 'denosumab'/exp OR denosumab) AND [embase]/lim	9823
2	('bone metastases' OR 'skeletal metastases' OR 'skeletal complications') AND [embase]/lim	20152
3	('multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma') AND [embase]/lim	79743
4	#2 OR #3	98976
5	#1 AND #4	1835
6	('zoledronic acid'/exp OR 'zoledronic acid') AND [embase]/lim	16755
7	#4 AND #6	4231
8	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	525300
9	randomization:de AND [embase]/lim	60186
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1377630
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	876169

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1909227
13	#7 AND #12	771
14	#5 OR #13	2320

Tabela 100. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "denosumab"] OR denosumab	1066
2	"bone metastases" OR "skeletal metastases" OR "skeletal complications"	1828
3	"multiple myeloma" OR [mh "multiple myeloma"]	5149
4	#2 OR #3	6880
5	#1 AND #4	219
6	"zoledronic acid" OR [mh "zoledronic acid"]	1552
7	#4 AND #6	477
8	#5 OR #7	561

15.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.11.1 Badania uwzględnione w ocenie porównania pośredniego denosumabu z placebo w populacji z guzami litymi

15.11.1.1 Denosumab vs kwas zoledronowy

15.11.1.1.1 Fizazi 2011

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fizazi 2011*.

Fizazi 2011 (NCT00321620)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.		
Zaślepienie	Podwójne.		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	342 (39 krajów z całego świata)	Sponsor	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji w grupie DEN wynosiła 12,2 (IQR 5,9; 18,5) miesięcy, mediana okresu obserwacji w grupie ZOL wynosiła 11,2 (IQR 5,6; 17,4) miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Ustalono, że należy uwzględnić przynajmniej 745 pacjentów, by z mocą 90% wykazać nie mniejszą skuteczność denosumabu względem kwasu zoledronowego, przy założeniu rzeczywistego hazardu względnego dla zdarzenia SRE pomiędzy tymi grupami 0,90, przy poziomie istotności $p = 0,05$. Liczba ta wystarczała również do zapewnienia 90% mocy statystycznej		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> poziom istotności statystycznej dla pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (po testowaniu symultanicznym z wykorzystaniem procedury Hochberga) wynosił $\leq 0,05$ założono hipotezę <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego), <i>superiority</i> dla drugorzędowego punktu końcowego (czas do wystąpienia kolejnych powikłań kostnych) oraz dla pierwszorzędowego punktu końcowego, o ile potwierdzono podejście <i>non-inferiority</i>. 		
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszego zdarzenia SRE (ocena <i>non-inferiority</i>) 		
	Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszego zdarzenia SRE (ocena <i>superiority</i>) Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (multiple events analysis) Ocena bezpieczeństwa 		
	Eksploacyjne punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Ocena progresji choroby (lokalna ocena badaczy) Stężenie PSA 		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylniej co 4 tygodnie.			

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Fizazi 2011 (NCT00321620)

Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnych co 4 tygodnie.

W przypadku chorych z początkowym klirensiem kreatyniny wynoszącym $\leq 1,0$ ml/s dawka kwasu zoledronowego została odpowiednio dostosowana na początku trwania badania przy zastosowaniu wzoru *Cockcrofta-Gaulta*, Leczenie dożylnie wstrzymano w przypadku chorych, u których doszło do pogorszenia czynności nerek do czasu przywrócenia 10% początkowego stężenia kreatyniny.

Leczenie wspomagające: w obu grupach zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) oraz witaminą D (w dawce ≥ 400 j.m.).

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 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 wyższe w czasie 8 tygodni kwalifikacji do badania, w przypadku stężenia testosteronu po kastracji ($1,72 \text{ nmol/l}$ po kastracji chemicznej lub operacyjnej); zachowane czynności narządów; stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin $2,0\text{-}2,9 \text{ mmol/l}$; stan sprawności w skali ECOG 0,1 lub 2. 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> 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; planowana inwazyjny zabieg stomatologiczny w czasie trwania badania; rozpoznany w czasie ostatnich 3 lat nowotwór złośliwy inny niż rak gruczołu krokowego; klirens kreatyniny poniżej $0,5 \text{ ml/s}$ (z uwagi na przeciwwskazanie do stosowania kwasu zoledronowego w tej grupie chorych). 				
Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]	Mediana wyjściowej wartości PSA [ng/ml]
DEN (N = 950)	71 (IQR: 64; 77)	882/950 (92,8%)	232/950 (24,4%)	3,94 (IQR: 1,22; 15,67)	58,5 (IQR: 18,2; 225,6)
ZOL (N = 951)	71 (IQR: 66; 77)	886/951 (93,2%)	231/951 (24,3%)	5,19 (IQR: 1,31; 16,1)	60 (IQR: 19,8; 202,2)
Wyjściowe różnice między grupami	Wiek, rasa, status ECOG, markery kostne oraz wynik oceny Gleasona były dobrze zbalansowane między grupami; pacjenci w grupie kwasu zoledronowego mieli nieco dłuższą medianę czasu od diagnozy przerzutów kostnych do randomizacji (5,19 vs 3,94)				
Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z przynajmniej 1 dawką przepisanej dawki leczenia)	Przedwczesne zakończenie leczenia	
DEN	951	950 (99,9%)	943 (99,2%)	722 (75,9%)	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Fizazi 2011 (NCT00321620)

ZOL	953	951 (99,8%)	945 (99,2%)	743 (78,0%)
Ogółem	1904	1901 (99,8%)	1888 (99,2%)	1465 (76,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności klinicznej, DEN vs ZOL, N = 950 vs N = 951

- czas do pierwszego zdarzenia SRE: mediana 20,7 (95% CI: 18,8; 24,9) vs 17,1 (95% CI: 15,0; 19,4) miesięcy, HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), p = 0,0002 (*non-inferiority*), p = 0,008 (*superiority*)
- czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (analiza częstości): rate ratio = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94), p = 0,004 (p = 0,008 z dopasowaniem względem wielokrotnego testowania hipotez)
- Przeżycie całkowite: mediana 19,4 (95% CI: 18,1; 21,7) vs 19,8 (95% CI: 18,1; 20,9) miesięcy, HR = 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17), p = 0,65
- Czas do progresji choroby: mediana 8,4 (95% CI: 8,1; 9,3) vs 8,4 (95% CI: 8,2; 9,3) miesięcy, HR = 1,06 (95% CI: 0,95; 1,18), p = 0,30
- Liczba zdarzeń SRE: 341 (36%) vs 386 (41%), w tym:
 - Radioterapia kości: 177 (19%) vs 203 (21%)
 - Złamania patologiczne: 137 (14%) vs 143 (15%)
 - Ucisk rdzenia kręgowego: 26 (3%) vs 36 (4%)
 - Zabieg chirurgiczny w obrębie kości: 1 (< 1%) vs 4 (< 1%)
- Zmiana markera uNTx/CR w ciągu 13 tygodni badania, mediana (% zmiany, IQR): -40,3 (-84%, -92; -66) vs -28,4 (-69%, -83; -43), p < 0,0001 (n = 738 vs n = 719)
- Zmiana ALP specyficznej dla kości w ciągu 13 tygodni badania, mediana (% zmiany, IQR): -7,9 (-35%, -54; -3) vs -4,8 (-27%, -47; 16), p < 0,0001 (n = 755 vs n = 739)
- Nie przedstawiono wyniku oceny stężenia PSA, choć zadeklarowano jego ocenę

Analiza bezpieczeństwa, DEN vs ZOL, N = 943 vs N = 945

- Jakiegokolwiek AE: 916 (97%) vs 918 (97%), p = 1,00
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 164 (17%) vs 138 (15%), p = 0,10
- AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 678 (72%) vs 628 (66%), p = 0,01
- SAEs: 594 (63%) vs 568 (60%), p = 0,20
- Niedokrwistość: 337 (36%) vs 341 (36%), p = 0,89
- Ból pleców: 304 (32%) vs 287 (30%), p = 0,40
- Zmniejszony apetyt: 267 (28%) vs 245 (26%), p = 0,76
- Nudności: 272 (29%) vs 245 (26%), p = 0,16
- Zmęczenie: 257 (27%) vs 222 (23%), p = 0,06
- Zaparcia: 236 (25%) vs 251 (27%), p = 0,46
- Ból kości: 235 (25%) vs 245 (26%), p = 0,63
- Osłabienie (astenia): 239 (25%) vs 239 (25%), p = 1,00
- Ból stawów: 194 (21%) vs 202 (21%), p = 0,69
- Ból kończyn: 197 (21%) vs 196 (21%), p = 0,95
- Obrzęk obwodowy: 192 (20%) vs 174 (18%), p = 0,30
- Zgony: 283 (30%) vs 276 (29%), p = 0,72
- AEs związane z zakażeniami: 402 (43%) vs 375 (40%), p = 0,21
- ONJ (martwica kości szczęki i żuchwy): 22 (2%) vs 12 (1%)
- Hipokalcemia: 121 (13%) vs 55 (6%), p < 0,0001
- Nowa choroba nowotworowa: 18 (2%) vs 10 (1%), p = 0,13

Uwagi

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Fizazi 2011 (NCT00321620)

- Badanie uwzględniało pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty
- W analizie czasu do pierwszego i kolejnych zdarzeń, za niezależne uznawano zdarzenia występujące w odstępie przynajmniej 21 dni

15.11.1.1.2 Henry 2011

Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Henry 2011.

Henry 2011 (NCT00330759); publikacje Henry 2011 [cała populacja] i Henry 2014 [podgrupa chorych z guzami litymi, z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego, bez chorych ze szpiczakiem plazmocytowym]			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	321 (z całego świata)	Sponsor	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
Okres obserwacji	W publikacji Henry 2014 podano, że mediana czasu pozostawania w badaniu dla chorych leczonych denosumabem wynosiła 6,7 (IQR: 3,2; 13,0) miesięcy, natomiast w grupie ZOL: 6,4 (IQR: 3,1; 12,9)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Zaplanowano włączenie 1690 pacjentów (po 845 w każdym w ramion).</p> <p>Przyjmując rzeczywistą wielkość HR równą 0,9, oszacowano, że do wykazania nie mniejszej skuteczności denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (hipoteza <i>non-inferiority</i>) wystarczy 745 pacjentów z ≥ 1 powikłaniem kostnym by zademonstrować, że denosumab zachowuje $\geq 50\%$ działania kwasu zoledronowego.</p> <p>Przyjmując rzeczywistą wielkość HR równą 0,8 dla obu drugorzędowych punktów końcowych i współczynnik korelacji równy 0,6 pomiędzy punktami, oszacowano, że do wykazania wyższości denosumabu przynajmniej dla jednego drugorzędowego punktu końcowego wystarczy 745 z powikłaniem kostnym.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza <i>non-inferiority</i> (dla pierwszorzędnego punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego) oraz <i>superiority</i> (dla drugorzędowych punktów, o ile uprzednio wykazano dla nich podejście <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego – analiza przy użyciu modelu Coxa.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych – analiza metodą Andersen and Gill.</p> <p>Do analizy drugorzędowych punktów końcowych wykorzystano metodę Hochberg’a.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania (hipoteza <i>non-inferiority</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe (oceniane w przypadku wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędnego punktu końcowego), hipoteza <i>superiority</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania • czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych (analiza wielu zdarzeń, <i>multiple-event analysis</i>); kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem • współczynnik częstości występowania powikłań kostnych • profil bezpieczeństwa 		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Henry 2011 (NCT00330759); publikacje *Henry 2011* [cała populacja] i *Henry 2014* [podgrupa chorych z guzami litymi, z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego, bez chorych ze szpiczakiem plazmocytowym]

Eksploracyjne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS)
- progresja choroby ogółem

Nie zadeklarowano, ale przedstawiono wyniki oceny zmian nasilenia bólu w ocenie kwestionariusza BPI-SF, oraz wynik oceny konieczności użycia silnych leków przeciwbólowych

Interwencja i komparatory

Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.

Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.

Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO+BSC) było zależne od tego czy wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≤ 60 ml/min. (przy zastosowaniu wzoru *Cockcrofta-Gaulta*). 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.

Leczenie wspomagające: 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.

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak mnogi (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego)
- potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym) obecność ≥ 1 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

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]
DEN (N = 800)	59 (zakres: 18-89)	678/800 (84,8%)	379/800 (47,4%)	1,8 (IQR: 0,9; 3,8)
ZOL (N = 797)	61 (zakres: 22-87)	654/797 (82,1%)	381/797 (47,8%)	1,8 (IQR: 0,9; 3,9)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki pacjentów w populacji ogólnej były dobrze zbalansowane			

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Henry 2011 (NCT00330759); publikacje Henry 2011 [cała populacja] i Henry 2014 [podgrupa chorych z guzami litymi, z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego, bez chorych ze szpiczakiem plazmocytowym]

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z przynajmniej 1 dawką przepisanej dawki leczenia)	Przedwczesne zakończenie leczenia
DEN	800	800 (100%)	792 (99,0%)	658 (82,3%)
ZOL	797	797 (100%)	786 (98,6%)	797 (83,7%)
Ogółem	1597	1597 (100%)	1578 (98,8%)	1455 (91,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności, DEN vs ZOL, N = 800 vs N = 797

- Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania: **HR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96); p = 0,017**
- Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych: rate ratio = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00); p = 0,048 (guzy lite), rate ratio = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,16) (rak nerki), rate ratio = 0,90 (95% CI: 0,71; 1,13) (rak płuca)
- Przeżycie całkowite: mediana 10,7 (95% CI: 9,3; 11,9) vs 10,0 (95% CI: 8,7; 11,5) miesięcy, HR = 0,92 (0,81; 1,05), p = 0,215
- Czas do progresji choroby: mediana 5,3 (95% CI: 4,9; 5,7) vs 5,4 (95% CI: 4,8; 5,7) miesięcy, HR = 0,96 (0,85; 1,08), p = 0,497
- Zmiana progresji bólu według BPI-SF:
- Chorzy z wyjściowo łagodnym bólem lub brakiem bólu (BPI-SF ≤ 4):
 - Mediana czasu do > 4 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF: 4,7 (95% CI: 3,7; 5,8) miesięcy vs 3,7 (95% CI: 2,8; 3,9) miesięcy; **HR = 0,81 (95% CI: 0,66; 1,00), p = 0,05**
 - Mediana czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (*pain interference*): 8,2 (95% CI: 5,6; 9,6) miesięcy vs 4,8 (95% CI: 3,7; 7,5) miesięcy, **HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,96), p = 0,021**
- Chorzy z ogólnie brakiem ciężkiego bólu (BPI-SF ≤ 8):
 - Mediana czasu do ≥ 2 punktowego wzrostu wyniku BPI-SF: 5,6 (95% CI: 4,7; 6,5) miesięcy vs 4,6 (95% CI: 3,9; 5,6) miesięcy; **HR = 0,83 (95% CI: 0,71; 0,97), p = 0,016**
 - Mediana czasu do ≥ 2 punktowego zmniejszenia wyniku BPI-SF w zakresie oddziaływania bólu na codzienną aktywność (*pain interference*): 8,2 (95% CI: 6,6; 9,3) miesięcy vs 7,5 (95% CI: 5,8; 10,2) miesięcy, HR = 0,89 (95% CI: 0,76; 1,04), p = 0,153
- Chorzy z wyjściowym BPI-SF ≥ 2:
 - Mediana czasu do klinicznie istotnej poprawy wyniku BPI-SF (zmniejszenie o ≥ 2 punkty wyniku BPI-SF): 2,8 vs 2,8 miesięcy; HR = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), p = 0,422
- Konieczność stosowania silnych leków przeciwbólowych: wśród chorych nie stosujących wyjściowo, lub stosujących niskie dawki leków przeciwbólowych, mniej pacjentów stosujących denosumab musiało stosować silne leki przeciwbólowe w porównaniu z ZOL; różnice były istotne statystycznie:
 - W 13 tygodniu: **8,8% vs 13%, p = 0,047**
 - W 17 tygodniu: **9,2% vs 16,6%, p = 0,002**
 - W 21 tygodniu: **11,0% vs 18,5%, p = 0,004**

Analiza bezpieczeństwa, DEN vs ZOL, N = 792 vs N = 786

- Jakiegokolwiek AEs: 757 (96%) vs 751 (96%)
- Niedokrwistość: 219 (28%) vs 250 (32%)
- Nudności: 219 (28%) vs 233 (30%)
- Dusznosc: 210 (26%) vs 181 (23%)
- Zmęczenie: 192 (24%) vs 198 (25%)

Henry 2011 (NCT00330759); publikacje *Henry 2011* [cała populacja] i *Henry 2014* [podgrupa chorych z guzami litymi, z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego, bez chorych ze szpiczakiem plazmocytowym]

- Zaparcia: 167 (21%) vs 182 (23%)
- Jadłowstręt: 151 (19%) vs 182 (23%)
- Ból pleców: 149 (19%) vs 173 (22%)
- Osłabienie (astenia): 154 (19%) vs 167 (21%)
- Wymioty: 164 (21%) vs 166 (21%)
- SAEs: 502 (63%) vs 534 (68%)
- Zgony: 307 (39%) vs 322 (41%)
- AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia: 35 (4%) vs 14 (2%)
- ONJ (martwica kości szczęki i żuchwy): 6 (0,8%) vs 9 (1,1%)
- Reakcja ostrej fazy: 56 (7%) vs 116 (15%)
- AEs związane z nerkami: 56 (7%) vs 81 (10%)

Uwagi

- W publikacji *Henry 2011* opisano wyniki badania dotyczące całej włączonej populacji (chorych z guzami litymi lub szpiczakiem mnogim, bez raka piersi i raka gruczołu krokowego); natomiast wyniki dla pacjentów z guzami litymi (n = 1597) przedstawione w niniejszej tabeli pochodzą z publikacji *Henry 2014*.
- Pacjenci byli poddani obserwacji do 2 lat po podaniu ostatniej dawki badanego leku.
- W analizie czasu do pierwszego i kolejnych zdarzeń, za niezależne uznawano zdarzenia występujące w odstępie przynajmniej 21 dni

15.11.1.1.3 Stopeck 2010

Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Stopeck 2010*.

Stopeck 2010			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	332 (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Japonia, Australia, Indie, Południowa Afryka);	Sponsor	Amgen oraz Daiichi Sankyo
Okres obserwacji	mediana czasu uczestniczenia w badaniu wyniosła 17 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że uwzględnienie przynajmniej 1960 (980 na grupę) pacjentów pozwoli z mocą 97% wykazać nie mniejszą skuteczność denosumabu względem kwasu zoledronowego, przy założeniu HR na poziomie 0,90 i poziomie istotności p = 0,05		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom istotności statystycznej p < 0,05 ▪ Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu modelu Coxa ▪ Analizę czasu do wyłączenia 1 i kolejnych zdarzeń SRE wykonano przy użyciu modelu Andersen-Gilla 		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do pierwszego zdarzenia SRE (ocena <i>non-inferiority</i>) 		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Stopeck 2010

Dodatkowe:

- Czas do pierwszego zdarzenia SRE (ocena *superiority*)
- Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (multiple events analysis)
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Ocena progresji choroby
- Częstość zdarzeń SRE
- Procentowa zmiana wartości markerów uNTx oraz BSAP

Interwencja i komparatory

Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.

Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.

Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) 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).

Leczenie wspomagające: 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.

Populacja

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 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 ≤ 2. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]	Status receptorów hormonalnych (ER/PR) dodatni, n (%)	Status HER2+, n (%)
DEN (N = 1026)	57 (IQR: 49; 65)	955/1026 (93,1%)	378/1026 (36,8%)	2,1 (IQR: 1,0; 5,1)	740/1026 (72,1%)	183/1026 (17,8%)
ZOL (N = 1020)	56 (IQR: 49; 65)	932/1020 (91,4%)	373/1020 (36,6%)	2,0 (IQR: 1,1; 4,9)	726/1020 (71,2%)	194/1020 (19,0%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki pacjentów w populacji ogólnej były dobrze zbalansowane.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Stopeck 2010

Przepływ chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
DEN	1026	1026 (100%)	1020 (99,4%)	558 (54,4%)
ZOL	1020	1020 (100%)	1013 (99,3%)	559 (54,8%)
Ogółem	2046	2046 (100%)	2033 (99,4%)	1117 (54,6%)

Wyniki

Analiza skuteczności, DEN vs ZOL, N = 1026 vs N = 1020

- Czas do pierwszego SRE: mediana NO vs 26,4, HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95), $p < 0,001$ (analiza *non-inferiority*), $p = 0,01$ analiza *superiority*
- Czas do pierwszego i kolejnych SRE (częstość SRE): rate ratio = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89), $p = 0,001$
- Roczna częstość SRE: 0,45 vs 0,58 zdarzeń/pacjenta/rok, $p = 0,04$
- OS: HR = 0,95 (95% CI: 0,81; 1,11), $p = 0,49$
- Czas do progresji choroby: HR = 1,00 (95% CI: 0,89; 1,11), $p = 0,93$
- Zmniejszenie stężenia uNTx/Cr: mediana 80% vs 68%, $p < 0,001$
- Zmniejszenie BSAP: mediana 44% vs 37%, $p < 0,001$

Analiza bezpieczeństwa, DEN vs ZOL, N = 1020 vs N = 1013

- Jakiegokolwiek AEs: 977 (95,8%) vs 985 (97,2%)
- Nudności: 356 (34,9%) vs 384 (37,9%)
- Zmęczenie: 301 (29,5%) vs 324 (32,0%)
- Ból stawów: 250 (24,5%) vs 291 (28,7%)
- Ból pleców: 241 (23,6%) vs 264 (26,1%)
- Gorączka: 170 (16,7%) vs 247 (24,4%)
- Ból kości: 186 (18,2%) vs 238 (23,5%)
- Wymioty: 212 (20,8%) vs 238 (23,5%)
- Niedokrwistość: 192 (18,8%) vs 232 (22,9%)
- Biegunka: 231 (22,6%) vs 207 (20,4%)
- Dusznosc: 222 (21,8%) vs 190 (18,8%)
- Ból kończyn: 204 (20,0%) vs 222 (21,9%)
- Ból głowy: 197 (19,3%) vs 214 (21,1%)
- Zaparcia: 176 (17,3%) vs 205 (20,2%)
- AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym: 609 (59,7%) vs 635 (62,7%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 98 (9,6%) vs 125 (12,3%)
- SAEs: 453 (44,4%) vs 471 (46,5%)
- Zakaźne AEs: 473 (46,4%) vs 494 (48,8%)
- Zakaźne SAEs: 453 (44,4%) vs 471 (46,5%)
- Nowy nowotwór pierwotny: 5 (0,5%) vs 5 (0,5%)
- ONJ (martwica kości szczęki i żuchwy): 20 (2%) vs 14 (1,4%)
- Reakcja ostrej fazy: 106 (10,4%) vs 277 (27,3%)
- AEs potencjalnie związane z nefrotoksycznością: 50 (4,9%) vs 86 (8,5%)
- Podwyższony poziom kreatyniny: 31 (3,0%) vs 41 (4,0%)
- Niewydolność nerek: 2 (0,2%) vs 25 (2,5%)
- AEs w 3 lub wyższym stopniu nasilenia, potencjalnie związane z nefrotoksycznością: 4 (0,4%) vs 22 (2,2%)

Stopeck 2010

- SAEs potencjalnie związane z nefrotoksycznością: 2 (0,2%) vs 15 (1,5%)

Uwagi

-

15.11.1.2 Kwas zoledronowy vs placebo

15.11.1.2.1 Kohno 2005

Tabela 104. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kohno 2005.

Kohno 2005			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	51 (Japonia)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że przy uwzględnieniu 200 chorych (po 100 na grupę) będzie można wykryć różnicę rzędu 2,5 punktów procentowych w odsetku chorych z przynajmniej 1 SRE po roku obserwacji, z mocą statystyczną 80%		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ▪ Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu modelu Coxa ▪ Analizę czasu do wyąpienia 1 i kolejnych zdarzeń SRE wykonano przy użyciu modelu Andersen-Gilla ▪ Dla oceny odsetka pacjentów z przynajmniej 1 SRE użyto testu CMH (Cochrane-Mantel-Haenszel) 		
Punkty końcowe	Główne:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roczna częstość zaostrzeń (rate ratio ZOL vs PBO+BSC) 		
Punkty końcowe	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do pierwszego zdarzenia SRE 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (multiple events analysis) 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana wyniku oceny bólu (skala BPI) ▪ Zmiana wyniku oceny markerów resorpcji kości ▪ Ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w postaci iniekcji dożylniej trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy.			
Komparator: placebo (PBO+BSC) w postaci iniekcji dożylniej trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy.			
Leczenie wspomagające: Chorzy w badaniu nie otrzymywali suplementacji wapniem i witaminą D w przeciwieństwie do analogicznych międzynarodowych badań.			
Populacja			

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Kohno 2005

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 20 r.ż.; ▪ 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); ▪ jeden przerzut osteolityczny do kości w przypadku chorych niepoddanych radioterapii w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ stan sprawności określony przez ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) ≤ 2, a także w wyjątkowych przypadkach równym 3 ze względu na ograniczoną aktywność spowodowaną zmianami kostnymi, u chorych leczonych ambulatoryjnie; ▪ stężenie wapnia w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl i $\leq 11,5$ mg/dl; ▪ stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dl (177 $\mu\text{mol/l}$); ▪ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl (26 $\mu\text{mol/l}$).
---------------------------	---

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zastosowanie terapii bisfosfonianami w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ▪ zastosowanie kalcytoniny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ ciąża lub karmienie piersią; ▪ objawy kliniczne przerzutów raka do mózgu.
-----------------------------	---

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]
ZOL (N = 114)	54,3	101/114 (88,6%)	39/114 (34,2%)	3,9
PBO+BSC (N = 113)	53,5	101/113 (89,4%)	47/113 (41,6%)	3,9

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami

Przepływ chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
ZOL	114	114 (100%)	114 (100%)	38 (33%)
PBO+BSC	114	113 (99,1%)	113 (99,1%)	41 (36%)
Ogółem	228	227 (99,6%)	227 (99,6%)	79 (34,6%)

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL vs PBO+BSC, N = 114 vs N = 113

- Czas do pierwszego i kolejnych SRE (częstość): rate ratio = 0,59 (0,375; 0,914), p = 0,019
- Roczna częstość SRE: 65 zdarzeń na 103,5 pacjento-lat vs 109 zdarzeń na 99,5 pacjento-lat, p = 0,016

Ocena bezpieczeństwa, ZOL vs PBO+BSC

- Osłabienie (astenia): 45/214 (21,0%) vs 40/208 (19,2%)
- Biegunka: 29/114 (25,4%) vs 29/113 (25,7%)
- Ból głowy: 34/114 (29,8%) vs 32/113 (28,3%)
- Ból kości: 36/114 (31,6%) vs 51/113 (45,1%)
- Ból stawów: 24/114 (21,1%) vs 18/113 (15,9%)
- Dusznosc: 21/114 (18,4%) vs 15/113 (13,3%)
- Gorączka: 63/114 (55,3%) vs 37/113 (32,7%)
- Hipokalcemia: 45/114 (39,5%) vs 9/113 (8,0%)

Kohno 2005

- Nudności: 57/114 (50,0%) vs 60/113 (53,1%)
- Wymioty: 37/114 (32,5%) vs 44/113 (38,9%)
- Zaparcia: 33/114 (28,9%) vs 37/113 (32,7%)
- Zmęczenie: 51/114 (44,7%) vs 36/113 (31,9%)
- Zmniejszone łaknienie: 28/114 (24,6%) vs 34/113 (30,1%)

Uwagi

- W przypadku badań po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC, przedstawiono jedynie te wyniki, które zostały wykrzystane w porównaniu pośrednim

15.11.1.2.2 Rosen 2003Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Rosen 2003*.

<i>Rosen 2003 (Rosen 2003, Rosen 2004, Schulman 2004)</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Brak danych	Sponsor	Nie określono
Okres obserwacji	9 miesięcy (mediana czasu leczenia – 4 miesiące), 21 miesięcy w publikacji <i>Rosen 2004</i>		
Oszacowanie wielkości próby	Ustalono, że należy uwzględnić przynajmniej 600 chorych, by z mocą statystyczną 80% wykryć różnicę rzędu 16 punktów procentowych w odsetku chorych, u których odnotowano przynajmniej 1 SRE w ciągu 9 miesięcy obserwacji, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$, oraz założeniu częstości występowania SRE na 48% w grupie PBO+BSC oraz 32% w grupie ZOL.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ▪ Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu modelu Coxa ▪ Analizę czasu do wystąpienia 1 i kolejnych zdarzeń SRE wykonano przy użyciu modelu Andersen-Gilla ▪ Dla oceny odsetka pacjentów z przynajmniej 1 SRE, oceny zmian markerów resorpcji kości, zużycia leków przeciwbólowych oraz stanu sprawności użyto testu CMH (Cochrane-Mantel-Haenszel) 		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE w ciągu 9 miesięcy obserwacji <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do pierwszego zdarzenia SRE ▪ Roczna częstość zaostżeń ▪ Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (<i>multiple events analysis</i>) ▪ Zmiana wyniku oceny bólu (skala BPI) ▪ Odsetek chorych otrzymujących leki przeciwbólowe ▪ Zmiany sprawności w ocenie ECOG ▪ Najlepsza odpowiedź zmian kostnych ▪ Czas do progresji zmian w kościach ▪ Zmiana wyniku oceny markerów resorpcji kości 		

Rosen 2003 (Rosen 2003, Rosen 2004, Schulman 2004)

- Czas do ogólnej progresji choroby
- Przeżycie całkowite
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4,0 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 9 miesięcy.

