

**ZOLEDRONIC ACID ACTAVIS
(KWAS ZOLEDRONOWY)
W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM
KOSTNYM U DOROSŁYCH CHORYCH
Z ZAAWANSOWANYM PROCESEM
NOWOTWOROWYM OBEJMUJĄCYM
PRZERZUTY OSTEOLITYCZNE**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Wykonawca:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Warszawa, 29 listopada 2013 r.

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Konflikt interesów:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis treści

Indeks skrótów	12
Streszczenie	15
1. Cel analizy	20
2. Metodyka	20
3. Problem zdrowotny – powikłania kostne u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym	22
3.1. Populacja docelowa.....	22
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	23
3.2.1. Proces nowotworowy z zajęciem kości.....	23
3.2.2. Powikłania kostne	25
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Etiologia i patomechanizm.....	28
3.5. Objawy	30
3.6. Rozpoznanie	32
3.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne	34
3.8. Zapobieganie powikłaniom kostnym.....	36
3.8.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia.....	38
3.8.2. Rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania	52
3.8.3. Wytyczne polskie dotyczące leczenia.....	56

3.8.4. Rekomendacje polskie dotyczące finansowania	61
4. Interwencja – kwas zoledronowy (Zoledronic acid Actavis)	61
4.1. Działanie leku	62
4.3. Zarejestrowane wskazanie	63
4.4. Dawkowanie i sposób podawania	63
5. Wybór potencjalnych komparatorów	66
5.1. ██████████	67
5.1.1. ██████████	68
5.1.2. ██████████	68
5.1.3. ██████████	68
5.2. ██████████	70
5.2.1. ██████████	71
5.2.2. ██████████	72
5.2.3. ██████████	72
6. Analiza systemu refundacji	74
6.1. Sposób finansowania kwasu zoledronowego	74
6.2. Sposób finansowania komparatorów	78
6.2.1. ██████████	78
6.2.2. ██████████	81
7. Przegląd systematyczny	83

7.1. Źródła danych.....	83
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	84
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	84
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	84
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	85
7.3.3. Badania włączone.....	86
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	89
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	89
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	90
7.4.3. Badania włączone.....	92
7.5. Ocena jakości badań.....	96
7.6. Analiza statystyczna.....	96
7.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	98
7.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych.....	100
7.8.1. Punkty końcowe.....	111
7.8.2. Ocena homogeniczności.....	126
OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KWASU ZOLEDRONOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ RANDOMIZOWANYCH.....	127
8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDAKTOWANY] [REDAKTOWANY]	130

8.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	131
8.1.1. Powikłania kostne	131
8.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	134
8.2.1. Czas przeżycia całkowitego.....	134
8.2.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby	135
8.2.3. Stan sprawności w skali ECOG	135
8.2.4. Powikłania kostne	136
8.2.5. Roczny wskaźnik chorobowości kostnej (SMR).....	140
8.2.6. Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI.....	141
8.2.7. Odpowiedź na leczenie.....	143
8.2.8. Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa w odcinku łędźwiowym w projekcji przednio-tylnej.....	144
8.2.9. Markery obrotu kostnego	145
8.3. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]	147
8.3.1. Działania niepożądane	147
8.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	148
8.3.3. Zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z leczeniem.....	150
9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]	171
9.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	171
9.1.1. Powikłania kostne	172

9.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	175
9.2.1. Czas przeżycia całkowitego	175
9.2.2. Stan sprawności w skali ECOG	175
9.2.3. Powikłania kostne	176
9.3. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]	183
9.3.1. Zdarzenia niepożądane	183
9.3.2. Zmiana wskaźników laboratoryjnych	187
10. Ocena skuteczności kwasu zoledronowego względem [REDACTED]	188
10.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	188
10.1.1. Powikłania kostne	189
10.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	190
10.2.1. Czas przeżycia całkowitego	190
10.2.2. Stan sprawności w skali ECOG	190
10.2.3. Powikłania kostne	191
11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]	193
11.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]	193
11.1.1. Czas przeżycia całkowitego	194
11.1.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby	199
11.1.3. Powikłania kostne	201

11.1.4. Odpowiedź na leczenie	207
11.2. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]	209
11.2.1. Zgony	209
11.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	213
11.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	218
11.2.4. Zdarzenia niepożądane	220
OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KWASU ZOLEDRONOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ RETROSPEKTYWNYCH.....	223
12. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]	223
12.1. Ocena skuteczności ZOL [REDACTED]	223
12.1.1. Powikłania kostne	224
12.1.2. Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)	227
12.2. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]	227
12.2.1. Zgony	227
12.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	228
12.2.3. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	229
12.2.4. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	229
13. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	232
13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w danych od Zamawiającego	232
13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLW MiPB	233

13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych.....	234
13.3.1. Kwas zoledronowy	234
13.3.2. ██████████	236
13.3.3. ██████████	238
13.4. Podsumowanie	239
14. Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	240
14.1. Porównanie ZOL ██████████	240
14.1.1. Skuteczność	241
14.1.2. Bezpieczeństwo	266
14.2. Porównanie ZOL ██████████	283
14.2.1. Skuteczność	284
14.2.2. Bezpieczeństwo	300
15. Ograniczenia	317
16. Wnioski końcowe.....	318
16.1. Porównanie ZOL ██████████	318
16.2. Porównanie ZOL ██████████	319
16.3. Podsumowanie	320
17. Dyskusja.....	321
18. Załączniki.....	324

18.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	324
18.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	326
18.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	327
18.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	328
18.5. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy	330
18.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	338
18.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	358
18.8. Skale oceny jakości badań	360
19. Spis tabel.....	364
20. Spis rysunków	375
21. Bibliografia	376

