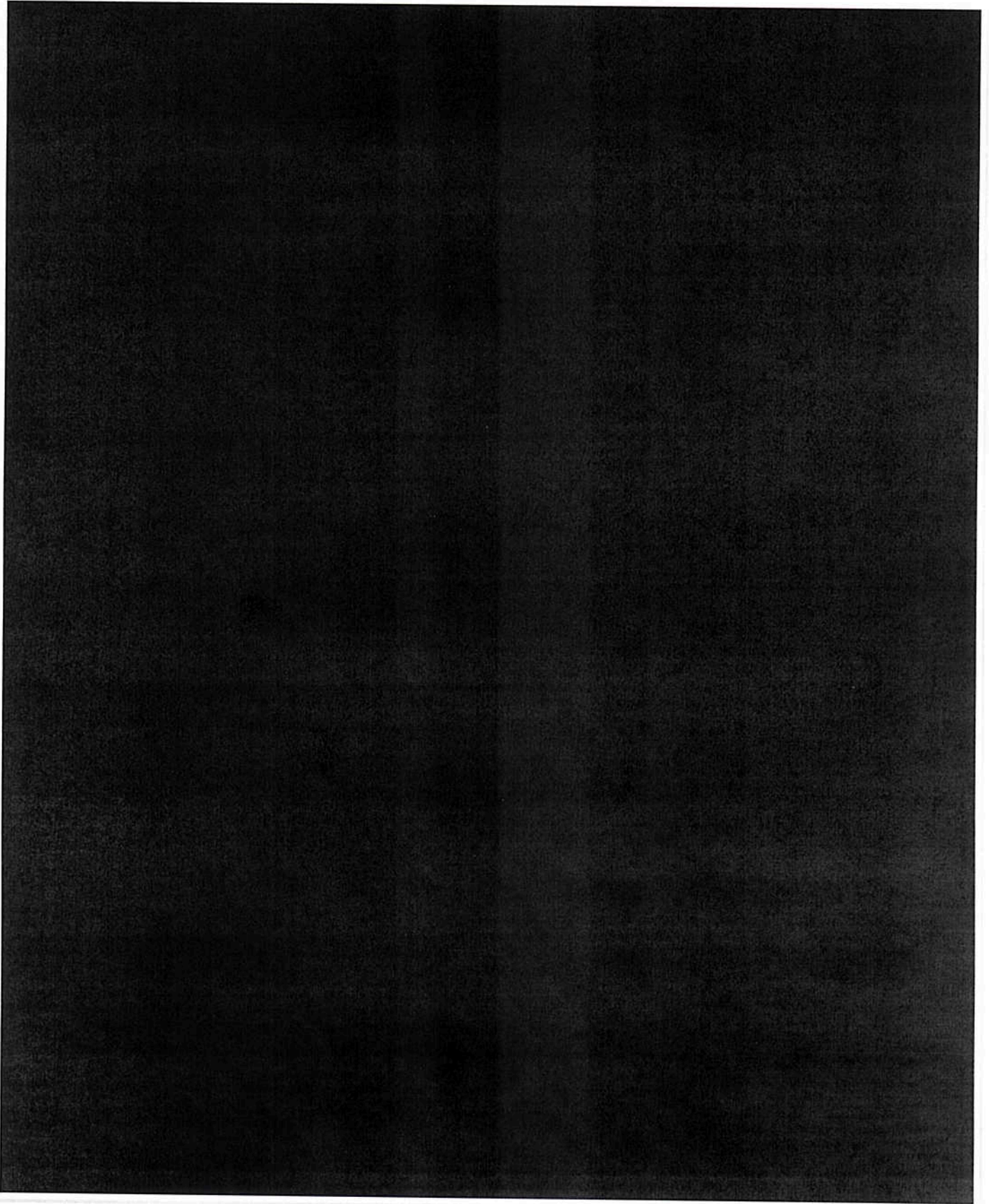


ANALIZA KLINICZNA



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

STRESZCZENIE

Cel	Celem analizy efektywności klinicznej jest porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (preparat XGEVA®) w dawce 120 mg podawanego podskórnie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem).
Metodyka	<p>Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi The Cochrane Collaboration oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy danych (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne). Selekcja na wszystkich etapach dokonywana była przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Poszukiwano badań randomizowanych porównujących denosumab z klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem lub placebo, a także porównujących wymienione komparatory między sobą. Poszukiwano również dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ocenianych preparatów.</p> <p>Oceniano występowanie powikłań kostnych w tym m.in. złamań patologicznych czy ucisku rdzenia kręgowego. Oceniano również odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, a także utratę z badania bez względu na przyczynę oraz na skutek działań niepożądanych.</p> <p>W pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę skuteczności stosowania klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu w populacji chorych będących przedmiotem niniejszej analizy. Ocenę oparto o wyniki badań randomizowanych, w których każdy z tych preparatów porównywano z placebo. W dalszym etapie analizy jako komparatory dla denosumabu uwzględniono wyłącznie interwencje o udowodnionej skuteczności.</p>
Charakterystyka badań klinicznych	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących bisfosfoniany między sobą w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Łącznie w badaniach włączonych do analizy udział wzięło ponad 3,5 tys. pacjentów, a okres leczenia wahał się od ok. 6 do 36 miesięcy.</p>
Wyniki porównania klodronianu i placebo	<p>Wykazano istotną statystycznie przewagę klodronianu podawanego doustnie nad placebo w okresie 1 miesiąca leczenia pod względem odsetka pacjentów:</p> <p>[REDAKTOWANE] nie doświadczających bólu wg oceny lekarzy ([REDAKTOWANE])</p> <p>[REDAKTOWANE] nie doświadczających bólu wg oceny pacjentów [REDAKTOWANE]</p>

[redacted]
nie stosujących analgetyków [redacted]
[redacted]

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kłodronianem podawanym doustnie a placebo odnośnie ryzyka wystąpienia: powikłań kostnych (objawowej progresji choroby), złamań patologicznych, ucisku rdzenia kręgowego, radioterapii kości. Wykazano, że w porównaniu z placebo, kłodronian podawany doustnie może istotnie statystycznie zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy doustną postacią kłodronianu a placebo odnośnie pozostałych punktów końcowy dotyczących bezpieczeństwa [redacted]
[redacted]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kłodronianem podawanym dożylnie a placebo odnośnie żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności (radioterapia kości, redukcja bólu, redukcja zużycia analgetyków) i bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania, zgony) w okresie leczenia trwającym [redacted]
[redacted]

**Wyniki porównania
pamidronianu
i placebo**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pamidronianem i placebo odnośnie ryzyka wystąpienia: powikłań kostnych obejmujących hiperkalcemię, złamania patologiczne (ogółem, kręgowo, pozakręgowo), ucisk rdzenia kręgowego, radioterapię kości (w celu zmniejszenia bólu, w celu zapobiegania złamaniom), zabieg chirurgiczny kości, hiperkalcemię w okresie leczenia niemal [redacted]. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy odnośnie redukcji bólu.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych oraz zgonów w okresie leczenia [redacted].

**Wyniki porównania
kwasu
zoledronowego
i placebo**

Wykazano **istotną statystycznie przewagę kwasu zoledronowego nad placebo** w okresie 15 miesięcy leczenia odnośnie:

[redacted] ryzyka wystąpienia powikłań kostnych [redacted]
[redacted]

[redacted] ryzyka wystąpienia złamań patologicznych ogółem [redacted]
[redacted]

[redacted] czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego ([redacted])

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia: złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, ucisku rdzenia kręgowego, radioterapii kości, zabiegu chirurgicznego kości, zmiany terapii przeciwnowotworowej. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w stosunku do redukcji bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie profilu bezpieczeństwa (ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych oraz zgonów).

**Wyniki porównania
denosumabu i kwasu
zoledronowego**

Wykazano istotną statystycznie **przewagę denosumabu nad kwasem zoledronowym**, w około 11 miesięcznym okresie leczenia, pod względem:

- zmniejszania ryzyka wystąpienia powikłań kostnych ■
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego ■
- zapobiegania powstawaniu powikłań wielokrotnych ■
- obniżania korygowanego o kreatyninę poziomu uNTx w moczu ■ oraz poziomu specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej ■

W grupie leczonej denosumabem rzadziej niż w grupie leczonej kwasem zoledronowym obserwowano reakcje ostrej fazy ■

■ Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych pochodzenia infekcyjnego, osteonekrozy szczęki/zuchwy, zaburzeń czynności nerek czy utraty ze względu na działania niepożądane.

Wnioski

Na podstawie wyników porównań klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu z placebo lub brakiem leczenia wykazano, że jedynym preparatem o udowodnionej skuteczności, w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jest kwas zoledronowy.

Denosumab jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu z kwasem zoledronowym i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym zmniejsza o ok. ■ ryzyko wystąpienia powikłań kostnych w 10-miesięcznym horyzoncie czasowym, oraz wydłuża o ■ czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego powikłania kostnego ■. Wykazano również, że denosumab wpływa korzystniej niż zoledronian na poziom markerów obrotu kostnego ■, których wysoki poziom uznawany jest za czynnik korelujący z ryzykiem wystąpienia powikłań kostnych. Wykazano również, że profil bezpieczeństwa denosumabu i zoledronianu są porównywalne. Jedyne istotne wyższe ryzyko wystąpienia wykazano reakcji ostrej fazy oraz zespołu grypopodobnego po zastosowaniu zoledronianu oraz hipokalcemii po denosumabie w ■ horyzoncie czasowym.

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy efektywności klinicznej jest porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (preparat XGEVA®) w dawce 120 mg podawanego podskórnie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem) stosowanymi w tej populacji chorych.