Komparator: placebo (PBO+BSC) w postaci iniekcji dożylnych podawanej co 3 tygodnie przez 9 miesięcy.

Leczenie wspomagające: u wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w dawce 500 mg) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m.) przez cały okres badania.

Populacja

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 bisfosfoniany w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim nasileniu; ▪ nadciśnienie tętnicze krwi odporne na leczenie; ▪ objawowa choroba wiercowa w czasie 6 miesięcy przed randomizacją; ▪ ciąża w czasie 6 miesięcy przed randomizacją

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami SRE, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy nowotworu pierwotnego do randomizacji [miesiące]
ZOL (N = 254)	64	211/254 (83,1%)	166/254 (65,4%)	3,8
PBO+BSC (N = 247)	64	215/247 (87,0%)	179/247 (72,5%)	2,5

Wyjściowe różnice między grupami Nie odnotowano liczbowych różnic w charakterystykach pacjentów pomiędzy analizowanymi grupami

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
ZOL	257	257 (100%)	254 (98,8%)	186 (72,4%)
PBO+BSC	250	250 (100%)	247 (98,8%)	184 (73,6%)
Ogółem	507	507 (100%)	501 (98,8%)	370 (73,0%)

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL vs PBO+BSC, N = 257 vs N = 250

- Czas do pierwszego i kolejnych SRE (częstość): rate ratio = 0,732, p = 0,017 (cała populacja), rate ratio = 0,729, p = 0,061 (rak płuca), rate ratio = 0,394, p = 0,008 (rak nerki)
- Roczna częstość SRE: 2,24 vs 2,52 zdarzenia/pacjenta/rok, p = 0,069

Rosen 2003 (Rosen 2003, Rosen 2004, Schulman 2004)

Ocena bezpieczeństwa, ZOL vs PBO+BSC

- Osłabienie (astenia): 74/254 (29,1%) vs 70/247 (28,3%)
- Biegunka: 44/254 (17,3%) vs 47/247 (19,0%)
- Ból głowy: 43/254 (16,9%) vs 27/247 (10,9%)
- Ból kości: 130/254 (51,2%) vs 150/247 (60,7%)
- Ból stawów: 37/254 (14,6%) vs 42/247 (17,0%)
- Dusznosc: 90/254 (35,4%) vs 74/247 (30,0%)
- Gorączka: 69/254 (27,2%) vs 58/247 (23,5%)
- Jadłowstręt: 62/254 (24,4%) vs 66/247 (26,7%)
- Obrzęk obwodowy: 60/254 (23,6%) vs 52/247 (21,1%)
- Niedokrwistość: 97/254 (38,2%) vs 86/247 (34,8%)
- Nudności: 124/254 (48,8%) vs 90/247 (36,4%)
- Wymioty: 96/254 (37,8%) vs 75/247 (30,4%)
- Zaparcia: 91/254 (35,8%) vs 94/247 (38,1%)
- Zmęczenie: 82/254 (32,3%) vs 74/247 (30,0%)
- Zgony: 66/257 (25,7%) vs 66/250 (26,4%)

Uwagi

- W analizie czasu do pierwszego i kolejnych zdarzeń, za niezależne uznawano zdarzenia występujące w odstępie przynajmniej 21 dni
- W badaniu uwzględniono również ramię kwasu zoledronowego w dawkowaniu 8/4 mg, które nie było przedmiotem oceny niniejszej analizy i jego wyniki nie zostały zaprezentowane
- W przypadku badań po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC, przedstawiono jedynie te wyniki, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim

15.11.1.2.3 Saad 2002Tabela 106. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Saad 2002.**Saad 2002 (Saad 2002, Saad 2004)****Metodyka**

Rodzaj badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Brak danych	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Hanover, USA)
Okres obserwacji	15 miesięcy (<i>Saad 2002</i>); 24 miesiące – długoterminowa ocena (publikacja <i>Saad 2004</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Badania zaprojektowano, by z mocą statystyczną 80% wykryć różnicę rzędu 16 punktów procentowych w odsetku chorych, u których odnotowano przynajmniej 1 SRE w ciągu 15 miesięcy obserwacji, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ (przy czym nie podano konkretnie docelowej liczby pacjentów)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ ▪ Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu modelu Coxa ▪ Analizę czasu do wycięcia 1 i kolejnych zdarzeń SRE wykonano przy użyciu modelu Andersen-Gilla 		

Saad 2002 (Saad 2002, Saad 2004)

- Dla oceny odsetka pacjentów z przynajmniej 1 SRE, oraz różnic w zmianach parametrów oceny jakości życia, użyto testu CMH (Cochrane-Mantel-Haenszel)

Punkty końcowe**Główne:**

- Odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE

Dodatkowe:

- Czas do pierwszego zdarzenia SRE
- Roczna częstość zaostrzeń
- Odsetek pacjentów z określonym typem SRE
- Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (*multiple events analysis*)
- Zmiana wyniku oceny bólu (skala BPI)
- Zmiana wyniku oceny bólu (*analgesic scores*)
- Zmiany sprawności w ocenie ECOG
- Najlepsza odpowiedź zmian kostnych
- Zmiana wyniku oceny markerów resorpcji kości
- Czas do ogólnej progresji choroby
- Zmiany kwestionariusza FACT-G
- Zmiany kwestionariusza EQ-5D
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) 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.

Komparator: placebo (PBO+BSC) w roztworze soli fizjologicznej) podawane w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy).

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.

Leczenie przeciwnowotworowe, leczenie przeciwbólowe, radioterapia i inne rodzaje leczenia w czasie trwania badania zależały od decyzji lekarza.

Leczenie wspomagające: U wszystkich chorych stosowano suplementację wapniem (w dawce 500 mg dziennie) i witaminą D (w dawce 400-500 j.m. dziennie).

Populacja**Kryteria włączenia**

- rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości z udokumentowaną historią choroby w obrębie kości;
- 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 ty-godniowych 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;

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Saad 2002 (Saad 2002, Saad 2004)

- nadciśnienie tętnicze krwi odporne na leczenie;
- objawowa choroba wieńcowa;
- stężenie kreatyniny w surowicy >3,0 mg/dl (265 μmol/l);
- stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin <8,0 mg/dl lub >11,6 mg/dl.

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	ECOG 0-1, n/N (%)	Mediana czasu od diagnozy przerzutów do kości do randomizacji [miesiące]	Mediana wyjściowej wartości PSA [ng/ml]
ZOL (N = 214)	72	197/214 (92,1%)	16,1	81,7
PBO+BSC (N = 208)	73	190/208 (91,3%)	17,8	61,0

Wyjściowe różnice między grupami

Nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów

Przebieg chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z przynajmniej 1 dawką przepisanej lekczenia)	Przedwczesne zakończenie leczenia
ZOL	214	214 (100%)	214 (100%)	133 (62,1%)
PBO+BSC	208	208 (100%)	208 (100%)	143 (68,8%)
Ogółem	422	422 (100%)	422 (100%)	276 (65,4%)

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL vs PBO+BSC, N = 214 vs N = 208

- Czas do wystąpienia 1 SRE: HR = 0,677 (95% CI: 0,505; 0,908)
- Czas do pierwszego i kolejnych SRE (częstość): rate ratio = 0,64 (95% CI: 0,485; 0,845), p = 0,002
- Roczna częstość SRE: 0,77 vs 1,47 zdarzenia/pacjenta/rok, p = 0,005

Ocena bezpieczeństwa, ZOL vs PBO+BSC

- Osłabienie (astenia): 45/214 (21,0%) vs 40/208 (19,2%)
- Biegunka: 36/214 (16,8%) vs 32/208 (15,4%)
- Ból kości: 108/214 (50,5%) vs 127/208 (61,1%)
- Gorączka: 43/214 (20,1%) vs 27/208 (13,0%)
- Hipokalcemia 3 lub 4 stopnia: 9/214 (4,2%) vs 9/208 (4,3%)
- Jadłowstręt: 43/214 (20,1%) vs 36/208 (17,3%)
- Obrzęk obwodowy: 41/214 (19,2%) vs 27/208 (13,0%)
- Niedokrwistość: 57/214 (26,6%) vs 37/208 (17,8%)
- Nudności: 77/214 (36,0%) vs 77/208 (37,0%)
- Wymioty: 46/214 (21,5%) vs 43/208 (20,7%)
- Zaparcia: 72/214 (33,6%) vs 72/208 (34,6%)
- Zmęczenie: 70/214 (32,7%) vs 53/208 (25,5%)

Uwagi

- W badaniu uwzględniono również ramię kwasu zoledronowego w dawkowaniu 8/4 mg, które nie było przedmiotem oceny niniejszej analizy i jego wyniki nie zostały zaprezentowane
- W przypadku badań po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC, przedstawiono jedynie te wyniki, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim

15.11.1.2.4 Zaghloul 2010

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Zaghloul 2010.

Zaghloul 2010				
Metodyka				
Rodzaj badania	Badanie randomizowane, jednoośrodkowe			
Zaślepienie	Tak (nie podano szczegółów)			
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA	
Liczba ośrodków	1	Sponsor	Nie przedstawiono	
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych wyniosła 34 tygodnie (zakres: 8-65 tygodni)			
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono			
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ 			
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE po 12 miesiącach obserwacji <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszego zdarzenia SRE Czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE (<i>multiple events analysis</i>) Zmiana wyniku oceny bólu Przeżycie całkowite (OS) 			
Interwencja i komparatory				
<p>Interwencja: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4,0 mg przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy.</p> <p>Komparator: placebo (PBO+BSC) placebo przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy.</p> <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 objętości docelowego miejsca naświetlania oraz jego odległości od ważnych narządów. Chorzy po tygodniu od otrzymanej radioterapii zostali przydzieleni do grup. Chorzy po tygodniu od otrzymanej radioterapii zostali przydzieleni do grup.</p>				
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; zajęcie kości spowodowane rakiem pęcherza (potwierdzone za pomocą badania radiologicznego, scyntygrafii izotopowej, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego); zachowana czynność nerek oraz wątroby (oznaczona jako nie większe niż 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy); stężenie wapnia w surowicy $\geq 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l); stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 60; przewidywana długość życia > 6 miesięcy; 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią; przerzuty raka do narządów miękkich (np. do wątroby lub płuc). 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	Wcześniejszy zabieg chirurgiczny, n (%)	Histopatologia nowotworu, n (%)

Zaghloul 2010

ZOL (N = 20)	53 (zakres: 42; 70)	15 (75%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radykalna cystektomia: 17 (85%) ▪ Biopsja: 3 (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Płaskonabłonkowy: 7 (35%) ▪ Przejściowy: 13 (65%) ▪ Gruczolakorak: 0 (0%)
PBO+BSC (N = 20)	55 (zakres:41; 66)	16 (80%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radykalna cystektomia: 15 (75%) ▪ Biopsja: 5 (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Płaskonabłonkowy: 7 (35%) ▪ Przejściowy: 12 (60%) ▪ Gruczolakorak: 1 (5%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Utrata z obserwacji
ZOL	20	20 (100%)	1 (5%)
PBO+BSC	20	20 (100%)	0 (0%)
Ogółem	40	40 (100%)	1 (2,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL vs PBO+BSC, N = 214 vs N = 208

- Czas do pierwszego i kolejnych SRE (częstość): rate ratio = 0,413, p = 0,008
- Roczna częstość SRE: 0,95 (SD: 0,9) vs 2,05 (SD: 1) zdarzenia/pacjenta/rok, p = 0,001

Uwagi

- W badaniu nie prowadzono oceny bezpieczeństwa
- W przypadku badań po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC, przedstawiono jedynie te wyniki, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim

15.11.2 Szpiczak plazmocytowy

15.11.2.1 Raje 2018

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Raje 2018*.*Raje 2018* (NCT01345019); publikacje *Raje 2018* i *Terpos 2021*

Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.		
Zaślepienie	Podwójne.		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	259 ośrodków w 29 krajach	Sponsor	Amgen

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2018 (NCT01345019); publikacje Raje 2018 i Terpos 2021

Okres obserwacji	<p>Mediana czasu pozostawania w badaniu wyniosła dla DEN 17,3 mies. (IQR: 8,9-28,5) i dla ZOL 17,6 mies. (IQR: 9,4-28,1).</p> <p>Mediana liczby podanych dawek DEN 16 (IQR: 8-26) i ZOL 15 (IQR: 7-25).</p> <p>Mediana skumulowanej ekspozycji na DEN 15,8 mies. (IQR: 8,2-25,8) i ZOL 14,8 mies. (IQR: 7,5-24,9).</p> <p>Pacjentów włączano pomiędzy 17 maja 2012 a 29 marca 2016.</p>
Oszacowanie wielkości próby	<p>Przyjmując rzeczywistą wielkość HR $\leq 0,95$, oszacowano, że do wykazania nie mniejszej skuteczności denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (hipoteza <i>non-inferiority</i>) z mocą 85% i jednostronnym 2,5% poziomem istotności potrzeba ok. 404 zdarzenia powikłań kostnych. Określony z góry margines <i>non-inferiority</i> wyniósł 1,28 dla górnego CI. Przyjmując rzeczywistą wielkość HR (DEN vs ZOL) równą 0,95, potrzeba ok. 676 zdarzeń powikłań kostnych, aby z 85% mocą wykazać, że denosumab zachowuje $\geq 50\%$ działania kwasu zoledronowego przy jednostronnym 2,5% poziomie istotności.</p> <p>W związku z mniejszą niż oczekiwana częstością występowania powikłań kostnych, oszacowana w protokole początkowa wielkość populacji była zbyt mała do uzyskania wymaganej liczby zdarzeń w określonym czasie; wprowadzono zmianę w protokole (12.08.2015) zwiększając wielkość próby o 180 pacjentów (z 1520 na 1700) i zmniejszając moc z 90% na 85% (liczba zdarzeń zmniejszona z 800 do 676), umożliwiając ukończenie badania w podobnych ramach czasowych.</p> <p>Przyjmując 45 miesięcy włączania pacjentów i sumę utraty pacjentów z obserwacji i zgonów rzędu 25% na rok, całkowitą wielkość populacji oszacowano na 1700 pacjentów, aby uzyskać docelową liczbę zdarzeń w czasie 50 miesięcy czasu trwania badania. Ze względu na opóźnienie docelowej liczby zdarzeń (676 zdarzeń powikłań kostnych) do daty odcięcia danych, dodatkowe zdarzenia były rejestrowane.</p>
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza <i>non-inferiority</i> (dla pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego) oraz <i>superiority</i> (dla drugorzędowych punktów, o ile uprzednio wykazano dla nich podejście <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania (hipoteza <i>non-inferiority</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe (oceniane w przypadku wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego), hipoteza <i>superiority</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania • czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych (analiza wielu zdarzeń, <i>multiple-event analysis</i>); kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • profil bezpieczeństwa <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Interwencja i komparatory

Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.

Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.

Obydwie grupy otrzymywały terapię przeciwnowotworową pierwszej linii leczenia szpiczaka zgodnie z decyzją badacza. Leczenie trwało do momentu wystąpienia powikłań kostnych u ok. 676 pacjentów i ukończenia głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Obie interwencje były kontynuowane mimo wystąpienia progresji aż do czasu odślepienia badania.

Dopasowanie dawki denosumabu były zabronione. Zmiana dawkowania ZOL, wstrzymanie podawania i wznowienie następowo zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce produktu leczniczego Zometa® podanie dożylne było wstrzymane, gdy u

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2018 (NCT01345019); publikacje Raje 2018 i Terpos 2021

chorego doszło do wzrostu poziomu kreatyniny. Ponowne rozpoczęcie podawania iniekcji dożylnych następowало, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wróciło przynajmniej do 10% wartości wyjściowych. Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) było zależne od tego czy wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≤ 60 ml/min. (przy zastosowaniu wzoru *Cockcrofta-Gaulta*).

Podawanie leków (podskórne i dożylnie) było wstrzymane 30 dni przed planowym inwazyjnym jamy ustnej lub zabiegiem stomatologicznym i do czasu całkowitego wygojenia błony śluzowej.

Leczenie wspomagające: U wszystkich chorych zalecano suplementację wapniem (w dawce >500 mg) i witaminą D (w dawce 400 j.m.) przez cały okres badania.

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy w ocenie miejscowej; udokumentowane dowody na szpiczaka plazmocytozy z $\geq 10\%$ monoklonalnymi komórkami plazmatycznymi w szpiku kostnym lub obecność plazmocytozy potwierdzonej biopsją, lub obu, oprócz monoklonalnej paraproteiny obecnej w surowicy lub moczu lub obu ▪ obecność ≥ 1 przerzutu litycznego do kości potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, tomografii komputerowej lub obecność zmiany ogniskowej za pomocą rezonansu magnetycznego) ▪ leczenie szpiczaka lub plan leczenia pierwszoliniową terapią przeciwnowotworową ▪ stan sprawności w skali ECOG 0, 1 lub 2 ▪ prawidłowe czynności narządów ▪ AST w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ ALT w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ całkowita bilirubina w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min ▪ stężenie wapnia w surowicy lub stężenie wapnia w surowicy dostosowanego do stężenia albumin $\geq 2,0$ mmol/l (8,0 mg/dl) i $\leq 2,9$ mmol/l (11,5 mg/dl)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewydzielniczy szpiczak plazmocytowy na podstawie kryteriów standardowego komponentu-M (np. wykrywany w surowicy/moczu komponent-M), chyba że wyjściowy poziom wolnych łańcuchów lek- kich w surowicy jest podwyższony ▪ zespół POEMS (zespół objawów polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gam- mapatii i zaburzeń skórnych) ▪ białaczka plazmatyczna ▪ >30 dni od poprzedniego leczenia (przed skryningiem) szpiczaka terapią przeciwnowotworową (nie uwzględnia radioterapii lub pojedynczego krótkiego cyklu sterydów, np. ≤ 60 mg/dzień przed 4 dni ekwiwalentu dawki deksametazonu) ▪ planowana radioterapia lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości (nie uwzględnia procedur wykony- wanych przed randomizacją) ▪ stosowanie denosumabu w wywiadzie ▪ stosowanie doustnych bisfosfonianów o skumulowanej ekspozycji >1 roku ▪ przyjęta >1 dawka dożylnych bisfosfonianów ▪ martwica lub zapalenie szpiku kości szczęki aktualnie lub w wywiadzie ▪ stan uzębienia lub szczęki wymagający operacji jamy ustnej, w tym ekstrakcja zęba ▪ niewygojona rana po zabiegu w obrębie jamy ustnej, w tym po ekstrakcji zęba ▪ zaplanowany inwazyjny zabieg stomatologiczny ▪ jakiegokolwiek inwazyjny nowotwór w okresie 5 lat przed randomizacją ▪ jakiegokolwiek nieinwazyjny nowotwór nie leczony z intencją wyleczenia lub o znanej aktywnej chorobie w okresie 5 lat przed randomizacją ▪ poważna operacja lub traumatyczne obrażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją ▪ aktywne zakażenie HBV lub HCV ▪ zakażenie wirusem HIV ▪ aktywne zakażenie wymagające dożylną terapii przeciwwirusowej ▪ ciąża lub karmienie piersią lub planowanie ciąży w okresie 5 miesięcy po zakończeniu leczenia ▪ odmowa stosowania powszechnie akceptowanych metod antykoncepcji w czasie leczenia i do 5 mie- sięcy po jego zakończeniu przez kobiety w wieku reprodukcyjnym ▪ znana nadwrażliwość na jakiegokolwiek produkt podawany w trakcie badania (np. produkty pochodzące od ssaków, wapń, witamina D)

Raje 2018 (NCT01345019); publikacje Raje 2018 i Terpos 2021

- stosowanie leków będących w fazie badań w okresie 30 dni od rozpoczęcia badania
- brak dostępności dla ocen w czasie okresu obserwacji
- jakiegokolwiek poważne medyczne lub psychiatryczne zaburzenie, które w opinii badacza może uniemożliwić ukończenie badania lub zaburzać interpretację jego wyników

Charakterystyka populacji [^]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres)	Powikłania kostne w wywiadzie, n (%)	Zamiar wykonania autologicznego PBSC, n (%)	Stosowanie lub plan rozpoczęcia pierwszej linii terapii przeciwnowotworowej
DEN, N = 859	462 (54%)	63 (29-91)	567 (66%)	468 (54%)	825 (96%)
ZOL, N = 859	473 (55%)	63 (31-89)	577 (67%)	468 (54%)	821 (96%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane.

Przeptyw chorych	Skryning	Ran-domi-zacja	Otrzymanie leku i włączenie do analizy bezpieczeństwa	Zakończenie badania			Chorzy pozostający w badaniu w momencie daty odcięcia danych	Włączenie do głównej analizy
				ogółem	zgon	utrata z obserwacji		
DEN		859	850 (99,1%)	272 (31,7%)	121 (14,1%)	2 (0,2%)	587 (68,3%)	859
ZOL	1718	859	852 (99,2%)	263 (30,6%)	129 (15,0%)	4 (0,5%)	596 (69,4%)	859
Ogółem		1718	1702 (99,1%)	535 (31,1%)	250 (14,5%)	6 (0,3%)	1183 (68,9%)	1718

Wyniki

Analiza skuteczności, DEN vs ZOL, N = 859 vs N = 859

- czas do pierwszego zdarzenia powikłań kostnych w trakcie badania, DEN vs ZOL: 376 (44%) vs 383 (45%), HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14); p = 0,010, spełniona hipoteza *non-inferiority*
- mediana czasu do pierwszego zdarzenia powikłań kostnych w trakcie badania, DEN vs ZOL: 22,8 mies. (95% CI: 14,7; NO) vs 24,0 mies. (95% CI: 16,5; 33,3); brak istotnych statystycznie różnic; 60% wszystkich zdarzeń wystąpiło w czasie pierwszych 3 mies., a 81% zdarzeń w czasie pierwszych 6 miesięcy
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych, DEN vs ZOL: rate ratio = 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84, n = 565 dla obu grup; brak istotnych statystycznie różnic
- przeżycie całkowite (OS), DEN vs ZOL: liczba zgonów 121 vs 129, mediana 49,5 mies. (95% CI: NO; NO) vs NO (95% CI: NO; NO), HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16); p = 0,41
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), DEN vs ZOL: liczba zdarzeń progresji 219 vs 260, mediana 46,1 mies. (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 mies. (95% CI: 30,2; NO), HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036

Podgrupa	Pkt.	DEN	ZOL	Ocena istotności
ITT	N	N = 859	N = 859	HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036
	liczba zdarzeń PFS	219 (25,5%)	260 (30,3%)	
	mediana PFS	46,1 (95% CI: 34,3; NO)	35,4 (95% CI: 30,2; NO)	
Zamiar ASCT	N	N = 465	N = 465	HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,85); p = 0,002
	liczba zdarzeń PFS	91 (19,6)	130 (28,0)	
	mediana PFS	46,1 (46,1; NO)	35,7 (31,3; NO)	
Brak zamiaru ASCT	N	N = 394	N = 394	HR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30); p = 0,92
	liczba zdarzeń PFS	128 (32,5)	130 (33,0)	
	mediana PFS	30,4 (25,8; 40,0)	34,7 (25,1; NO)	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2018 (NCT01345019); publikacje Raje 2018 i Terpos 2021

Wiek <70 lat	N	N = 602	N = 612	HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,94), p = 0,012
Wiek ≥70 lat	N	N = 257	N = 247	HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,33), p = 0,85
CrCl ≤60 ml/min.	N	N = 235	N = 223	NS
CrCl >60 ml/min.	N	N = 624	N = 636	IS na korzyść DEN

Analiza bezpieczeństwa, DEN vs ZOL, N = 850 vs N = 852

	DEN, N = 850	ZOL, N = 852
TEAEs	816 (96%)	825 (97%)
• AEs ≥3 stopnia	562 (66%)	575 (67%)
• SAEs	391 (46%)	403 (47%)
• AEs prowadzące do zgonu	89 (10%)	93 (11%)
• AEs prowadzące do zakończenia leczenia	110 (13%)	98 (12%)
• AEs prowadzące do zakończenia badania	17 (2%)	9 (1%)
AEs związane z badanym lekiem	217 (26%)	222 (26%)
• AEs ≥3 stopnia	44 (5%)	49 (6%)
• SAEs	27 (3%)	28 (3%)
• AEs prowadzące do zgonu	0	1 (<1%)
• AEs prowadzące do zakończenia leczenia	36 (4%)	36 (4%)
• AEs prowadzące do zakończenia badania	5 (1%)	1 (<1%)
AEs związane z pogorszeniem czynności nerek	85 (10%)	146 (17%)
• Poziom kreatyniny >2 mg/dl	31/824 (4%)	54/823 (7%)
• Podwojenie stężenia kreatyniny w stosunku do wartości początkowej	28/841 (3%)	55/840 (7%)
AEs potencjalnie związane z reakcją ostrej fazy	46 (5%)	74 (9%)
Hipokalcemia	144 (17%)	106 (12%)
• 3 stopnia	28 (3%)	20 (2%)
• 4 stopnia	6 (1%)	2 (<1%)
SAEs hipokalcemia	8 (1%)	2 (<1%)
Martwica kości szczęki (ONJ)	35 (4%)	24 (3%)
• 1-2 stopnia	24 (3%)	16 (2%)
• 3 stopnia	11 (1%)	8 (1%)

Uwagi

- **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 ≥1 dawkę leku.