1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

Populacja:

- pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Interwencja:

- denosumab

Komparator:

- klodronian
- kwas zoledronowy
- pamidronian
- placebo

Wyniki:

- powikłania kostne (SRE)
- powikłania kostne z uwzględnieniem hiperkalcemii (SRE-h)
- złamania patologiczne (ogółem, pozakręgowo, kręgowo)
- ucisk rdzenia kręgowego
- radioterapia kości
- zabieg chirurgiczny kości
- zmiana terapii przeciwnowotworowej

- hiperkalcemia
- ból
- działania niepożądane ogółem
- utrata ze względu na działania niepożądane
- utrata z badania ogółem

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Przerzuty do układu kostnego w chorobach nowotworowych innych narządów

2.1.1. Definicja i patogeneza przerzutów do kości

Terminem „przerzut nowotworowy” *metastasis* określa się wtórne ognisko nowotworu złośliwego, bez łączności z guzem pierwotnym. [3]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Przerzuty kostne zwykle, nie stwarzają bezpośredniego zagrożenia życia chorych. Zarówno przerzuty, jak i związane z nimi powikłania wpływają na niekorzystne rokowanie oraz znacząco obniżają jakość życia. [8] Powodują dokuczliwe bóle oraz znacznie ograniczają sprawność chorych. Niewłaściwe leczenie lub nieleczenie tych przerzutów jest przyczyną cierpień chorych i naraża ich na dodatkowe powikłania, prowadzące do kalectwa lub zagrażające życiu.

[REDACTED]

2.1.3. Epidemiologia przerzutów do kości

Pomimo że w przebiegu guzów litych prawie wszystkich narządów mogą się pojawić przerzuty do kości, niektóre raki (rak piersi, gruczolu krokowego) mają szczególną predylekcję do układu kostnego. Ocenia się, że u 80% pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczolu krokowego oraz u 50% pacjentów z rakiem piersi występują przerzuty do kości. [7]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.4. Powikłania kostne

Rozwijający się w kości nowotwór prowadzi do jej sukcesywnego niszczenia. Chorzy z przerzutami guzów litych do kości są narażeni na rozwój powikłań kostnych, w skład których wchodzi złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny kości i radioterapia kości. U pacjentów obserwuje się również występowanie hiperkalcemii i bólu kostnego. [10, 12–15]

Ucisk rdzenia kręgowego [REDACTED]

Złamania patologiczne [REDACTED] złamania kompresyjne kręgow. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Postępowanie chirurgiczne

Radioterapia [Redacted text block]

Ból

[Redacted text block]

Hiperkalcemia [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wymienione powyżej zdarzenia mogą być analizowane oddzielnie, lub też wystąpienie każdego z nich można oceniać łącznie jako złożony punkt końcowy – powikłanie kostne (ang. *Skeletal-Related Event*, SRE).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SRE znacząco pogarszają jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływają na przeżycie. Wśród mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego roczne przeżycie obserwowane było u [REDACTED] chorych bez przerzutów kostnych, u [REDACTED] pacjentów z przerzutami kostnymi, u których nie wystąpiło SRE oraz u [REDACTED] mężczyzn z przerzutami kostnymi i SRE. Jeszcze głębsze dysproporcje między tymi trzema grupami obserwowane były w przypadku 5-letniego okresu przeżycia. W pierwszej grupie, [REDACTED] [REDACTED] chorych, natomiast w grupie drugiej i trzeciej odpowiednio u [REDACTED] oraz [REDACTED] pacjentów. [11]

Wpływ SRE na przeżycie i jakość życia u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego był także badany w badaniu [REDACTED]. Po [REDACTED] dniach obserwacji przeżycie w grupie pacjentów, którzy nie doświadczyli SRE wynosiło [REDACTED] podczas gdy w grupie chorych którzy doświadczyli co najmniej jednego SRE kształtowało się ono na poziomie [REDACTED] ($p = 0,02$). Mediana czasu przeżycia w pierwszej grupie wynosiła [REDACTED]. Istotnie statystycznie różnice między grupami obserwowano także odnośnie jakości życia mierzonej przy użyciu skali FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) dotyczącej aspektów socjalnych, fizycznych, emocjonalnych i codziennego funkcjonowania oraz skali BPI (Brief Pain Inventory) dotyczącej bólu.

Negatywną korelację występowania SRE z przeżyciem obserwowano także w przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim z osteolitycznymi zmianami w kościach. Wcześniejsze SRE było związane z prawie [REDACTED]-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z brakiem SRE. [23] Z analizy przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii wynika, że leczenie SRE stanowi [REDACTED] szpitalnych kosztów leczenia pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości. [10]

Najbardziej gwałtowny wzrost odsetka pacjentów z metastatycznym rakiem gruczołu krokowego doświadczających SRE obserwowany jest już w pierwszym roku po zdiagnozowaniu przerzutów kostnych. Z

danych opublikowanych w badaniu [REDACTED] wynika, że w pierwszym roku od diagnozy przerzutu, [REDACTED] wystąpiło u [REDACTED] pacjentów. W kolejnych latach przyrost tego odsetka był łagodniejszy. W [REDACTED] wystąpienie SRE obserwowano [REDACTED] chorych. [11]

W obliczu tak negatywnych konsekwencji SRE, skuteczne zapobieganie ich występowaniu staje się bardzo istotną częścią leczenia chorych z guzami litymi z przerzutami do kości.

2.2. Rak gruczołu krokowego – epidemiologia i czynniki ryzyka

Do nowotworów złośliwych gruczołu krokowego zaliczamy:

- rak gruczołowy (występuje najczęściej),
- rak przejściowokomórkowy (TCC) towarzyszący TCC pęcherza moczowego,
- rak drobnokomórkowy,
- rak z komórek neuroendokrynych,
- mięsaki
- chłoniaki.

Rak gruczołu krokowego jest uznawany za jeden z najpoważniejszych problemów medycznych dotyczących populacji mężczyzn, w której jest on najczęściej występującym nowotworem litym oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z chorobą nowotworową. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Brak jest badań epidemiologicznych pozwalających określić zapadalność na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości w populacji polskiej, natomiast odnalezione publikacje odnoszące się do innych krajów cechują się znacznym rozrzutem wyników [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie wszystkie czynniki ryzyka wpływające na rozwój raka gruczołu krokowego zostały poznane. Jednak zwiększone ryzyko zachorowania związane jest na pewno z:

- wiekiem (raka gruczołu krokowego rozpoznaje się zazwyczaj po 60 roku życia),
- predyspozycją genetyczną (ryzyko zachorowania mężczyzny, którego krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na ten nowotwór jest kilkakrotnie większe niż pozostałych).

[REDACTED]

2.2.1. Rozpoznanie

Badania diagnostyczne obejmują:

- badanie per rectum,
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- ultrasonografia przezodbytnicza.

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego określa się na podstawie biopsji metodą gruboigłową rdzeniową. Wskazaniami do jej wykonania są nieprawidłowości w wymienionych powyżej badaniach diagnostycznych. [24, 28]

2.2.2. Ocena stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania określa się na podstawie klasyfikacji TNM, która uwzględnia ocenę:

- stopnia zaawansowania guza pierwotnego (T0 – brak dowodów na istnienie guza pierwotnego, T4 – guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne),
- obecności przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych (N0 – nie stwierdza się przerzutów w okolicach węzłów chłonnych, N1 – obecne przerzuty),
- ocenę obecności i umiejscowienia przerzutów odległych (M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych, M1 – obecne przerzuty odległe).

W celu stwierdzenia stopnia zaawansowania guza pierwotnego wykorzystuje się badanie *per rectum*, ultrasonografię przezodbytniczą, biopsję oraz u niektórych chorych obrazowanie metodą tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego zwykle z użyciem cewki doodbytniczej. Najdokładniejszym sposobem oceny regionalnych węzłów chłonnych jest ich wycięcie i badanie histopatologiczne. Do metod wykrywania przerzutów kostnych zaliczany jest pomiar aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy (występuje u 70% chorych z przerzutami do kości) oraz scyntygrafia kości (nieprawdziwie ujemny wynik scyntygrafii uzyskuje się tylko u 8% chorych z przerzutami do kości). [28]

2.2.3. Leczenie

Wybór sposobu leczenia jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby oraz od wieku chorego. W przypadku chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy [REDACTED] ma zastosowanie leczenie radykalne obejmujące leczenie chirurgiczne lub radioterapię (teleterapię lub brachyterapię).

W przypadku obecności choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) stosuje się leczenie hormonalne. Warunkiem zastosowania tej metody leczenia jest androgenozależność raka. Leczenie hormonalne jest metodą postępowania zachowawczego. Przyczynia się ono do spowolnienia postępu choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia pacjenta. W toku leczenia hormonalnego dochodzi do uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak oporny na kastrację). Terapia raka opornego na kastrację obejmuje chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. [28]

W niektórych sytuacjach (bezobjawowy rak gruczołu krokowego dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany u chorych u których przeżycie naturalne wynosi [REDACTED], chorzy którzy nie akceptują działań niepożądanych leczenia, chorzy bez objawów, którzy chcą świadomie opóźnić leczenie hormonalne w celu uniknięcia powikłań) możliwe jest nie podejmowanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji choroby. [28]

3. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.1. Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (ATC: M05 BX 04)

Mechanizm działania: denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwiającym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało skierowane jest przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B) wiążąc się z tą cząsteczką z dużym powinowactwem i swoistością. Zapobiega to aktywacji RANK (receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B) na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

Wskazania do stosowania: zapobieganie SRE (złamaniom patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

Dawkowanie i sposób podawania: zalecana dawka to 120 mg. Lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Konieczna jest suplementacja wapnia (500 mg) i witaminy D (400 IU), chyba że doszło do wystąpienia hiperkalcemii. [29, 30]

Działania niepożądane:

- **obserwowane bardzo często:** biegunka, duszność
- **obserwowane często:** hipokalcemia, hipofosfatemia, nadmierna potliwość, ekstrakcja zęba, osteonekroza szczęki/żuchwy [30]

Rejestracja: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu XGEVA® zostało wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 18 listopada 2010 roku, natomiast przez Komisję Europejską w dniu 11 lipca 2011 [29, 30].



3.2. Kwas zoledronowy

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08)

Mechanizm działania: polega na inhibicji resorpcji kości przez osteoklasty. Kwas zoledronowy ma duże powinowactwo do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności

osteoklastów pozostaje niewyjaśniony. Kwas zoledronowy hamuje resorpcję nie zaburzając przy tym mechanizmu tworzenia i mineralizacji kości. [31]

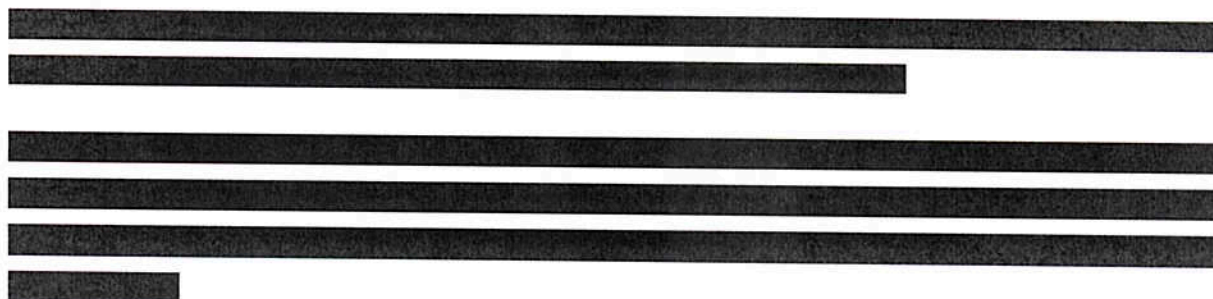
Wskazania do stosowania: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia) występującym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości, leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową. [31]

Działania niepożądane:

- **obserwowane bardzo często:** hipofosfatemia
- **obserwowane często:** bóle głowy, niedokrwistość, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenia czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi
- **obserwowane niezbyt często:** trombocytopenia, leukopenia, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, drżenie, niepokój, zaburzenia snu, niewyraźne widzenie, biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, duszność, kaszel, świąd, wysypka, wzmożona potliwość, kurcze mięśni, nadciśnienie, niedociśnienie, ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, reakcje nadwrażliwości, osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie) bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, hipomagnezemia, hipokaliemia, osteonekroza szczęki/żuchwy. [31]

Dawkowanie:

- **zapobieganie powikłaniom kostnym:** 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji
- **hiperkalcemia:** 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji; należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku.



3.3. Klodronian

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08).

Mechanizm działania: zmniejsza resorpcję kości przez wpływ na osteoklasty. Mechanizm działania hamującego resorpcję kości u człowieka nie został całkowicie poznany. Nie wpływa na proces mineralizacji. Zwiększa wytrzymałość tkanki kostnej, zmniejsza stężenia wapnia we krwi (w przypadku hiperkalcemii).

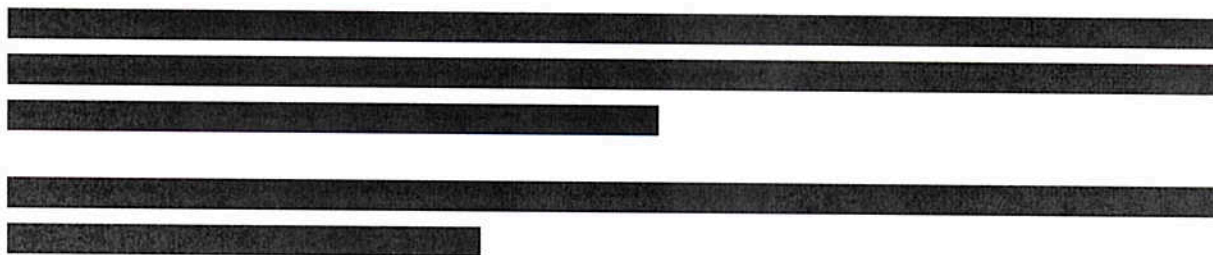
Wskazania do stosowania: hiperkalcemia w chorobach nowotworowych; osteoliza spowodowana chorobą nowotworową; zmniejszenie częstotliwości występowania przerzutów do kości w pierwotnym raku piersi.

Działania niepożądane:

- **obserwowane często:** bezobjawowa hipokalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwykle w zakresie wartości prawidłowych), biegunka, nudności wymioty.
- **obserwowane rzadko:** objawowa hipokalcemia, zwiększone stężenie hormonu przytarczyc we krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz (dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby), skórne reakcje nadwrażliwości.
- **ponadto obserwowano:** zaburzenie parametrów oddechowych u pacjentów z astmą aspirynową, reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i białkomocz, ciężkie uszkodzenie nerek (szczególnie po bardzo szybkich infuzjach dożylnych dużych dawek kłodronianu), pojedyncze przypadki niewydolności nerek (w rzadkich przypadkach zgonu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej dikofenaku), silne bóle kości, stawów i (lub) mięśni oraz pojedyncze przypadki martwicy kości żuchwy, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoledronian i pamidronian.

Dawkowanie:

- **Hiperkalcemia:** *i.v.* 300 mg rozcieńczone w 500 ml 0,9% roztworu NaCl. Po uzyskaniu normokalcemii leczenie kontynuuje się *p.o.* w dawce do 1,6 g/d. Jeśli rozpoczyna się leczenie postacią *p.o.*, dawka początkowa wynosi 2,4–3,2 g/d.
- **Osteoliza bez hiperkalcemii:** *p.o.* 1,6 g 1 x/d lub w 2 dawkach podzielonych (maks. 3,2 g/d).
- **Zmniejszanie częstości przerzutów do kości w pierwotnym raku piersi:** *p.o.* zwykle 1,6 g 1 raz dziennie lub w 2 dawkach podzielonych (maks. 3,2 g/dzień). [33, 34]



3.4. Pamidronian

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08).

Mechanizm działania: polega na hamowaniu resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* lek wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształów. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się leku z mineralnymi składnikami tkanki kostnej. Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i ich

przekształcanie w dojrzałe formy. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* preparatu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniary.

Wskazania do stosowania: leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów (przerzuty nowotworowe do kości z przewagą procesów litycznych), szpiczak mnogi, **hiperkalcemia** w przebiegu chorób nowotworowych, choroba Pageta kości.

Działania niepożądane:

- **obserwowane bardzo często:** hipokalcemia, hipofosfatemia, gorączka, objawy grypopodobne,
- **obserwowane często:** objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi odczyn w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył), przemijające bóle kostne, stawowe, mięśniowe, uogólnione, nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, zaparcie, ból brzucha zapalenie błony śluzowej żołądka, ból głowy, bezsenność, senność, niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia, hipokaliemia, hipomagnezemia, zapalenie spojówek, wysypka.

Dawkowanie:

Nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia. Szybkość wlewu nie powinna być większa niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie pamidronianu w płynie infuzyjnym nie większe niż 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 4 godziny.

- **leczenie przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz szpiczaka mnogiego:** 90 mg w pojedynczym wlewie podawanym co 4 tygodnie.
- **hiperkalcemia towarzysząca chorobie nowotworowej:** dawka całkowita powinna być uzależniona od wyjściowego stężenia wapnia. Jeśli stężenie wapnia jest mniejsze niż 3 mmol/l, dawka wynosi 15-30 mg, stężenie 3-3,5 mmol/l - 30-60 mg, stężenie 3,5-4 mmol/l - 60-90 mg. W hiperkalcemii >4 mmol/l stosuje się 90 mg; pacjenci powinni zostać nawodnieni roztworem soli fizjologicznej przed rozpoczęciem lub w czasie stosowania preparatu. [33, 34]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

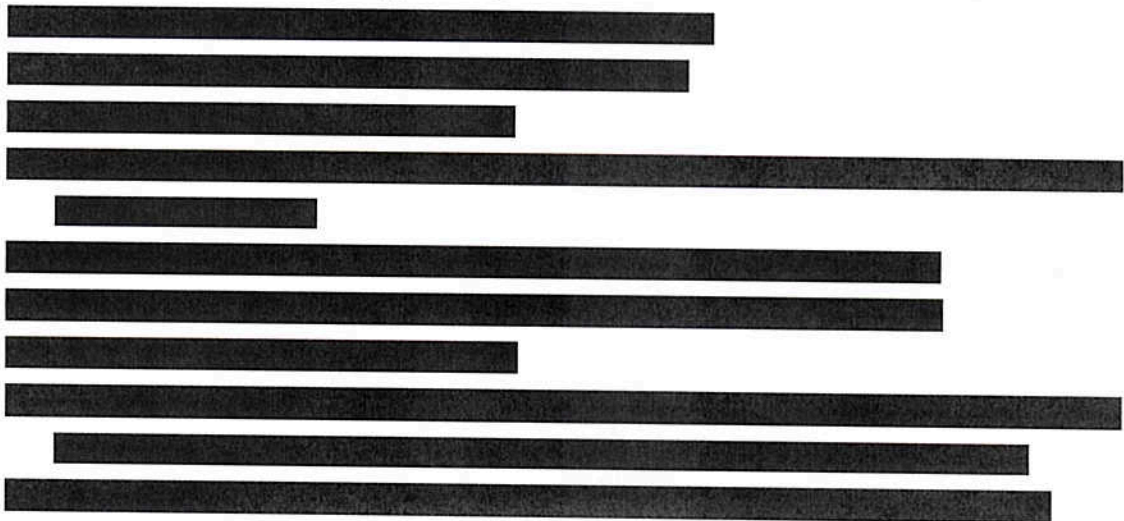
[REDACTED]

[REDACTED]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

W ramach analizy problemu decyzyjnego nie odnaleziono wiarygodnych opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Analiza efektywności denosumabu została w związku z tym przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:



4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- zaawansowana postać raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Oceniana interwencja

- denosumab w dawce 120 mg podawany podskórnie (XGEVA®)

Komparatory

- kwas zoledronowy
- pamidronian

- klodronian
- placebo

[REDACTED]

Punkty końcowe

- powikłania kostne (SRE),
- powikłania kostne z uwzględnieniem hiperkalcemii (SRE-h),
- złamania patologiczne (ogółem, pozakręgowo, kręgowo),
- ucisk rdzenia kręgowego,
- radioterapia kości,
- zabieg chirurgiczny kości,
- zmiana terapii przeciwnowotworowej,
- hiperkalcemia,
- ból,
- markery obrotu kostnego takie jak moczowy N – telopeptyd (uNTx) oraz specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna (BSAP) w odniesieniu do DEN,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- utrata z badania ogółem,
- utrata z badania ze względu na działania niepożądane,
- działania niepożądane określonego rodzaju,
- zgon.