Raje 2018 (NCT01345019); publikacje Raje 2018 i Terpos 2021

- **Populacja ITT:** wszyscy chorzy poddani randomizacji zgodnie z ich przydzielonym leczeniem, bez względu na to czy otrzymali oni lek badany.
- **Populacja per-protocol:** wszyscy chorzy z diagnozą PCM zgodnie z protokołem, bez poważnych naruszeń protokołu, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Chorzy z naruszeniem protokołu byli wykluczeni z tej analizy. W analizie uwzględniano tylko zdarzenia powikłań kotnych (SRE), które wystąpiły po podaniu pierwszej dawki leku.
- Punkty końcowe typu czas do zdarzenia definiowano jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty oczekiwanego zdarzenia lub daty cenzorowania, w zależności które było pierwsze: 36 dni po ostatniej dawce leku, data zakończenia fazy leczenia na formularzu opisu przypadku, data odcięcia danych dla głównej analizy, data wystąpienia pierwszego złamania protokołu (w przypadku jego wystąpienia). Pacjenci z populacji per-protocol byli analizowani zgodnie z przydzielonym leczeniem i rzeczywistym przydziałem do danej grupy stratyfikacji (różnica wobec populacji ITT: wszyscy pacjenci włączeni do grupy bez wcześniejszych zdarzeń kostnych, u których wystąpiło zdarzenie kostne po randomizacji, ale przed ich pierwszą dawką leku, włączono do grupy z obecnymi uprzednio zdarzeniami kostnymi).
- **Opis metody randomizacji:** tak, za pomocą systemu IVR chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1: za pomocą listy randomizacyjnej, randomizacja stała, stratyfikowana, permutowana, blokowa, bloki o wielkości 4. Dostęp do informacji o przydziale leczenia był zamknięty do momentu odblokowania bazy danych; zespół badawczy nie miał informacji o przydzielonym leczeniu. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów: wykonane autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (tak vs nie), terapia szpiczaka (nowatorska vs nienowatorska terapia), zaawansowanie PCM wg klasyfikacji ISS, obecność powikłań kostnych w wywiadzie (tak vs nie) i pochodzenie geograficzne (Japonia: tak vs nie). Uczestnicy i personel medyczny (badacze, pielęgniarki, farmaceuci biorący udział w badaniu) nie mieli informacji o przydziale interwencji. Placebo znajdowało się w tych samych pojemnikach, co DEN lub ZOL i miało taki sam skład z wyjątkiem substancji czynnej, w związku z czym pracownicy nie byli w stanie zidentyfikować leków w momencie ich wydawania.
- Data odcięcia dla głównej analizy: 19.07.2016
- W publikacji *Terpos 2021* wykonano analizę eksploracyjną w wyróżnionych podgrupach: pacjenci zamierzający poddać się ASCT (zamiar ASCT, z góry określona podgrupa), nie zamierzający poddać się ASCT (bez intencji ASCT), ITT w zależności od wieku (< 70 lub ≥ 70 lat), ITT w zależności od czynności nerek (CrCl > 60 ml/min. lub ≤ 60 ml/min.)
- pacjenci zamierzający poddać się ASCT: zamiar ASCT, z góry określona podgrupa (N = 465 vs N = 465), nie zamierzający poddać się ASCT, bez intencji ASCT (N = 394 vs N = 394), ITT w zależności od wieku: <70 lat (N = 602 vs N = 612), ≥ 70 lat (N = 257 vs N = 247), ITT w zależności od czynności nerek: CrCl >60 ml/min. (N = 624 vs N = 636), CrCl ≤ 60 ml/min. (N = 235 vs N = 223).
-

15.11.2.2 Raje 2016Tabela 109. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Raje 2016.

Raje 2016 (NCT00330759)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.		
Zaślepienie	Podwójne.		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	321 (z całego świata)	Sponsor	Amgen Inc. (Kalifornia, USA)
Okres obserwacji	Średnia 17,0 mies. (SD: 7,8) dla DEN, 17,4 mies. (SD: 8,0) dla ZOL. Pacjentów włączano pomiędzy czerwcem 2006 a majem 2008.		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2016 (NCT00330759)

Oszacowanie wielkości próby	<p>Zaplanowano włączenie 1690 pacjentów (po 845 w każdym w ramion).</p> <p>Przyjmując rzeczywistą wielkość HR równą 0,9, oszacowano, że do wykazania nie mniejszej skuteczności denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (hipoteza <i>non-inferiority</i>) wystarczy 745 pacjentów z ≥ 1 powikłaniem kostnym by zademonstrować, że denosumab zachowuje $\geq 50\%$ działania kwasu zoledronowego.</p> <p>Przyjmując rzeczywistą wielkość HR równą 0,8 dla obu drugorzędowych punktów końcowych i współczynnik korelacji równy 0,6 pomiędzy punktami, oszacowano, że do wykazania wyższości denosumabu przynajmniej dla jednego drugorzędowego punktu końcowego wystarczy 745 z powikłaniem kostnym.</p>
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza <i>non-inferiority</i> (dla pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego) oraz <i>superiority</i> (dla drugorzędowych punktów, o ile uprzednio wykazano dla nich podejście <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania (hipoteza <i>non-inferiority</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe (oceniane w przypadku wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego), hipoteza <i>superiority</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania • czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych (analiza wielu zdarzeń, <i>multiple-event analysis</i>); kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • profil bezpieczeństwa <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Interwencja i komparatory

Interwencja: denosumab (DEN) w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylniej co 4 tygodnie.

Komparator: kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylniej trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.

Podawanie leku dożylnie (ZOL lub PBO) było zależne od tego czy wyjściowy klirens kreatyniny wynosił ≤ 60 ml/min. (przy zastosowaniu wzoru *Cockcrofta-Gaulta*). 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.

Leczenie wspomagające: 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.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak plazmocytowy (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego) ▪ potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym) obecność ≥ 1 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* **
---------------------------	--

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2016 (NCT00330759)

- 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* **

Charakterystyka populacji [^]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD)	Status ECOG, n (%)	Poziom kreatyniny w momencie włączenia, n (%)	Zaawansowanie PCM wg klasyfikacji ISS	ASCT przed lub w trakcie badania, n (%)	Leczenie przeciwnowotworowe w trakcie badania, n
DEN, N = 87	57 (66%)	62 (10)	0: 21 (24%) 1: 50 (58%) 2: 15 (17%)	≥30 do <40: 9 (10%) ≥40 do ≤60: 2 (2%) >60: 76 (87%) bd: 0 (0%) [ml/min]	I: 9 (10%) II: 28 (32%) III: 49 (56%)	15 (17%)	86
ZOL, N = 93	54 (58%)	63 (11)	0: 30 (32%) 1: 44 (47%) 2: 18 (19%)	≥30 do <40: 2 (2%) ≥40 do ≤60: 23 (25%) >60: 64 (69%) bd: 4 (4%) [ml/min]	I: 13 (14%) II: 23 (25%) III: 56 (60%)	23 (25%)	92

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki pacjentów w populacji ogólnej były dobrze zbalansowane. Więcej pacjentów z grupy ZOL miało status ECOG = 0 (32% vs 24% dla DEN) i stadium zaawansowania wg ISS = I (14% vs 10%), choć różnice były nieistotne statystycznie. Z kolei w grupie DEN było więcej pacjentów z bardzo niskim klirensiem kreatyniny, 30-40 ml/min (10% vs 2% dla ZOL); różnica pomiędzy grupami w klirensie kreatyniny była silnie istotna statystycznie ($p < 0,001$). ASCT było wykonywane częściej w grupie ZOL (25% vs 17% dla DEN) i nowe terapie stos. w leczeniu PCM, tj. inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące, były częstsze w grupie ZOL (96% vs 88% dla DEN); różnice te nie były istotne statystycznie.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Chorzy ze szpiczakiem	Wycofanie przed datą pierwszego odcięcia danych		
			ogółem	ogółem	ogółem
DEN	1776	87	48 (55%)	48 (55%)	48 (55%)
ZOL		93	45 (48%)	45 (48%)	45 (48%)
Ogółem		180 (10%)	93 (52%)	93 (52%)	93 (52%)

Wyniki**Analiza skuteczności, DEN vs ZOL, N = 87 vs N = 93**

- Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania: HR = 1,03 (95% CI: 0,68; 1,57); $p = 0,89$
- Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych: HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); $p = 0,3$
- Przeżycie całkowite, analiza bez uwzględniania czynników dopasowania: HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50); $p = 0,014$
- Przeżycie całkowite, model Coxa z uwzględnieniem dopasowania dla statusu ECOG, czynności nerek na początku badania, ASCT przed i trakcie badania oraz użycia nowych leków przeciwnowotworowych: HR = 1,86 (95% CI: 0,90; 3,84); $p = 0,0954$

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Raje 2016 (NCT00330759)

- Przeżycie całkowite, model Coxa z uwzględnieniem dopasowania na wystąpienie zgonu, wycofanie zgody oraz utratę z obserwacji: HR = 1,31 (95% CI: 0,80; 2,15); p = 0,278
- **Analiza bezpieczeństwa, DEN vs ZOL, N = 87 vs N = 93**
 - Średnia skumulowana ekspozycja na lek [zdef. jako czas od pierwszej dawki leku do ostatniej dawki leku + 28 dni]: 16,6 mies. (SD: 7,8) vs 16,9 mies. (SD: 8,0)
 - AEs: 98% vs 99%
 - SAEs: 58% vs 51%
 - Hipokalcemia: 12 (14%) vs 10 (11%)
 - Martwica kości szczęki: 4 (5%) vs 2 (2%); p = 0,43
 - Zgony: 19 (22%) vs 8 (9%)
 - Zgony w podgrupie chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 30 do < 40 ml/min.: 7/9 w grupie DEN i 1/2 w grupie ZOL
 - Zgony w podgrupie chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 40 do ≤ 60 ml/min.: 0/2 w grupie DEN i 2/23 w grupie ZOL
 - Zgony w podgrupie chorych z prawidłowym klirensem kreatyniny (> 60 ml/min.): 16/76 w grupie DEN i 9/64 w grupie ZOL

Nie stwierdzono rozwoju przeciwciał neutralizujących denosumab (*Henry 2011*)

Uwagi

- W publikacji *Henry 2011* opisano wyniki badania dotyczące całej włączonej populacji (chorych z guzami litymi lub szpiczakiem plazmocytowym, bez raka piersi i raka gruczołu krokowego); natomiast wyniki dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (n = 180) przedstawione w niniejszej tabeli pochodzą z publikacji *Raje 2016*.
- Pacjenci byli poddani obserwacji do 2 lat po podaniu ostatniej dawki badanego leku.
- **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 ≥ 1 dawkę leku*.
- **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 płuc, szpiczak plazmocytowy lub inne guzy lite), 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 plazmocytowym została ograniczona do 10% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu*.
- **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 dożylnych, natomiast chorzy przypisani do grupy ZOL otrzymywali kwas zoledronowy 4 mg w postaci iniekcji dożylnych oraz placebo w postaci iniekcji podskórnej.

* na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Henry 2014*;

** na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Vadhan-Raj 2012*.

15.11.2.3 Avilés 2007

Tabela 110. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Avilés 2007.

Avilés 2007			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją bez zaślepienia.		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	Mediana 49,6 mies. (zakres: 34-72). Pacjentów włączano pomiędzy marcem 1999 a grudniem 2001.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przedstawiono.		
Analiza statystyczna	Ocena czasu do zdarzenia za pomocą metody Kaplan-Meiera przy użyciu testu log-rank dla porównania między grupami.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, z ang. <i>event-free survival</i>) – mierzony od daty jakiegokolwiek udokumentowanej odpowiedzi do pierwszego dowodu progresji choroby (klinicznej, radiologicznej lub biochemicznej), porównania z badaniami podstawowymi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie całkowite (OS) – mierzone od daty diagnozy do daty zgonu, wtórnie do daty progresji guza lub powikłań związanych z leczeniem. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena zapobiegania powikłaniom kostnym – powikłanie kostne (SE, z ang. <i>skeletal event</i>) zdef. jako wystąpienie nowej zmiany litycznej (z wykluczeniem czaszki) po rozpoczęciu ZOL, lub progresja wcześniejszej obecnej zmiany litycznej wg kryteriów <i>Union International Centre Cancer</i> (UICC). Ocena bezpieczeństwa była szczytkowa. 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Interwencja: Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie + chemioterapia konwencjonalna (CTH). Komparator: Chemioterapia konwencjonalna (CTH) <p>Cykl leczenia trwał 28 dni. ZOL podawano w 1. dniu. CTH: CVMP, wg schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid: 600 mg/m², IV, w 1. dniu, winkrystyna: 2 mg, IV, standardowa dawka, melfalan: 9 mg/m², doustnie, w dniach 1-4, prednizon: 60 mg/m², doustnie, w dniach 1-4. <p>Cykl leczenia podawano co 28 dni, jeśli parametry hematologiczne były:</p> <ul style="list-style-type: none"> – granulocyty >100000×mm³ przez 12 cykli, – jeśli pacjenci uzyskali odpowiedź całkowitą (CR), częściową (PR) lub minimalną otrzymywali 12 dodatkowych cykli leczenia, – ZOL podawano przez 24 cykle, – w przypadku niepowodzenia leczenia lub wystąpienia progresji choroby (PD) pacjenta usuwano z badania. <p>Leczenie wspomagające (hematologiczne, nawodnienie), stosowanie leków przeciwbólowych i leczenie zakażenia były indywidualnie dopasowane.</p>			

Avilés 2007

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie PCM zajęcia narządów według kryteriów <i>Smith 2001</i> ▪ wiek > 18 lat ▪ brak różnic płci ▪ stan sprawności ECOG < 3 ▪ ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV ▪ obecność ≥1 zmiany litycznej ▪ stadium zaawansowania III wg klasyfikacji Durie-Salmon ▪ brak wcześniejszego leczenia 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji[^]	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (zakres) [lata]	Podtyp szpiczaka	Stadium zaawansowania PCM
ZOL + CTH	46	26 (56%)	67,3 (43-75)	IgG: 29 (62%) IgA: 10 (20%) typu choroby łańcuchów lekkich: 4 (11%) nie wydzielający: 2 (4%)	IIIA: 46 (100%) IIIB: 0 (0%)
CTH	48	23 (47%)	65,4 (39-75)	IgG: 34 (71%) IgA: 10 (20%) typu choroby łańcuchów lekkich: 3 (6%) nie wydzielający: 1 (3%)	IIIA: 47 (97%) IIIB: 1 (2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów.				
Przeptyw chorych	Skryning		Randomizacja (ITT), analiza skuteczności i analiza bezpieczeństwa		
ZOL + CTH			46		
CTH	bd.		48		
Ogółem			94		

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL+CTH vs CTH, N = 46 vs N = 48

- **5-letnie OS:** 80% vs 46%, p < 0,01
- **5-letnie EFS:** 80% vs 52%, p < 0,01
- Powikłania kostne w czasie 24 cykli:
 - Jakiegokolwiek powikłanie kostne: 10 (21%) vs 23 (47%)
 - Złamanie patologiczne: 6 (13%) vs 13 (27%)
 - Konieczność radioterapii kości (*radiation to bone*): 8 (17%) vs 18 (37%)
- Powikłania kostne występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej
 - Odpowiedź na leczenie:
 - Całkowita odpowiedź: 11 (24%) vs 3 (6%), IS
 - Częściowa odpowiedź: 16 (35%) vs 8 (16%), IS
 - Minimalna odpowiedź: 8 (17%) vs 22 (46%), IS
 - Całkowita odpowiedź: 35 (76%) vs 33 (70%)
 - Progresja choroby: 11 (24%) vs 15 (30%), p < 0,01
 - Progresja choroby u pacjentów z jakimkolwiek rodzajem odpowiedzi (N = 35 vs N = 22): 7 (20%) vs 17 (48%), p < 0,01

Avilés 2007

- W momencie wystąpienia progresji choroby wprowadzano inny schemat chemioterapii (większość uwzględniała talidomid i deksametazon); drugą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 6 i 9 pacjentów
- Analiza bezpieczeństwa, ZOL+CTH vs CTH, N = 46 vs N = 48
 - Profil bezpieczeństwa był łagodny
 - Zgony: 10 (22%) vs 26 (54%)
 - W badaniu zmarło 36 pacjentów, w większości w wyniku niewydolności narządów związaną z progresją choroby (n = 31) lub w trakcie leczenia ratunkowego – agresywnej chemioterapii skojarzonej (n = 6)
 - Toksyczność związana z chemioterapią była łagodna
 - Leczenie wprowadzone w związku z infekcją: 6% vs 5%

Zgony związane z leczeniem: 0 vs 0

Uwagi

- W tekście publikacji podano, że zmarło 37 pacjentów, 10 (20%) w grupie ZOL i 26 w grupie kontrolnej – jest to błąd, ponieważ 10 + 26 = 36, ponadto 10 stanowi 21,7% z 46 chorych (a nie 20%)

15.11.2.4 Avilés 2013

Tabela 111. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Avilés 2013*.