Metodyka badań klinicznych

- [REDACTED]

Pozostałe kryteria włączenia

[REDACTED]

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dobór kryteriów wykluczenia miał na celu wyeliminowanie badań o bardzo niskiej wiarygodności – czy to ze względu na niepewność oszacowania wyników (badania trwające krótko i obejmujące niewielkie grupy pacjentów) czy też ocenę wyłącznie surogatów (markery biochemiczne, które nie pozwalają na rzeczywistą ocenę stanu klinicznego pacjenta).

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań (Tabela 3). [REDACTED]

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziły dwie osoby [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez trzeciego analityka [REDACTED]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono [REDACTED].

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, [Redacted text]

[Redacted text block]

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

[REDACTED]

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

[REDACTED]

4.5. Analiza statystyczna wyników

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

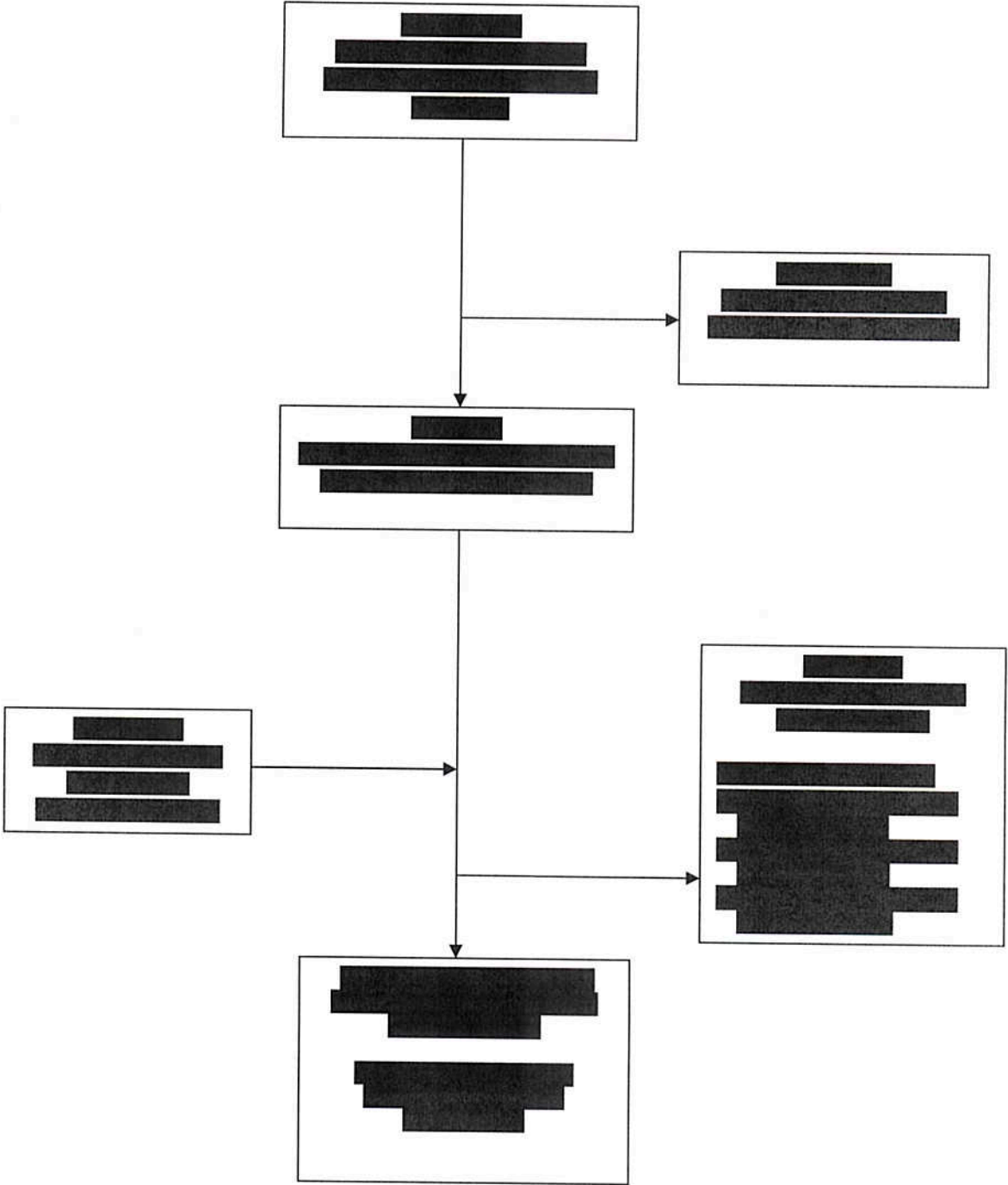
[REDACTED]

5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

[REDACTED]

[REDACTED]



5.2. Charakterystyka badań klinicznych dla klodronianu

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania znaleziono █ badania RCT spełniające kryteria włączenia do analizy. We wszystkich porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia KLO z PLC u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości:

█

█

█

█

█
█
█
█
█
█
█

█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█

█
█
█
█
█
█
█

█
█

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.3. Charakterystyka badań klinicznych dla pamidronianu

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania znaleziono jedną publikację w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia PAM i PLC u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	PLC	196	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.4. Charakterystyka badań klinicznych dla zoledronianu

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania znaleziono jedno badanie RCT spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ZOL i PLC u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.5. Charakterystyka badań klinicznych dla denosumabu

W wyniku wyszukiwania zgodnego z uprzednio opisaną strategią znaleziono jedno badanie RCT spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia DEN z BP u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości:

- Fizazi 2011. [45]

Opisywane badanie to wieloośrodkowa, potrójnie zaślepiona próba kliniczna o bardzo wysokiej jakości metodycznej (5/5 punktów w skali Jadad), zaprojektowana w celu wykazania przewagi (*superiority*) po

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ BISFOSFONIANÓW

W celu szczegółowej oceny skuteczności stosowania klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu w zapobieganiu powstawania powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, przeprowadzono porównanie tych interwencji z placebo.

6.1. Wyniki analizy klinicznej dotyczącej skuteczności klodronianu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Postać dożylna KLO

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

6.3. Wyniki analizy klinicznej dotyczącej skuteczności kwasu zoledronowego
































































[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



6.4. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej bisfosfonianów

Wyniki analizy klinicznej klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu wykazały, że klodronian i pamidronian są interwencjami o nieudowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wykazano jedynie, że w horyzoncie czasowym obejmującym [REDACTED], klodronian w postaci doustnej zwiększa odsetek pacjentów [REDACTED]. W odniesieniu do kwasu zoledronowego wykazano natomiast, że w porównaniu z PLC istotnie statystycznie obniża ryzyko wystąpienia SRE i złamań patologicznych oraz istotnie statystycznie wydłużała czas do wystąpienia pierwszego SRE.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DENOSUMABU






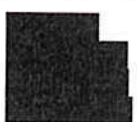



















Odnaleziono jedno badanie RCT, w którym porównywano DEN z ZOL [REDACTED]. Wykazano, że w porównaniu z ZOL DEN istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia powikłań kostnych, zdefiniowanych jako wystąpienie złamań patologicznych, ucisku rdzenia kręgowego, radioterapii kości lub zabiegu chirurgicznego kości [REDACTED]

DEN w porównaniu z ZOL istotnie statystycznie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego [REDACTED]

W grupie DEN mediana tego czasu wynosiła ponad [REDACTED]

Oprócz punktów końcowych dotyczących skuteczności obejmujących powikłania kostne, w badaniu przedstawiono także wyniki dotyczące poziomu markerów obrotu kostnego, których wysoki poziom uznawany jest za czynnik korelujący z częstością występowania powikłań. [REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że DEN rzadziej niż ZOL wywoływał reakcje ostrej fazy [REDACTED] jednak częściej był powodem wystąpienia hipokalcemii [REDACTED]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych pochodzenia infekcyjnego, osteonekrozy szczęki/żuchwy, zaburzeń czynności nerek czy utraty ze względu na działania niepożądane (Tabela 12).



8. WYNIKI POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

W celu dokonania poszerzonej analizy bezpieczeństwa na temat stosowania bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym związanym z przerzutami do kości raka gruczołu krokowego przeszukano strony internetowe amerykańskiej (FDA – Food and Drug Administration) oraz europejskiej agencji leków (EMA – European Medicines Agency).

Odnaleziono dokument z dnia 24 września 2009 roku, przygotowany przez Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), którego celem było zwrócenia uwagi na rzadkie, ale poważne działanie niepożądane związane ze stosowaniem bisfosfonianów – osteonekrozę szczęki i/lub żuchwy (ONJ). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono również dokument opublikowany na zlecenie Wielkiej Brytanii i Komisji Europejskiej, opublikowany 14 kwietnia 2011, poruszający kwestię powiązania terapii bisfosfonianami z nietypowymi złamaniami kości udowej (*atypical stress fractures*). [48] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono również raport na temat denosumabu [REDACTED], na zlecenie Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Wykazano w nim, że denosumab prowadzi do nieznacznego obniżenia poziomu wapnia we krwi i zalecono monitorowanie jego poziomu u pacjentów szczególnie predysponowanych do hipokalcemii (np. z zaburzoną czynnością nerek). Stwierdzono, że lek ten nie jest immunogeny ani nie wywołuje nadwrażliwości, a działania niepożądane występują z podobną częstością w grupie poddanej jego badaniu, jak w grupie placebo. Ze względu na podobne efekty działania jak w przypadku bisfosfonianów, denosumab badano również pod kątem powiązania z występowaniem ONJ. Na podstawie dostępnych badań nie udało się potwierdzić ani nie zaprzeczyć istnieniu takiej zależności [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] opublikował przegląd systematyczny dotyczący związku pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem osteonekrozy szczęki/żuchwy [REDACTED]

[REDACTED]

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W toku opracowywania analizy odnaleziono [] opracowania wtórne dotyczące problemu zdrowotnego, będącego przedmiotem niniejszej analizy:

[]
[]
[]

Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych. Szczegółowe wyniki zamieszczono []

[]
[]
[]

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

[]
[]
[]

[]
[]
[]
[]
[]
[]

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy bisfosfonianami (KLO i etidronatem) a placebo odnośnie leczenia bólu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego []

[]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach opracowywania przeglądu systematycznego przeszukano następujące bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, CancerLit, The Cochrane Controlled Trials Register, Proceedings of American Society of Clinical Oncology oraz referencje dostępnych badań. Do przeglądu zostały włączone randomizowane badania kliniczne, w większości podwójnie zaślepienie, trwające [REDACTED], porównujące KLO, ZOL, PAM, ETI z placebo, innym bisfosfonianem lub grupą kontrolną, która otrzymywała jedynie terapię choroby podstawowej (nowotworu [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza wyników poszczególnych badań wskazuje, że istotna statystycznie przewaga BP nad PLC jest rezultatem przewagi ZOL nad PLC – w przypadku pozostałych dwóch bisfosfonianów nie wykazano istotnej statystycznie przewagi nad placebo. Są to wyniki w pełni zgodne z rezultatami przedstawionymi w rozdziale 6. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy bisfosfonianami (traktowanymi łącznie) a placebo odnośnie złamań patologicznych ogółem, złamań kręgowych lub pozakręgowych, ucisku rdzenia kręgowego, radioterapii kości, zabiegu chirurgicznego kości. [REDACTED]

[REDACTED]

10. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Denosumab jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym w porównaniu z kwasem zoledronowym (jedynym bisfosfonianem o udowodnionej skuteczności) oraz terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeglądu systematycznego literatury odnaleziono ■ randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu oraz wybranych komparatorów w zapobieganiu powikłaniom kostnym zdefiniowanym jako wystąpienie złamań patologicznych, ucisku rdzenia kręgowego, radioterapii kości, lub zabiegu chirurgicznego kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Tylko jeden z wybranych komparatorów – kwas zoledronowy jest preparatem o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanej populacji chorych, natomiast w przypadku pozostałych ich skuteczności nie udowodniono. ■

10.1. Bisfosfoniany

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że spośród potencjalnych komparatorów dla denosumabu, jedynie kwas zoledronowy jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z RGK. Analiza kliniczna bisfosfonianów miała potwierdzić, bądź zmodyfikować te wstępne wyniki i ustalić ostateczną listę komparatorów dla DEN, obejmującą wyłącznie preparaty o udowodnionej skuteczności.

Wykazano, że w porównaniu z placebo jedynie kwas zoledronowy w istotny statystycznie sposób obniża ryzyko wystąpienia powikłań kostnych. Skuteczność pozostałych dwóch preparatów nie różni się istotnie od skuteczności placebo. ■

10.2. Denosumab

W ocenie klinicznej denosumabu uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni kwasem zoledronowym. W badaniu wzięło udział [REDACTED] leczonych przez około [REDACTED]

W porównaniu z kwasem zoledronowym denosumab istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań kostnych [REDACTED]

[REDACTED] Stwierdzono również, że denosumab skuteczniej niż kwas zoledronowy zapobiegał wystąpieniu powikłań wielokrotnych, oraz skuteczniej obniżał poziom markerów obrotu kostnego, których poziom koreluje z częstością występowania powikłań kostnych.

[REDACTED]

Denosumab jest interwencją o udowodnionej wyższej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym w porównaniu z kwasem zoledronowym (jedynym bisfosfonianem o udowodnionej skuteczności) oraz terapią o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. DYSKUSJA

Celem niniejszej Analizy Klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (XGEVA®) z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Zgodnie z kryteriami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) określono, że podstawowymi komparatorami dla denosumabu powinny zostać leki z grupy bisfosfonianów – pamidronian, klodronian i kwas zoledronowy – kwas zoledronowy, jako interwencja o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanym problemie zdrowotnym. Klodronian i pamidronian jako preparaty, pomimo braku dowodów na skuteczność działania, zostały wybrane ze względu ich powszechne stosowanie i status refundacyjny w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty w Polsce.

Przeprowadzony na etapie analizy problemu decyzyjnego przegląd baz informacji medycznej pod kątem istniejących opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych, raportów HTA) wskazał, że nie są dostępne opracowania wtórne, na których można by oprzeć wnioskowanie w ramach analizowanego problemu zdrowotnego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna bisfosfonianów wykazała, że jedynym lekiem z tej grupy, który ma udowodnioną skuteczność w zapobieganiu powstawaniu powikłań kostnych u chorych z rakiem gruczołu krokowego jest kwas zoledronowy. Pozostałe preparaty (klodronian, pamidronian) charakteryzują się skutecznością nie różniącą się istotnie od placebo. Wykazano jedynie, że w krótkim horyzoncie czasu [REDACTED] klodronian podawany doustnie prowadzi do zmniejszenia odsetka pacjentów którzy [REDACTED] [REDACTED]. Wyników tych nie potwierdziły rezultaty badania z klodronianem podawanym dożylnie. Krótki horyzont czasu i niejednoznaczne wyniki dotyczące punktu końcowego nie stanowiącego głównego celu niniejszej analizy, nie pozwalają na uznanie klodronianu za odpowiedni komparator dla denosumabu w rozpatrywanym problemie zdrowotnym.

Stwierdzono, że w porównaniu z kwasem zoledronowym denosumab istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia powikłań kostnych ogółem oraz wydłużał czas do wystąpienia powikłania kostnego (w tym zdarzeń wielokrotnych). [REDACTED]

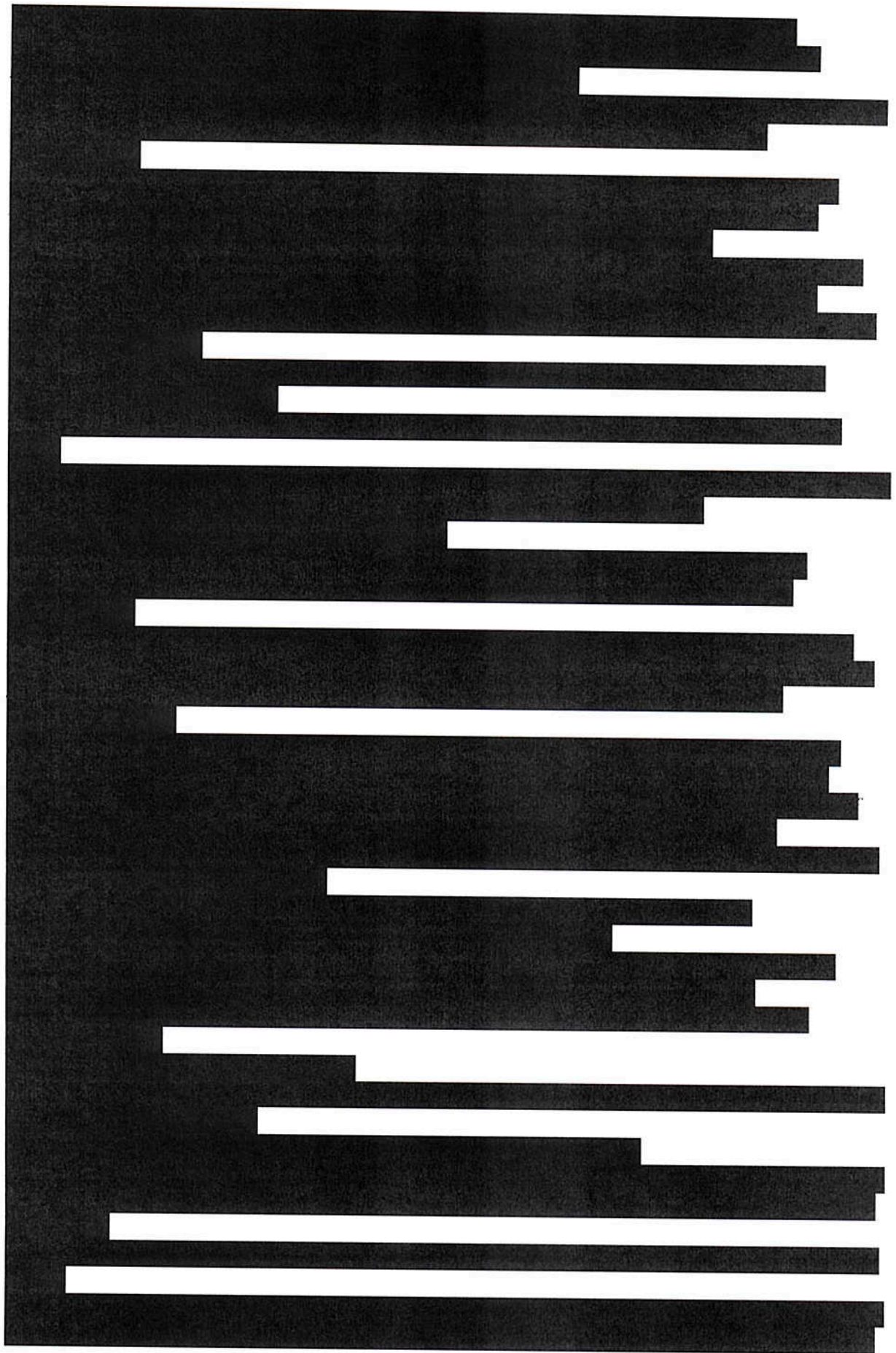
wykazano również różnic odnośnie przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby, należy jednak zaznaczyć, że próba kliniczna nie została zaprojektowana w tym celu. W badaniu oprócz istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak powikłania kostne i złamania patologiczne, oceniano również zastępcze punkty końcowe – poziom markerów biochemicznych obrotu kostnego (N-telopeptyd i specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna). [REDACTED]