Avilés 2013 (NCT01234129)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją bez zaślepienia.		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	1 (Meksyk)	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Okres obserwacji	Mediana 69,8 mies. (zakres: 36,5-96). Pacjentów włączano pomiędzy 1 czerwca 2002 a 30 grudnia 2007.		
Oszacowanie wielkości próby	Docelowa wielkość próby wynosiła około 320 pacjentów, celem zapewnienia 310 pacjentów w analizie (po 150 w każdej z grup), co zapewni 80% moc (dwustronny test, poziom istotności 0,05) to wykrycia 10% różnicy w medianie PFS i OS pomiędzy grupami. Po 3 i 6 latach oczekiwana mediana PFS wynosiła odpowiednio 83% i 75%, a oczekiwane OS odpowiednio 80% i 65%.		
Analiza statystyczna	Ocena czasu do zdarzenia za pomocą metody Kaplan-Meiera przy użyciu testu chi kwadrat dla porównania między grupami.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • 10-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – zdef. jako czas od daty rozpoczęcia wysokodawkowej terapii indukcyjnej (lub czas od rozpoczęcia kolejnego leczenia) do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu. • 10-letnie przeżycie całkowite (OS) Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, całkowita (CR) i bardzo dobra częściowa (VGPR) – definiowane wg nowych kryteriów IMWG; ocena odpowiedzi wykonywana po zakończeniu wysokodawkowej terapii indukcyjnej i 3 miesiące po ASCT • Radiologiczna ocena występowania powikłań kostnych (SRE) 		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Avilés 2013 (NCT01234129)

- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- Interwencja: Kwas zoledronowy (ZOL) w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylniej 1 raz w miesiącu przez 24 miesiące
- Komparator: brak podawania ZOL

Po 24 mies. kończono podawanie ZOL; inne bisfosfoniany były również zabronione.

Nie rozważano suplementacji wapniem lub witaminą D.

Wszyscy chorzy otrzymali 6 1-miesięcznych cykli wysokodawkowej chemioterapii DAI:

- deksametazon: 40 mg IV, w dniach 1-4,
- kwas retinowy: 45 mg/m² doustnie raz dziennie, w dniach 5-14,
- interferon alfa 2b: 5,0 × 10⁶ U sc raz dziennie, w dniach 5-14.

Po 6 miesiącach pacjenci byli ponownie poddawani biopsji szpiku kostnego, a ci, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), kwalifikowali się do ASCT. U pacjentów z częściową odpowiedzią (PR) lub progresją choroby (PD) po terapii indukcyjnej uznano, że wystąpiło niepowodzenie leczenia i zaprzestano ich udziału w badaniu (mimo że nadal otrzymywali leczenie indywidualnie).

Przed zabiegami ASCT pacjenci otrzymywali podskórnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 10 µg/kg sc, codziennie przez 2 dni, począwszy od 15 dnia, 4 cyklu terapii indukcyjnej mającej na celu mobilizację komórek macierzystych. Próbę pobrania komórek macierzystych podjęto po raz pierwszy 18 dnia 4 cyklu chemioterapii. Docelowa wydajność komórek macierzystych wynosiła >5 × 10⁶ komórek CD34+ na kilogram. Jeśli pierwsza próba pobrania komórek macierzystych była niewystarczająca, pacjenci byli poddawani drugiej mobilizacji cyklofosfamidem 2 g/m² IV i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów 10 µg/kg dziennie przez 2 dni po zakończeniu 4 cyklu wysokodawkowej terapii indukcyjnej (melfalan 200 mg/m² IV). Po ASCT pacjenci otrzymywali interferon alfa 2b 5,0 × 10⁶ U sc 3 razy w tygodniu przez 1 rok. Drugie ASCT nie było dozwolone w badaniu. W przypadku nawrotu, pacjenci byli leczeni według uznania lekarza. Większość pacjentów otrzymywała talidomid i deksametazon lub bortezomib i deksametazon; w niektórych przypadkach, gdy wyniki kliniczne były słabe, pacjenci otrzymywali melfalan i prednizon.

Populacja

Kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥18 lat, ale <65 lat ▪ Nieleczony objawowy szpiczak plazmocytowy z mierzalną paraproteiną w surowicy i moczu ▪ Stan sprawności ECOG: 0-2 ▪ Prawidłowa czynność nerek: brak schyłkowej niewydolności nerek i klirens kreatyniny >30 ml/min. ▪ Parametry hematologiczne: liczba płytek >50 × 10⁹/l, liczba neutrofilii >0,75 × 10⁹/l ▪ Prawidłowa czynność wątroby ▪ Kryteria kwalifikacji zgodne z wytycznymi IMWG (<i>International Myeloma Working Group</i>) ▪ Włączano również pacjentów nie wydzielających paraproteiny (oceniano odpowiedź i obserwowano przy wolne łańcuchy lekkie w surowicy, zgodnie z wytycznymi IMWG) 					
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amyloidozą ▪ Zakażenie wirusem HIV ▪ Niekontrolowana cukrzyca ▪ Udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym 					
Charakterystyka populacji [^]	Mediana wieku (zakres)	Liczba mężczyzn (%)	Stan sprawności ECOG	Stadium wg ISS	Stadium wg Durie-Salmon
ZOL, N = 151	56,4 (29-65)	71 (47%)	0-1: 0 2: 96 (64%) >2: 55 (36%)	wysokie: 134 (89%) umiarkowane: 17 (11%)	IIB: 11 (8%) IIIA: 2 (1%) IIIB: 138 (90%)
kontrola, N = 157	57,8 (33-65)	85 (54%)	0-1: 0 2: 99 (63%) >2: 58 (37%)	wysokie: 138 (88%) umiarkowane: 19 (12%)	IIB: 19 (12%) IIIA: 2 (1%) IIIB: 136 (86%)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Avilés 2013 (NCT01234129)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze dopasowane.

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja (ITT), Otrzymanie leczenia ZOL vs kontrola, Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	Otrzymanie leczenia indukcyjnego	Przeszczepienie
ZOL		151		
kontrola	321	157		
Ogółem		308	308	235

Wyniki

Analiza skuteczności, ZOL vs kontrola, N = 151 vs N = 157

- Wszyscy chorzy ukończyli terapię podtrzymującą interferonem po ASCT
- Mediana PFS: 60,4 vs 38,4 mies.
- 10-letnie PFS: 66% (95% CI: 60%; 73%) vs 52% (95% CI: 46%; 57%), $p < 0,001$
- Zgony w wyniku PD: 51 vs 85, 33% (95% CI: 28%; 38%) vs 52% (95% CI: 47%; 56%)
- 10-letnie OS: 67% vs 48%, $p < 0001$
- Odpowiedź CR + VGPR, po wysokodawkowej terapii indukcyjnej przed ASCT: 117 (77%) vs 118 (75%)
- Odpowiedź całkowita (CR%): 79 (52%) vs 73 (46%)
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR%): 38 (25%) vs 45 (29%)
- ASCT: N = 117 vs N = 118
- VGPR zmieniona na CR po ASCT: 22 (15%) vs 23 (15%)
- CR ogółem w całym badaniu (przed i po ASCT%): 101 (67%) vs 96 (61%), $p = 0,08$

Analiza bezpieczeństwa, ZOL vs kontrola, N = 151 vs N = 157

- SRE: 22 (14%) vs 38 (24%), $p < 0,001$
- Leczenie było dobrze tolerowane
- Nie stwierdzono przypadków zaburzenia czynności nerek, martwicy kości szczęki, kolejnych nowotworów, ostrej białaczki ani zgonów związanych z leczeniem
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0 vs 0 (w tym pacjenci, którzy otrzymywali interferon przez 1 rok)
- W czasie wysokodawkowej terapii raportowano tylko niehematologiczne AEs
- Przejściowa hiperglikemia: 20 vs 17, kontrolowana dietą i insuliną u 16 pacjentów
- Łagodna suchość skóry: 7, ustąpiła po leczeniu miejscowym
- W trakcie ASCRT nie stwierdzono poważnej toksyczności

AEs w czasie ASCT	ZOL, N = 117	Kontrola, N = 118
	1-2 stopnia	3-4 stopnia
Hematologiczne AEs	67 (57%)	50 (42%)
▪ niedokrwistość	27 (23%)	7 (6%)
▪ neutropenia	67 (57%)	16 (14%)
▪ trombocytopenia	21 (18%)	50 (34%)
AEs związane z zakażeniem	34 (29%)	21 (18%)
Niehematologiczne AEs	113 (96%)	10 (9%)
▪ zmęczenie	84 (72%)	7 (6%)
▪ zaburzenia żołądkowo-jelitowe	29 (25%)	3 (3%)

Uwagi

Avilés 2013 (NCT01234129)

- Randomizacja: generowana komputerowo sekwencja randomizacji, umieszczone w zabezpieczonych kopertach, w stosunku 1:1
 - Analiza wyników w populacji ITT – chorzy poddani randomizacji. Wszyscy chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie byli oceniani pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa

15.11.3 Badania bez randomizacji

Tabela 112. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bongiovanni 2021*.

Bongiovanni 2021			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Okres obserwacji	włączano pacjentów zarejestrowanych między 1 października 2014 r., a 30 czerwca 2018 r.
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***	Klasyfikacja AOTMIT	IIIB
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Włochy)	Sponsor	brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu zastosowano statystyki opisowe, dane ciągłe analizowano za pomocą testu Wilcoxon lub testu chi-kwadrat bądź testu dokładnego Fishera. Dla danych sparowanych wykorzystano test McNemara. Czas do zdarzenia oceniano z użyciem metody Kaplana-Meiera. 		
Interwencja	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab <p>Kontrola:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak leczenia BMA 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy z rakiem piersi i synchronicznym (w ciągu 2 miesięcy) lub metachronicznym rozpoznaniem przerzutów do kości, którzy byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy po zdiagnozowaniu, zarejestrowani między 1 października 2014 r., a 30 czerwca 2018 r. w <i>Italian Bone Metastases Data Base</i> 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu <i>Bongiovanni 2021</i> nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk dla grup poszczególnych ocenianych interwencji w części analiz (DEN – 43 chorych, ZOL lub kwasu pamidronowego – 110 pacjentów oraz braku leczenia – 67 chorych), opis populacji ogólnej przedstawiono jedynie skrótowo w formie opisowej. W analizowanej w tej próbie populacji mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 26-85). W momencie pierwszej diagnozy przerzutów do kości większość pacjentów (92,1%) charakteryzowała się stopniem 0-1 sprawności wg ECOG. Synchroniczne przerzuty do kości stwierdzono u 22,3% uczestników badania, metachroniczne u 77,7% pacjentów, a przerzuty tylko do kości wystąpiły u połowy chorych 		
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W okresie od 1 października 2014 r. do 30 czerwca 2018 r. w bazie <i>Italian Bone Metastases Data Base</i> u 309 chorych pierwotną lokalizacją nowotworu były piersi, a 220 z nich było obserwowanych przez co najmniej 6 miesięcy 		
Skuteczność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy podali, że hazard względny dla SRE w porównaniu pacjentów otrzymujących DEN i chorych nieleczonych (<i>untreated</i>) wyniósł 0,20 (95% CI: 0,04; 0,87) – wynik wskazywał, że denosumab istotnie redukuje ryzyko pojawienia się SRE 		
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono 		

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Bongiovanni 2021

Uwagi

- W badaniu wyróżniono jeszcze także grupę **kwasu zoledronowego lub pamidronowego**, ale z racji tego, że nie był to odpowiedni komparator dla denosumabu w populacji chorych z guzami litymi, ta grupa nie została opisana

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Imai 2017*.

<i>Imai 2017</i>			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Okres obserwacji	włączano pacjentów zdiagnozowanych w latach 2008-2015
Skala NOS	D: ****; C: **; E: **	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podano jedynie, że wszystkie analizy statystyczne wykonywano z użyciem JMP® 11. 		
Interwencja	Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab w dawce 120 mg/kg m.c. podawany raz na miesiąc Kontrola: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak leczenia BMA 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy, u których w latach 2008-2015 zdiagnozowano przerzuty do kości pochodzące z nowotworów żołądkowo-jelitowymi, trzustki i układu żółciowego oraz innych rzadkich nowotworów, co zostało potwierdzone radiogramem, scyntyografią izotopową, tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym ▪ Diagnoza nowotworu musiała być potwierdzona histopatologicznie 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji	<i>Imai 2017</i>		
	Parametr	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)
	Liczba (%) mężczyzn	35 (70,0%)	16 (84,2%)
	Miesiąc od momentu wstępnej diagnozy do rozpoczęcia leczenia BMA	0,29	nd.
	Stopień sprawności		
	0	18 (36,0%)	9 (47,4%)
	1	30 (60,0%)	10 (52,6%)
	≥2	2 (4,0%)	0 (0,0%)
	Pierwotna lokalizacja nowotworu		
	Przełyk	16 (32,0%)	6 (31,6%)
	Żołądek	9 (18,0%)	3 (15,8%)
	Jelito grube	14 (28,0%)	6 (31,6%)
Trzustka i układ żółciowy	3 (6,0%)	1 (5,3%)	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Imai 2017

Mięsak	3 (6,0%)	2 (10,5%)
Nowotwór neuroendokryny	3 (6,0%)	0 (0%)
Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	1 (2,0%)	0 (0%)
Czerniak	0 (0%)	0 (0%)
Odbyt	1 (2,0%)	0 (0%)
Nadnercza	0 (0%)	1 (5,3%)
Typ przerzutów do kości		
Osteolityczne	29 (58,0%)	12 (63,1%)
Osteoblastyczne	17 (34,0%)	4 (2,1%)
Mieszane	4 (8,0%)	3 (15,8%)
Miejsce przerzutów do kości		
Miednica	18 (36,0%)	5 (26,3%)
Kręgosłup	25 (50,0%)	12 (63,2%)
Kości udowa	2 (4,0%)	1 (5,3%)
Mostek	2 (4,0%)	1 (5,3%)
Czaszka	1 (2,0%)	1 (5,3%)
Żebro	13 (26,0%)	4 (21,1%)
Narządy trzewne (<i>visceral</i>)	bd.	bd.
Liczba przerzutów		
1	36 (72,0%)	14 (73,7%)
2	10 (20,0%)	4 (21,1%)
≥3	4 (8,0%)	1 (5,3%)
Rok rozpoczęcia leczenia BMA		
2009	0 (0%)	nd.
2010	0 (0%)	nd.
2011	0 (0%)	nd.
2012	13 (26,0%)	nd.
2013	5 (10,0%)	nd.
2014	24 (48,0%)	nd.
2015	8 (16,0%)	nd.