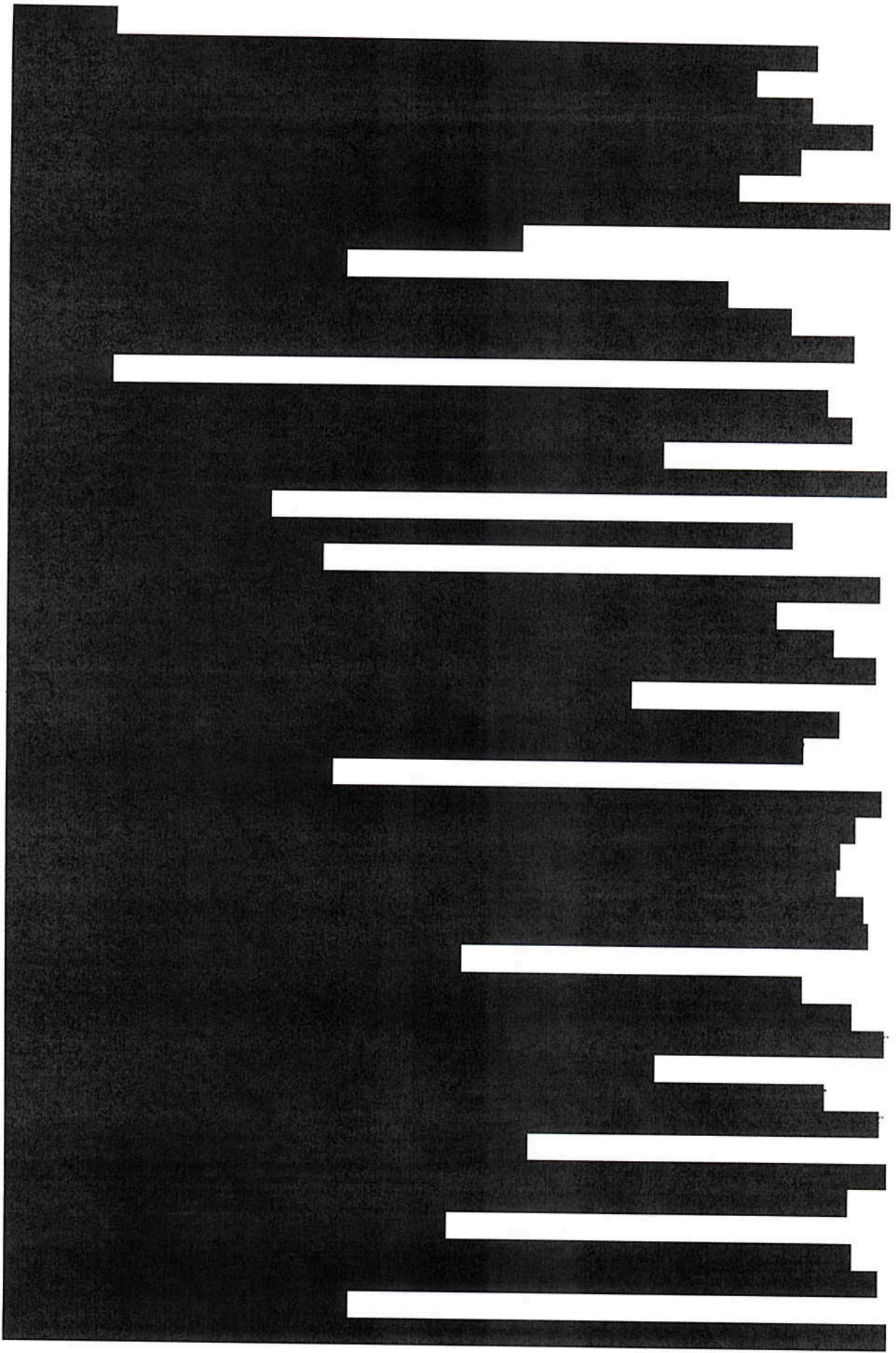
[REDACTED] Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem a kwasem zoledronowym odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem oraz ciężkich), nie stwierdzono również istotnych różnic w stosunku do odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek działań niepożądanych. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że w grupie leczonej kwasem zoledronowym częściej występowały reakcje ostrej fazy, w grupie stosującej denosumab natomiast częstsze były epizody hipokalcemii. Analiza częstości występowania pozostałych działań niepożądanych w tym osteonekrozy szczęki/żuchwy, nie wykazała istotnych różnic pomiędzy denosumabem a kwasem zoledronowym.

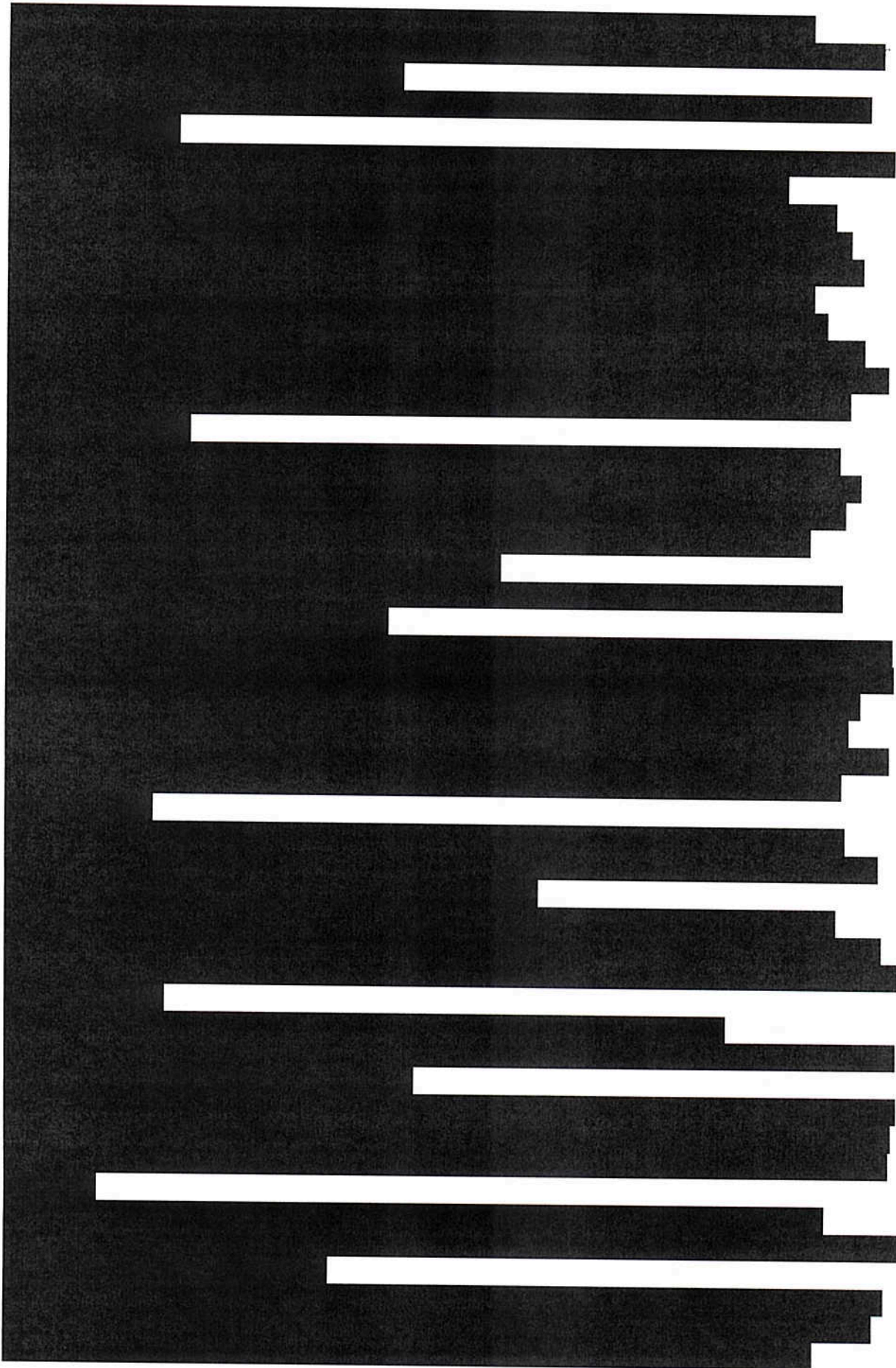
Analiza bezpieczeństwa interwencji ocenianych w ramach analizy klinicznej, została poszerzona o wyniki uzyskane w badaniach innych niż randomizowane próby kliniczne. [REDACTED]

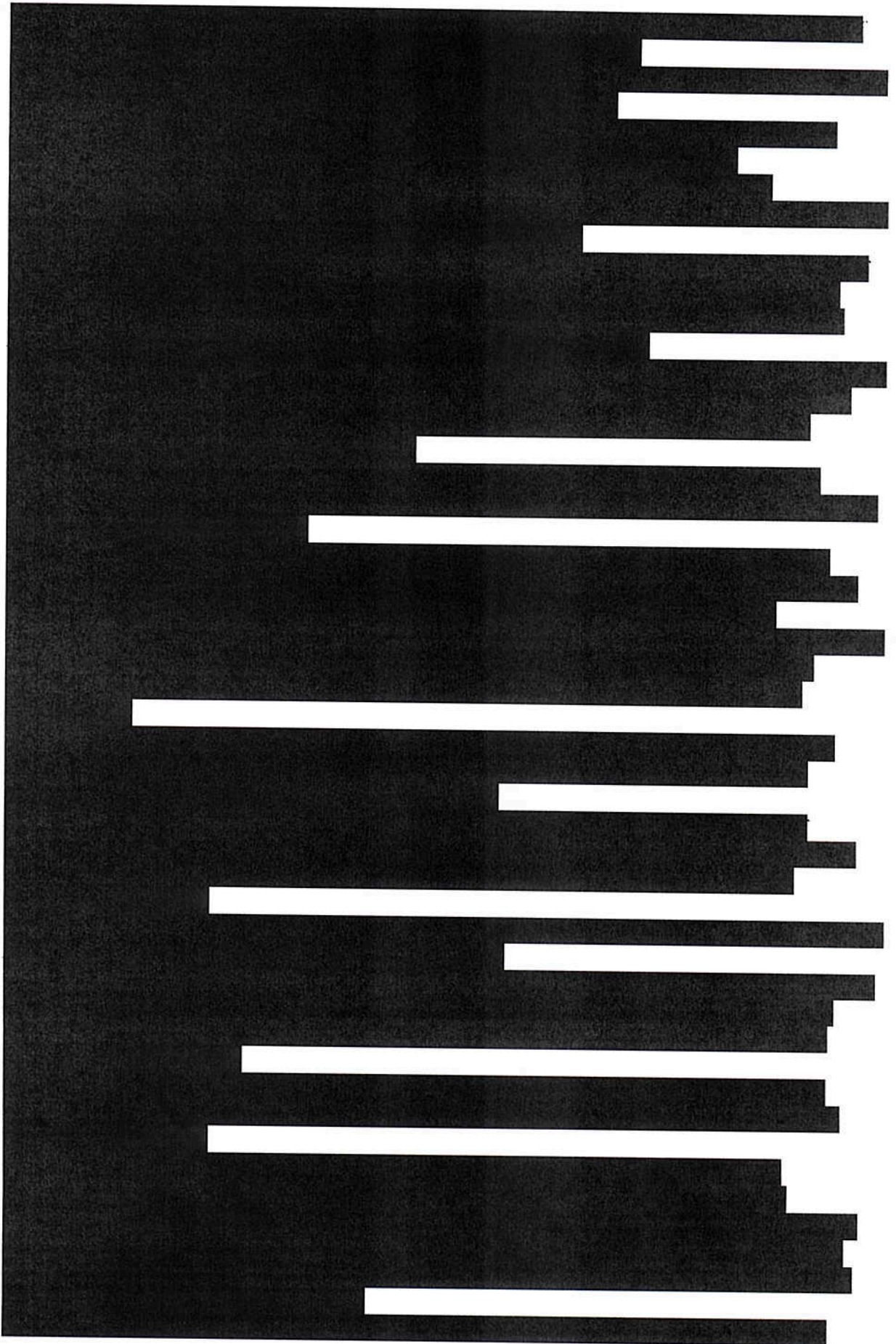
[REDACTED]

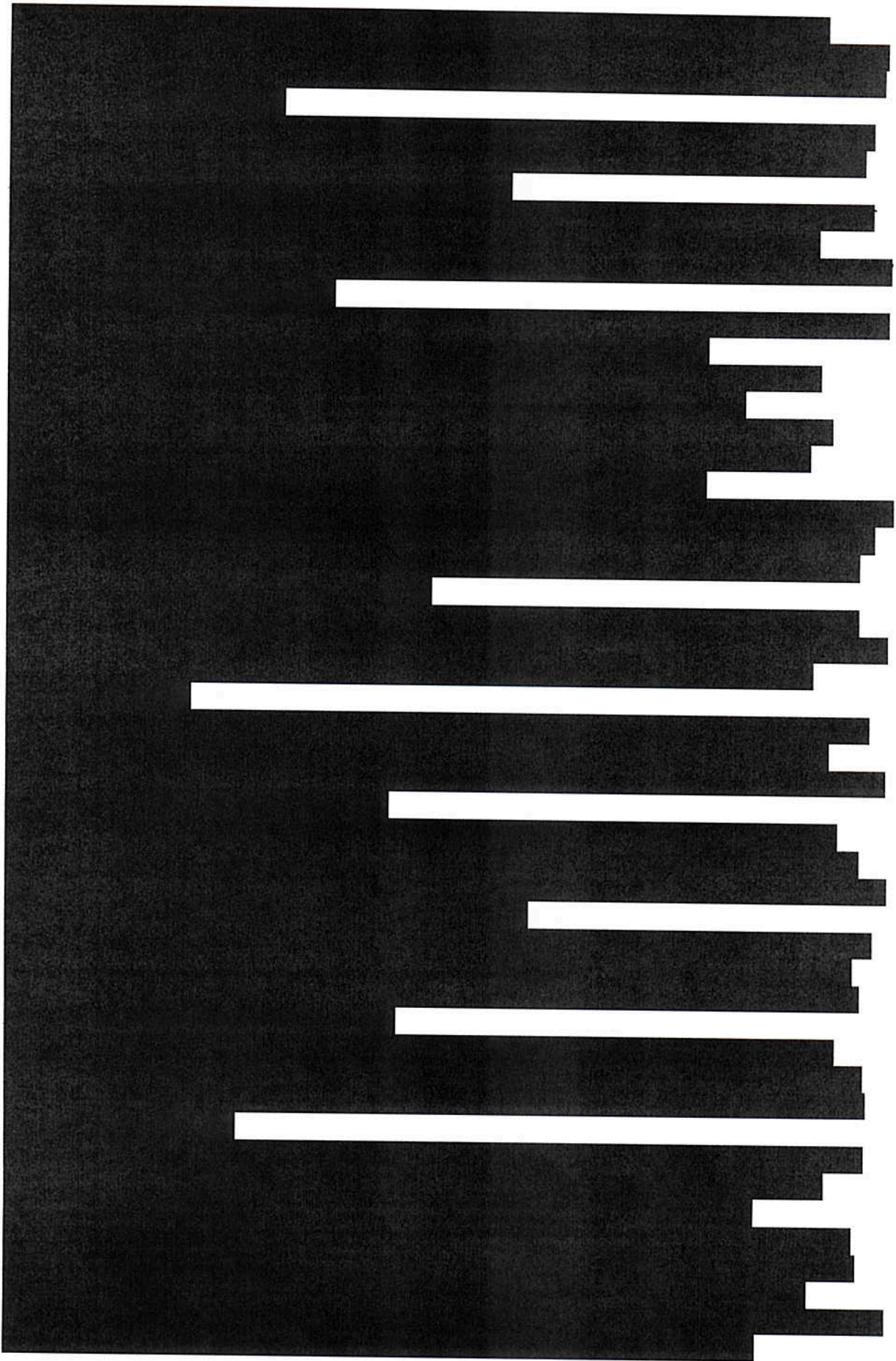
Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, denosumab jest opcją terapeutyczną o wyższej skuteczności oraz porównywalnym profilu bezpieczeństwa jak kwas zoledronowy.