Przeptyw chorych

- Ponieważ analizowana próba była badaniem retrospektywnym na podstawie rejestrów medycznych w danych ośrodkach, nie podano w nim informacji o przeptywie pacjentów.

Imai 2017

	Rodzaj SRE	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	
	Ogółem	30 (60,0%)	18 (94,7%)	
	Napromienie kości	18 (36,0%)	13 (68,4%)	
	Patologiczne złamanie	3 (6,0%)	0 (0%)	
	Ucisk rdzenia kręgowego	8 (16,0%)	4 (21,1%)	
	Operacja kości	0 (0%)	0 (0%)	
	Hiperkalcemia	1 (2,0%)	1 (5,3%)	
Skuteczność	Punkt końcowy	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	p
	mediana czasu wolnego od SRE – ogółem (95% CI) [dni]	186 (45; 118)	31 (13; 76)	< 0,0001
	wskaźnik ogólnej chorobowości kostnej- ogółem	0,15	0,24	-
	mediana czasu wolnego od SRE – rak przełyku (95% CI) [dni]	105 (50; 567)	26 (6; 198)	0,0124
	mediana czasu wolnego od SRE – rak żołądka (95% CI) [dni]	377 (63; 457)	62 (32; 201)	0,0497
	mediana czasu wolnego od SRE – rak jelita grubego (95% CI) [dni]	107,5 (38; 344)	26,5 (11; 119)	0,0045
Bezpieczeństwo	Zdarzenie niepożądane	DEN (N = 50)	Brak leczenia BMA (N = 19)	
	Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu	2 (4,0%)	0 (0%)	
	Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu w 3 lub 4 stopniu nasilenia	2 (4,0%)	0 (0%)	
	Hipokalcemia	4 (8,0%)	0 (0%)	
	Hipokalcemia w 3 lub 4 stopniu nasilenia	4 (8,0%)	0 (0%)	
	Podwyższona aktywność AST/ALT	2 (4,0%)	1 (5,3%)	
	Ból stawów	2 (4,0%)	0 (0%)	
	Zmęczenie	5 (10,0%)	1 (5,3%)	
	Nudności	3 (6,0%)	2 (10,5%)	
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu wyróżniono jeszcze także grupę kwasu zoledronowego w dawce 4 mg/kg m.c. podawanego raz na miesiąc, ale z racji tego, że nie był to odpowiedni komparator dla denosumabu w populacji chorych z guzami litymi, ta grupa nie została opisana 			

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Udagawa 2017*.

<i>Udagawa 2017</i>			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną	Okres obserwacji	włączano pacjentów leczonych między majem 2010, a kwietniem 2014
Skala NOS	D: ****; C: **; E: ***	Klasyfikacja AOTMIT	IIID
Liczba ośrodków	1 (Japonia)	Sponsor	brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
Analiza statystyczna	W celu porównania różnic pomiędzy wyodrębnionymi grupami stosowane test chi-kwadrat lub test dokładny Fishera. Krzywe przeżycia wyznaczano metodą Kaplana-Meiera – różnice w OS i PFS porównywano za pomocą testu log-rank. Do obliczenia skumulowanej częstości SRE wykorzystano test Graya. Wszystkie p były dwustronne, a $p < 0,05$ uznawano za istotne statystycznie.		
Interwencja	Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab Kontrola: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak leczenia BMA 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy ze zdiagnozowanym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i przerzutami do kości w wieku < 75 lat, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na platynie, EGFR-TKI lub kryzotynib jako leczenie ogólnoustrojowe I linii w japońskiej placówce <i>National Cancer Center Hospital East</i> w okresie od maja 2010 r. do kwietnia 2014 r. <ul style="list-style-type: none"> ▪ U wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową klatki piersowej, brzucha i miednicy oraz rezonans magnetyczny/tomografię komputerową mózgu i kości. U wszystkich pacjentów w momencie diagnozy wykonano scyntyografię i 18FDG-PET ▪ W zależności od stosowanego równoległe leczenia przerzutów do kości pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: DEN, ZOL i brak leczenia 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka populacji		<i>Udagawa 2017</i>	
	Parametr	DEN (n = 52)	Brak leczenia BMA (N = 46)
	Liczba (%) mężczyzn	33 (63%)	29 (63%)
	Mediana wieku (zakres) [lata]	62 (25-74)	65 (36-74)
	Palenie papierosów kiedykolwiek w przeszłości	34 (65%)	34 (74%)
	Fuzja ALK	4 (8%)	1 (2%)
	Wcześniejsze SRE	23 (44%), w tym u 23 napromieniowania lub operacje kości oraz u 2 patologiczne złamania	10 (22%), w tym u 10 napromieniowań i operacji kości oraz u 3 ucisk rdzenia kręgowego
	Mediana liczby dawek denosumabu (zakres)	12 (2-42)	-
	Mutacja EGFR (Exon 19 Del/L858R)	27 (52%)	26 (57%)
Chemioterapia oparta na platynie	43 (83%)	34 (74%)	
	I/II/III linia	27/14/2	29/4/1

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Udagawa 2017

CDDP/CBDCA	19/24	15/19
EGFR-TKI	27 (52%)	23 (50%)
I/II/III linia	24/2/1	17/6/0
Gefitinib/Erlotinib/Afatynib	22/4/1	17/6/0
Kryzotynib	4 (8%)	0 (0%)
I/II linia	1/3	-
Stopień sprawności		
0	45 (87)	39 (85)
1		
Histologia nowotworu		
Rak gruczołowy (<i>adenocarcinoma</i>)	47 (90%)	43 (93%)
Niedrobnokomórkowy rak płuc nieokreślony inaczej (NSCLC-NOS)	5 (10%)	3 (7%)
Miejsce przerzutów do kości		
Narządy trzewne (<i>visceral</i>)	38 (73%)	26 (57%)
Liczba przerzutów		
1	13 (25%)*	13 (28%)*
2		
≥3	39 (75%)^	33 (72%)^

Przeptyw chorych

- Ponieważ analizowana próba była badaniem retrospektywnym na podstawie rejestrów medycznych w danych ośrodkach, nie podano w nim informacji o przeptywie pacjentów.

Skuteczność

- SRE stwierdzono u 11 (21%) chorych z grupy DEN i 8 (15%) pacjentów z grupy braku leczenia BMA. W publikacji podano także, że po 1 pacjencie doświadczyło ucisku rdzenia kręgowego i patologicznego złamania. Skumulowana częstość powikłań kostnych także nie różniła się między trzema wyróżnionymi w badaniu grupami (łącznie z nieopisywaną w niniejszym raporcie grupą ZOL, $p = 0,28$).
- Mediana OS w grupie DEN wyniosła 21,4 miesiąca, a w grupie braku leczenia BMA 10,5 miesiąca, $p = 0,30$.
- Mediana PFS wśród chorych leczonych EGFR-TKI wyniosła 10,8 miesiąca w grupie denosumabu i 9,3 miesiąca w grupie bez leczenia modyfikującego metabolizm kości – różnice te nie były znamienne ($p = 0,95$). Natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą na platynie w grupie DEN mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 4,3 miesiąca i także w tym przypadku różnice nie były istotne ($p = 0,62$).

Bezpieczeństwo

- Wszystkie odnotowane AEs występowały w 1 lub 2 stopniu nasilenia. U czterech pacjentów z grupy DEN stwierdzono martwicę kości szczęki, ale wszystkie były kontrolowane za pomocą antybiotykoterapii i przerwania leczenia denosumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie DEN były: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu (u 6 pacjentów stopień 1 i u 3 stopień 2 nasilenia), hipokalcemia (u 15 pacjentów stopień 1 i u 7 stopień 2 nasilenia) oraz martwica kości szczęki (u 4 pacjentów 2 stopień nasilenia).

*Udagawa 2017***Uwagi**

- W badaniu wyróżniono jeszcze także grupę **kwasy zoledronowego**, ale z racji tego, że nie był to odpowiedni komparator dla denosumabu w populacji chorych z guzami litymi, ta grupa nie została opisana
-

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	28
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	28
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	29
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	29
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	35
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa denosumabu.....	38
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.....	48
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.....	50
Tabela 9. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.....	52
Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.....	54
Tabela 11. Zestawienie liczebności pacjentów w poszczególnych badaniach, w podziale na typy ocenianych w danym badaniu nowotworów.....	57
Tabela 12. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC.....	59
Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC w guzach litych.....	63
Tabela 14. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności.....	65
Tabela 15. Czas do pierwszego zdarzenia SRE – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	68
Tabela 16. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”) – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	71
Tabela 17. Ocena rocznej częstości występowania SRE – wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	75
Tabela 18. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	77
Tabela 19. Ryzyko wystąpienia biegunki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	79
Tabela 20. Ryzyko wystąpienia bólu głowy, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	80
Tabela 21. Ryzyko wystąpienia bólu kości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	81
Tabela 22. Ryzyko wystąpienia bólu stawów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	83
Tabela 23. Ryzyko wystąpienia duszności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	84

Tabela 24. Ryzyko wystąpienia gorączki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	85
Tabela 25. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	87
Tabela 26. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	88
Tabela 27. Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	90
Tabela 28. Ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	91
Tabela 29. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	92
Tabela 30. Ryzyko wystąpienia nudności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	94
Tabela 31. Ryzyko wystąpienia wymiotów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	95
Tabela 32. Ryzyko wystąpienia zaparć, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	96
Tabela 33. Ryzyko wystąpienia zmęczenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	98
Tabela 34. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego łaknienia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	99
Tabela 35. Ryzyko wystąpienia zgonu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	100
Tabela 36. Dodatkowe wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania DEN vs ZOL.	101
Tabela 37. Opis metodyki badań uwzględnionych w opisie porównania DEN vs komparator (ZOL lub PBO); badania <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i>	108
Tabela 38. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i>	110
Tabela 39. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania DEN vs ZOL lub BSC w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.	111
Tabela 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i> ; DEN vs komparator (ZOL lub PBO); przy użyciu narzędzia ROB2. ...	113
Tabela 41. Kryteria selekcji pacjentów w badaniach <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i>	113
Tabela 42. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badań <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i>	117
Tabela 43. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007 i Avilés 2013</i>	122
Tabela 44. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności.	125
Tabela 45. Czas do pierwszego SRE; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016</i>	126
Tabela 46. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”); DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007, Avilés 2013</i>	130
Tabela 47. Przeżycie całkowite; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007, Avilés 2013</i>	132
Tabela 48. Przeżycie wolne od progresji choroby; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Avilés 2007, Avilés 2013</i>	138

Tabela 49. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016</i>	142
Tabela 50. Ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Avilés 2013</i>	143
Tabela 51. Ryzyko wystąpienia SAEs; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016</i>	144
Tabela 52. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016</i>	145
Tabela 53. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2013</i>	146
Tabela 54. Ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Avilés 2013</i>	147
Tabela 55. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Raje 2016, Avilés 2007</i>	148
Tabela 56. Ryzyko wystąpienia zgonów związanych z leczeniem; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Avilés 2007, Avilés 2013</i>	150
Tabela 57. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; badania <i>Raje 2018, Avilés 2013</i>	150
Tabela 58. Kluczowe TEAEs; DEN vs ZOL; badanie <i>Raje 2018</i>	152
Tabela 59. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; DEN vs ZOL; badanie <i>Raje 2018</i>	156
Tabela 60. Najczęstsze TEAEs; DEN vs ZOL; badanie <i>Raje 2018</i>	164
Tabela 61. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.	167
Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia uczestników badań bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.	169
Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.	170
Tabela 64. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach bez randomizacji w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych.	173
Tabela 65. Ocena SRE; DEN vs brak leczenia BMA; badanie <i>Imai 2017</i>	174
Tabela 66. Ocena SRE; DEN vs brak leczenia BMA; badanie <i>Imai 2017</i>	175
Tabela 67. Przeżycie całkowite; DEN vs brak leczenia BMA; badanie <i>Udagawa 2017</i>	175
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa; DEN vs brak leczenia BMA; badanie <i>Imai 2017</i>	176
Tabela 69. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, szpiczakiem plazmocytowym lub z guzem olbrzymiokomórkowym kości (na podstawie <i>ChPL Xgeva 2020</i>).	178

Tabela 70. Badania w toku oceniające produkt Xgeva.	188
Tabela 71. Wszystkie TEAEs; DEN vs ZOL; badanie <i>Raje 2018</i>	218
Tabela 72. TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; DEN vs ZOL; badanie <i>Raje 2018</i>	251
Tabela 73. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Fizazi 2011</i>	294
Tabela 74. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Henry 2011</i>	296
Tabela 75. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Stopeck 2010</i>	298
Tabela 76. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Kohno 2005</i>	300
Tabela 77. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Rosen 2003</i>	302
Tabela 78. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Saad 2002</i>	304
Tabela 79. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Zaghloul 2010</i>	306
Tabela 80. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Raje 2018</i>	308
Tabela 81. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Raje 2016</i>	310
Tabela 82. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Avilés 2007</i>	311
Tabela 83. Szczegółowe wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (narzędzie ROB2) w badaniu <i>Avilés 2013</i>	313
Tabela 84. Porównanie kryteriów oceny stopnia zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji Duriego i Salmona oraz międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej ISS (<i>Dmoszyńska 2016</i>).	316
Tabela 85. Porównanie mediany przeżycia pacjentów dla poszczególnych stopni zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg klasyfikacji Duriego i Salmona oraz klasyfikacji ISS (<i>Greipp 2005</i>).	317
Tabela 86. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	318
Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	320
Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	320
Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	321

Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	322
Tabela 91. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	322
Tabela 92. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	322
Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	323
Tabela 94. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	323
Tabela 95. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	326
Tabela 96. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	329
Tabela 97. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).	334
Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	356
Tabela 99. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	356
Tabela 100. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	357
Tabela 101. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Fizazi 2011</i>	358
Tabela 102. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Henry 2011</i>	361
Tabela 103. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Stopeck 2010</i>	364
Tabela 104. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kohno 2005</i>	367
Tabela 105. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Rosen 2003</i>	369
Tabela 106. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Saad 2002</i>	371
Tabela 107. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Zaghloul 2010</i>	374
Tabela 108. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Raje 2018</i>	375
Tabela 109. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Raje 2016</i>	380
Tabela 110. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Avilés 2007</i>	384
Tabela 111. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Avilés 2013</i>	386
Tabela 112. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bongiovanni 2021</i>	389
Tabela 113. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Imai 2017</i>	390
Tabela 114. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Udagawa 2017</i>	393

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	46
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC w populacji pacjentów z guzami litymi.	53
Wykres 3. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	70
Wykres 4. Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”), wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	74
Wykres 5. Ocena rocznej częstości występowania SRE, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	77
Wykres 6. Ryzyko wystąpienia astenii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	78
Wykres 7. Ryzyko wystąpienia biegunki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	80
Wykres 8. Ryzyko wystąpienia bólu głowy, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	81
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia bólu kości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	82
Wykres 10. Ryzyko wystąpienia bólu stawów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	84
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia duszności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	85
Wykres 12. Ryzyko wystąpienia gorączki, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	87
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	88
Wykres 14. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii w 3 lub 4 stopniu nasilenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	89
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia jadłowstrętu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	91
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia obrzęku obwodowego, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	92
Wykres 17. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	93
Wykres 18. Ryzyko wystąpienia nudności, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	95
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia wymiotów, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	96
Wykres 20. Ryzyko wystąpienia zaparć, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	97
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia zmęczenia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.	99
Wykres 22. Ryzyko wystąpienia zmniejszonego łaknienia, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC. ...	100
Wykres 23. Ryzyko wystąpienia zgonu, wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC.....	101
Wykres 24. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	143
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia SAEs; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	145
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	146
Wykres 27. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	147
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs ZOL u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.	149
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia zgonu; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.....	149

Wykres 30. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii; DEN vs komparator (ZOL lub PBO) u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.....	151
--	-----

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Xgeva 2021** Analiza Problemu Decyzyjnego. Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0, Kraków 2021., Aestimo s.c. 2021
- Avilés 2007** Avilés A, Nambo M J, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2007; 24(2):227-230
- Avilés 2013** Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, Nambo M J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2013; 20(1):e13-20
- Bongiovanni 2021** Bongiovanni A, Foca F, Fantini M, Forcignanò M R, Artioli F, Berardi R, Campadelli E, Procopio G, Silvestris F, Riva N, Gurrieri L, Debonis S A, Di Menna G, Fausti V, Recine F, Vespignani R, Ibrahim T. First prospective data on breast cancer patients from the multi-centre italian bone metastasis database. *Sci Rep* 2021; 11(1):4329
- Bozzo 2021** Bozzo A, Deng J, Abbas U, Bhasin R, Deodat M, Wariach S, Sanger S, Axelrod D, Masrouha K, Turcotte R, Wilson D, Ghert M. Which Bone-Modifying Agent is Associated with Better Outcomes in Patients with Skeletal Metastases from Lung Cancer? A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2021
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brown 2011** Brown J, Carducci M, Fizazi K, Smith M, Damião DR, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: results from a phase 3 randomized trial. *Bone* 2011;48(1):S16.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Chen 2020** Chen C, Li R, Yang T, Ma L, Zhou S, Li M, Zhou Y, Cui Y. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin Ther* 2020; 42(8):1494-1507.e1
- Chen 2021** Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm* 2020
- ChPL Xgeva 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva z dnia 7 sierpnia 2020 roku.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva#product-information-section>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2021
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- EMA 2021** What are the risks associated with Xgeva?
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2021 r.

- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2021 r.
- Fallowfield 2010** Fallowfield L, Patrick D, Body JJ, et al. The effect of treatment with denosumab or zoledronic acid on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(Suppl. 2), abstr. P1–13-05
- Fallowfield 2010a** Fallowfield L, Patrick D, Body J, et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on health-related quality of life (HRQL) in metastatic breast cancer: results from a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl.), abstr. 1025
- FDA 2021** Xgeva
<https://search.usa.gov/search?query=xgeva&affiliate=fda1>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2021 r.
- Fizazi 2008a** Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer and elevated bone resorption despite intravenous bisphosphonate (IV BP) therapy: analysis of a randomised phase II trial. *Annals of Oncology* 2008;19:viii153
- Fizazi 2009** Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27(10):1564-1571
- Fizazi 2009a** Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2009;182:509-1
- Fizazi 2010** Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, Damiao R, Brown JE, Karsh L, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer [abstract no. LBA4507]. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(18):951
- Fizazi 2011** Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet (london, england)* 2011; 377(9768):813-822
- Fizazi 2012** Fizazi K, Brown JE, Carducci M, Shore ND, Sieber P, Kueppers F, et al. Denosumab in patients with metastatic prostate cancer previously treated with denosumab or zoledronic acid: 2-year open-label extension phase results from the pivotal phase 3 study. *Annals of Oncology* 2012;23:ix309.
- Fizazi 2012a** Fizazi K, Massard C, Smith MR, Rader ME, Brown JE, Milecki P, et al. Baseline covariates impacting overall survival (OS) in a phase III study of men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:4642
- Fizazi 2013** Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *Journal of Urology* 2013;189:51-8

- Ford 2013** Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd R, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health Technol Assess* 2013; 17(29):1-385
- Ford 2013a** Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49(2):416-430
- Ganju 2013** Ganju V, Costa L, Fizazi K, Saad F, Brown J, Von Moos R, et al. Denosumab and zoledronic acid (ZA) treatment in patients with genitourinary (GU) cancers and bone metastases. *BJU International* 2013;112:11
- García-Sanz 2015** García-Sanz R, Oriol A, Moreno M J, de la Rubia J, Payer A R, Hernández M T, Palomera L, Teruel A I, Blanchard M J, Gironella M, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZA-BACHE Spanish trial. *Haematologica* 2015; 100(9):1207-1213
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Hageman 2013** Hageman K, Patel KC, Mace K, Cooper MR. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2013; 47(7-8):1069-1074
- Henry 2010** Henry DH, von Moos R, Hungria V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2010;15(Suppl.), abstr. 9133
- Henry 2011** Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, et al. 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
- Henry 2014** Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, Woll PJ, Scagliotti G, Smith G, Feng A, et al. 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. *Supportive care in cancer* 2014; 22(3):679-687
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Imai 2017** Imai H, Saijo K, Yamada H, Ohuchi K, Okada Y, Komine K, Takahashi M, Takahashi S, Takahashi M, Shimodaira H, Ishioka C. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in delaying skeletal-related events in patients with gastrointestinal cancer, pancreaticobiliary system cancer, and other rare cancers. *J Bone Oncol* 2017; 6:37-40
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jakob 2020** Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 (12)
- Klotz 2014** Klotz L, Smith MR, Coleman RE, Pittman KB, Milecki P, Wei R, et al. Symptomatic skeletal events (SSE) in patients with advanced prostate cancer: results from a phase III trial of

- denosumab for the prevention of skeletal-related events. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(15):5075
- Kohno 2005** Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3314-3321
- Kueppers 2013** Kueppers F, Fizazi K, Brown J, Carducci M, Shore N, Sieber P, et al. 2-year open-label extension phase results from the pivotal phase 3 study of denosumab in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) previously treated with denosumab or zoledronic acid. *BJU International* 2013;111:91-2
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Martin 2011** Martin M, Steger G, von Moos R, et al. Benefit of denosumab therapy in patients with bone metastases from breast cancer: a number-needed-to-treat (NNT) analysis. *Breast* 2011;20:S85
- Marx 2014** Marx G, Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, Smith M, Klotz L, et al. Denosumab or zoledronic acid therapy on pain interference and cancer-specific quality of life in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases. *BJU International* 2014;113:24
- Mhaskar 2017** Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD003188.
DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4.
- Miller 2011** Miller K, Fizazi K, Smith M, Moroto JP, Klotz L, Brown J, et al. Benefit of denosumab therapy in patients with bone metastases from castrate resistant prostate cancer: a number-needed-to-treat (NNT) analysis. *Journal of Urology* 2011;185:e262
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Musto 2008** Musto P, Petrucci M T, Brinthen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccardo M, Palumbo A. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113(7):1588-1595
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Patrick 2011** Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, Smith MR, Trachtenberg J, Chilingirov P, et al. Effects of denosumab and zoledronic acid on pain interference with daily functioning in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Urology* 2011;185(4):e286

- Patrick 2012** Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, Smith M, Trachtenberg J, Oudard S, et al. Pain interference with daily functioning in patients with castrate-resistant prostate cancer: a comparison of denosumab and zoledronic acid. *Journal of Urology* 2012;187(4):e384
- Patrick 2012a** Patrick D, Cleeland C, Fallowfield L, Smith MR, Trachtenberg J, Oudard S, et al. A comparison of denosumab and zoledronic acid on pain interference with daily functioning in patients with castration-resistant prostate cancer. *Supportive Care in Cancer* 2012;20:146
- Patrick 2014** Patrick D, Cleeland CS, Fallowfield L, Smith MR, Klotz L, Oudard S, et al. Denosumab or zoledronic acid (ZA) therapy on pain interference and cancer-specific quality of life (CSQoL) in patients with castrate-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (BM). *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(4):12
- Pittman 2014** Pittman K, Smith M, Coleman R, Klotz L, Milecki P, Wei R, et al. Denosumab for the prevention of symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant advanced prostate cancer: a comparison with skeletal-related events. *BJU International* 2014;113:23
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2021 r.
- Raje 2016** Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, Terpos E, Hungria V, Spencer A, Alexeeva Y, Facon T, Stewart AK, Feng A, Braun A, Balakumaran A, Roodman GD. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J* 2016; 6
- Raje 2018** Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legieć W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(3):370-381
- Rosen 2003** Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. 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* 2003; 21(16):3150-3157
- Rosen 2004** Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. 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
- Saad 2002** Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19):1458-1468
- Saad 2004** Saad F, Gleason D M, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin J L, Vinholes J J, Goas J A, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11):879-882
- Scagliotti 2012** Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. 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. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1823-1829.

- Schulman 2004** Schulman CC. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2004; 3(5 SPEC. ISS.):40-45
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shore 2011** Shore ND, Smith MR, Jievaltas M, Fizazi K, Damião R, Chin J, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases: subgroup analyses by prior SRE and baseline pain. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(15):4533
- Shore 2015** Shore N, Smith MR, Lipton A, Brown JE, Oudard S, Carducci M, et al. Bone turnover marker levels and outcomes in men with prostate cancer and bone metastases treated with bone antiresorptive agents. *Journal of Urology* 2015;193:e933-4
- Smith 2001** Smith A, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115:522–540.
- Smith 2014** Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman KB, Milecki P, Wei R, et al. Denosumab for the prevention of symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant advanced prostate cancer: a comparison with skeletal-related events. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:35
- Smith 2015** Smith MR, Coleman RE, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Annals of Oncology* 2015;26(2):368-74
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stopeck 2010** Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, et al. 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
- Stopeck 2010a** Stopeck A, Lipton AA, Campbell-Baird C, et al. Acute-phase reactions following treatment with zoledronic acid or denosumab: results from a randomized, controlled phase 3 study in patients with breast cancer and bone metastases. *Cancer Res* 2010;70(Suppl. 2), abstr P6–14-09
- Stopeck 2010b** Stopeck A, Martin M, Ritchie D, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid treatment in patients with breast cancer and bone metastases: results from the extended blinded treatment phase. *Cancer Res* 2010;70(Suppl. 2), abstr P6–14-01
- Stopeck 2010c** Stopeck A, Fallowfield L, Patrick D, et al. Pain in patients (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III trial of denosumab versus zoledronic acid (ZA) [document on the Internet]. 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 8-12 December; 2010
- Stopeck 2010d** Stopeck A, Fallowfield L, Patrick D, et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with metastatic breast cancer: results from a phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl.), abstr 1024

- Terpos 2021** Terpos E, Rajc N, Croucher P, Garcia-Sanz R, Leleu X, Pastiner W, Wang Y, Glennane A, Canon J, Pawlyn C. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv* 2021; 5(3):725-736
- Turner 2011** Turner B, Drudge-Coates L, Harrelson S, Wang H, Goessl C. Acute-phase reactions: randomised, phase 3 study in patients with castrate resistant prostate cancer and bone metastases receiving zoledronic acid or denosumab. *Supportive Care in Cancer* 2011;19(2):139
- Udagawa 2017** Udagawa H, Niho S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(6):1075-1082
- URPL 2016** Aktualizacja druków informacyjnych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy i hipokalcemii.
Dostępne on-line pod adresem: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/XGEVA_-_komunikat.pdf
Data ostatniego dostępu 01.04.2021 r.
- URPL 2016a** Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, a także wdrożenie przypominającej karty dla pacjenta, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki w trakcie leczenia produktem XGEVA (denosumab).
Dostępne on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/bezpo%C5%9Bredni-komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-tak%C5%BCe-wdro%C5%BCenie-przypominaj%C4%85cej-karty>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2021 r.
- URPL 2018** Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia nowych pierwotnych nowotworów złośliwych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xgeva (denosumab). Dostępne on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20XGEVA%20FINAL.pdf>
Data ostatniego dostępu: 01.04.2021 r.
- Vadhan-Raj 2012** Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, Patrick DL, Goldwasser F, Cleeland CS, Henry DH, Novello S, Hungria V, Qian Y, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2012; 23(12):3045-3051
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2021 r.
- Von Moos 2010** von Moos R, Patrick D, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with advanced cancer (excluding breast and prostate) or multiple myeloma (MM): results from a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl.), abstr. 9043
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Winearls 1995** Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995;48:1347.
- Zaghloul 2010** Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(4):382-389