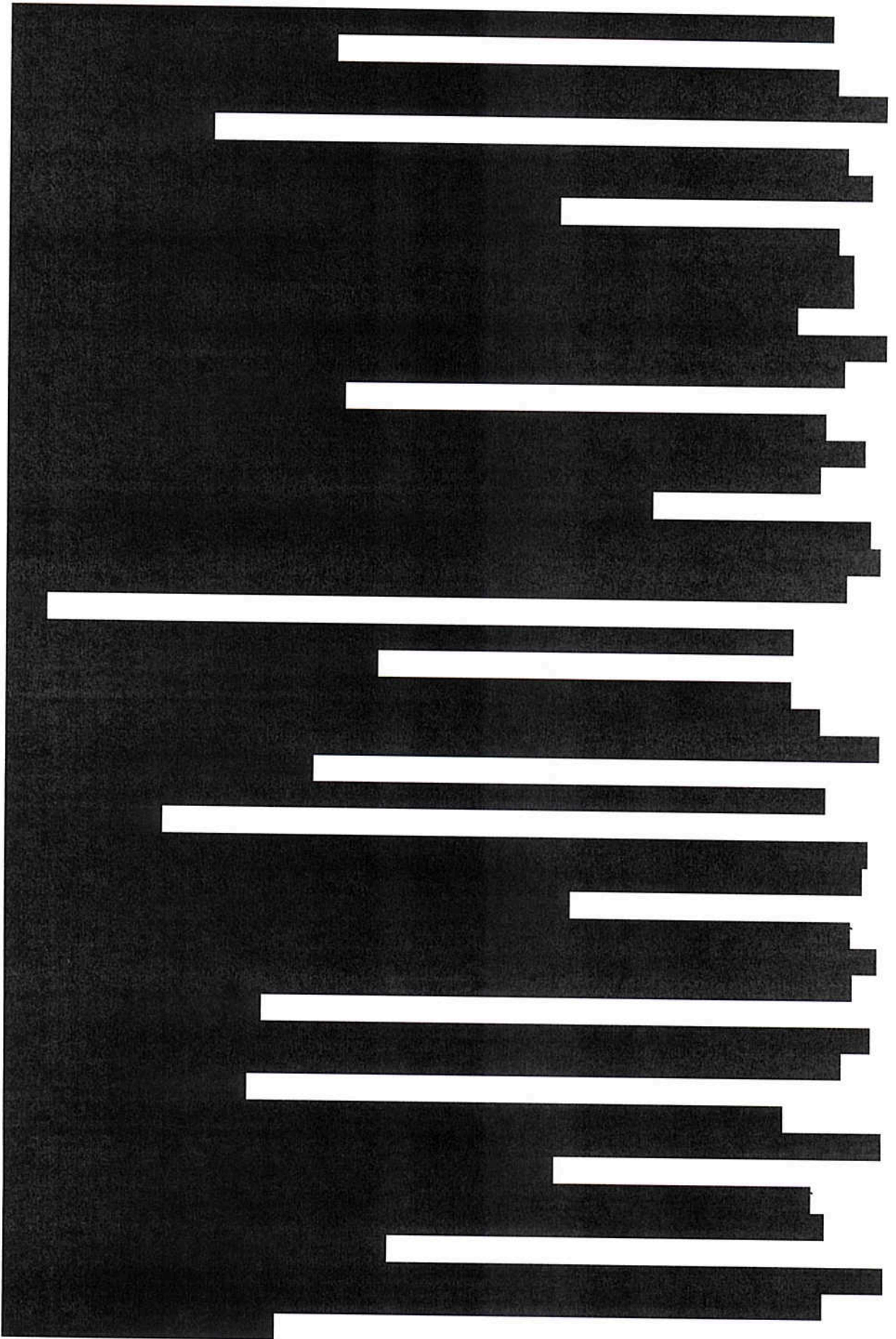




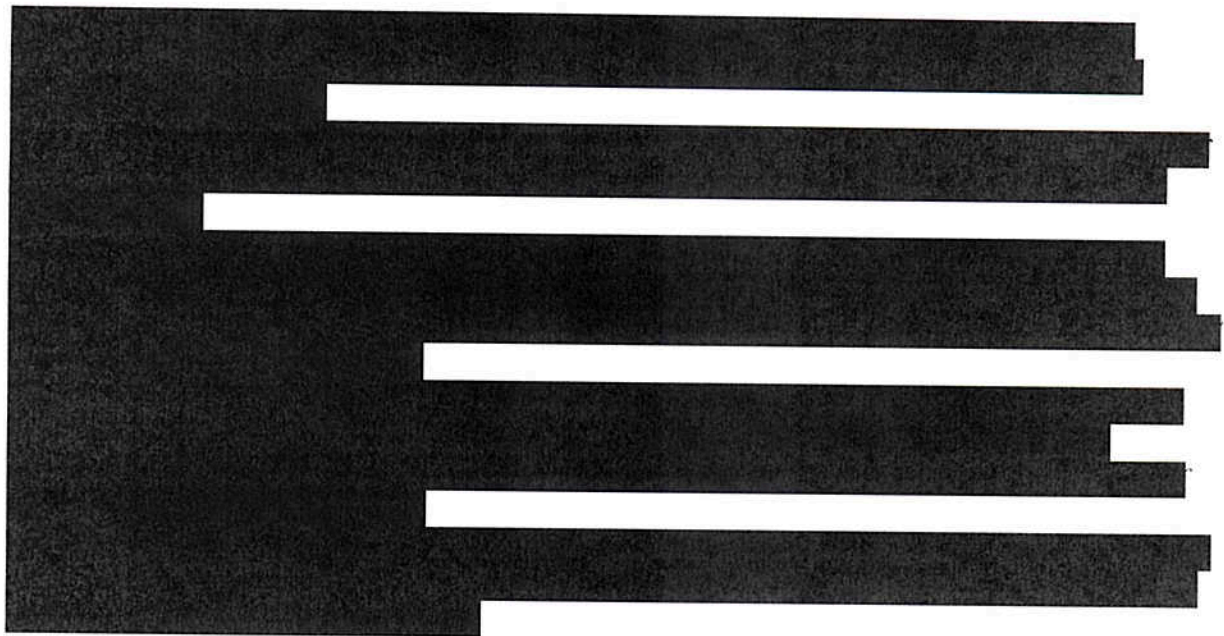






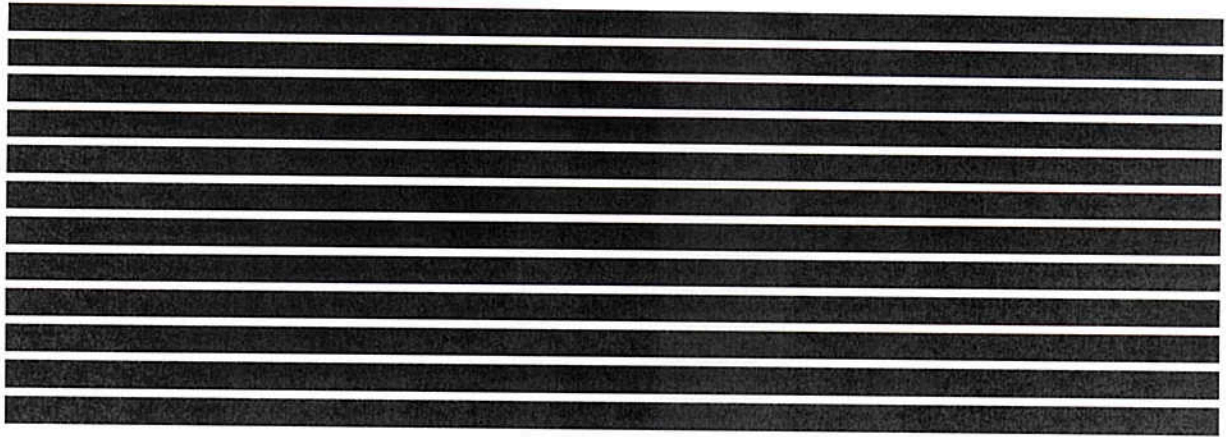


[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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








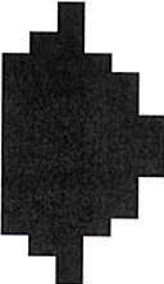
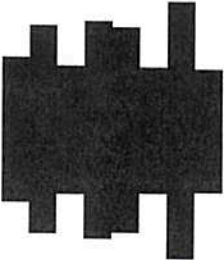




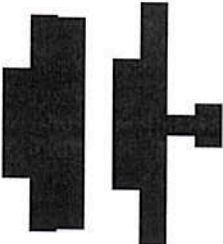
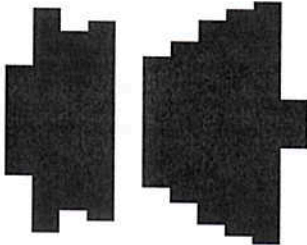

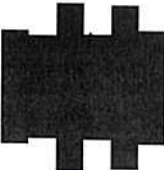
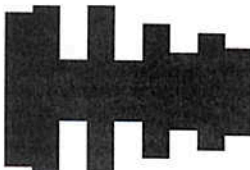






¹ Podane dla liczby pacjentów analizowanych (KLO=104, PLC=105).

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

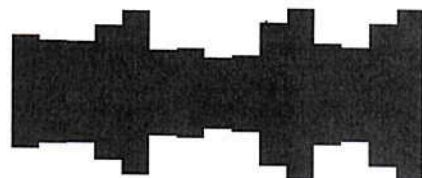
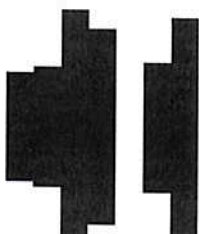
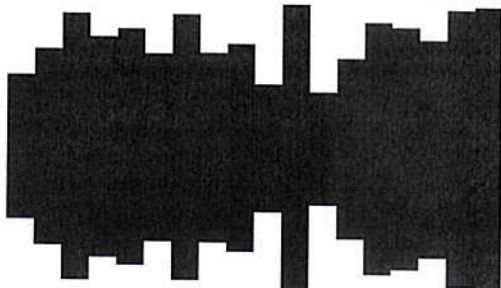
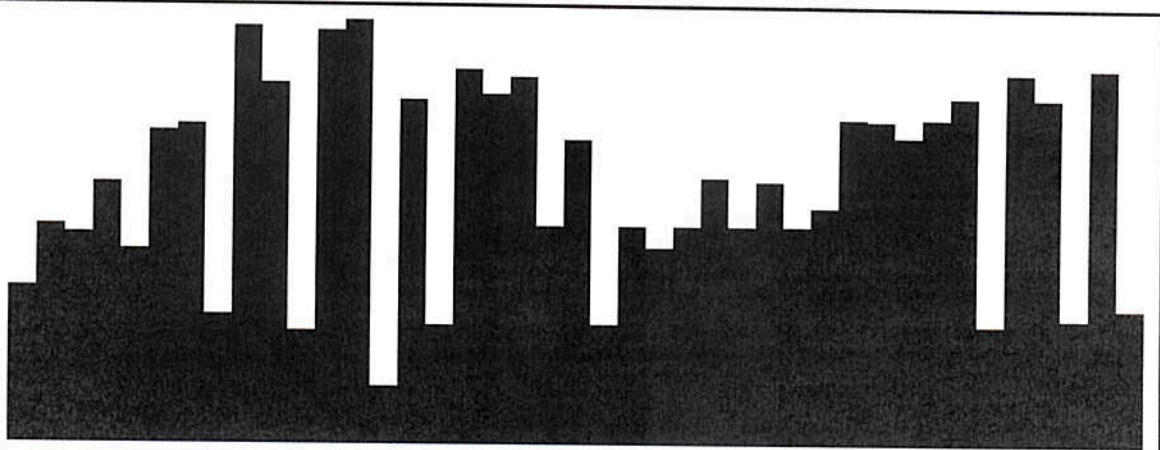
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	



















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

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













		
		
		
		
		
		
		
		



































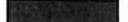





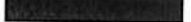










































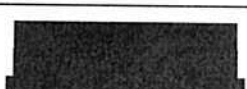
					
					














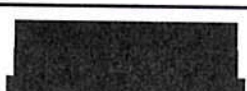





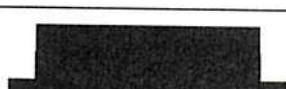

















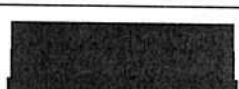


























					
					
					
					
					


























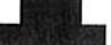

























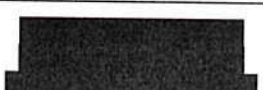











					
					
					
					
					
					
					













					
					
					
















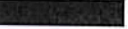
















					
					
					

































					
					
					
					
					
					
					













					
					















					
					
					
					
					


























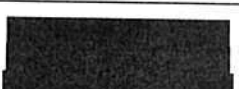






					
					
					
					
					












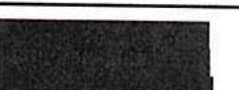





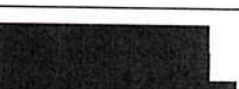




















					
					



























					
					
					
					
					















					
					
					
					












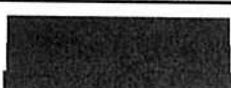











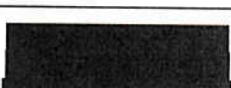





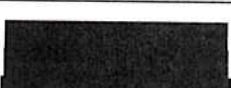






[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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