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
aCTD	rozrzedzony schemat chemioterapii CTD
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> - organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	ang. <i>area under the curve</i> - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
b/d	brak danych
BMA	ang. <i>bone-modifying agents</i> – leki modyfikujące metabolizm kości
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
BOGOCOA	ang. <i>Bone Oncology Group of Chinese Orthopedic Association</i> – grupa onkologów zajmujących się przerzutami do kości w ramach chińskiego stowarzyszenia ortopedycznego
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> – skala oceny nasilenia bólu
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CHEM	chemioterapia
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTD	schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu
CTX	ang. <i>C-terminal telopeptide</i> – C-końcowy telopeptyd
CVAD	schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu
DEN	denosumab
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> - Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HAS	fr. <i>La Haute Autorité de Santé</i> - francuska agencja oceny technologii medycznych
HBI	ang. <i>half body irradiation</i> – napromienianie połowy ciała
HCM	ang. <i>hypercalcemia of malignancy</i> - hiperkalcemia spowodowana nowotworem
HR	ang. <i>hazard ratio</i> - hazard względny
i.v.	łac. <i>in venam</i> - dożylnie
■	■

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IEP	ang. <i>international expert panel</i> - międzynarodowy panel ekspercki
IRR	ang. <i>incidence rate ratio</i> – iloraz współczynników zapadalności
IS	istotność statystyczna
ISS	ang. <i>International Staging System</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>international unit</i> – jednostka międzynarodowa
█	█
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
M-CSF	ang. <i>macrophage colony-stimulating factor</i> - czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów
MD	ang. <i>mean difference</i> – wskaźnik różnicy średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – słownik haseł przedmiotowych
MP	melfalan
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NTX	ang. <i>N-terminal telopeptide</i> – N-końcowy telopeptyd
ONJ	ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> – martwica kości szczęki
OPG	osteoprotegeryna
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> - czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
█	█
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla australijskiego Ministerstwa Zdrowia

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> – program świadczeń farmaceutycznych w Australii
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa
PLC	placebo
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> - okresowy raport o bezpieczeństwie
PTH	parathormon
\PUO	Polska Unia Onkologii
RANK	ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB</i> – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF κ B
RANKL	ang. <i>receptor activator for nuclear factor κB ligand</i> – receptor aktywujący ligand jądrowego czynnika NF κ B
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RTG	rentgenografia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>skeletal morbidity rate</i> – wskaźnik chorobowości kostnej
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – powikłania kostne
TK	tomografia komputerowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZOL	kwas zoledronowy

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Zoledronic acid Actavis stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną zapobiegania powikłaniom kostnym na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanej populacji docelowej. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla kwasu zoledronowego oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI

[Redacted text block]

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Zoledronic acid Actavis stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie charakterystyki populacji i technologii medycznej.

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

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

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/ równoważności/ nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – powikłania kostne u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym

3.1. Populacja docelowa

Kwas zoledronowy, zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis* [104] jest wskazany u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.

Celem stosowania kwasu zoledronowego jest zapobieganie powikłaniom kostnym, do których zalicza się złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie, operacje kości lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową.

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54] kwas zoledronowy jest refundowany w prewencji powikłań kostnych u chorych na zaawansowanego hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do

kości. Rak gruczołu krokowego wymieniany jest wśród nowotworów, które najczęściej dają przerzuty do kości (zajęcie kości występuje u 65-85% chorych na tego raka) [9, 76]. Stwierdza się, że w przypadku tego nowotworu złośliwego występują głównie przerzuty osteoblastyczne [17], w związku z czym rak prostaty stanowi najliczniejszą podgrupę w tego rodzaju przerzutach do kości.

Oznacza to, że wniosek refundacyjny powinien obejmować wyłącznie **chorych z przerzutami osteolitycznymi**, które stanowią kolejny rodzaj zajęcia kości, a nie są obecnie objęte refundacją.

Mając na uwadze fakt, że żaden z rodzajów przerzutów nie występuje samodzielnie, w analizie zostaną również uwzględnione wyniki dla chorych z przerzutami mieszanymi (tj. lityczno-sklerotyczne), które stanowią trzecią podgrupę przerzutów nowotworowych do kości.

Podsumowując, we wniosku refundacyjnym zasadne jest uwzględnienie następującego wskazania: **zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.**

3.2. Definicja i klasyfikacja

3.2.1. Proces nowotworowy z zajęciem kości

Częstość przerzutowania do kości w zależności od rodzaju nowotworu jest zróżnicowana. Za nowotwory najczęściej powodujące przerzuty do kości uważa się szpiczaka mnogiego, raka piersi oraz raka prostaty. Stosunkowo często przerzuty do kości stwierdza się również u chorych na raka tarczycy, raka płuca oraz raka pęcherza moczowego.

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

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

Nowotwór	Odsetek chorych z przerzutami do kości
Szpiczak mnogi	70-95 [125, 126] / 95-100 [9, 45]
Rak piersi	50-75 [9, 32, 45, 125, 126]
Rak gruczołu krokowego	65-75 [45, 125, 126]
Rak tarczycy	60 [9, 45, 125, 139]
Rak oskrzela i płuca	30-50 [9, 11, 38, 39, 125, 126, 139]
Rak pęcherza moczowego	40 [45, 125, 126]
Rak nerki	20-30 [9, 38, 45, 125, 126]
Czerniak skóry	14-45 [9, 45, 126]
Rak jelita grubego	10 [39]
Rak żołądka	14 [28]
Rak trzonu macicy	0-8 [74]

Źródło: opracowanie własne

Homeostaza w tkance kostnej utrzymywana jest dzięki antagonistycznemu działaniu osteoklastów (komórek kościogubnych) oraz osteoblastów (komórek kościotwórczych). Modelowanie kośćca zachodzi naturalnie przez całe życie człowieka, jednak w procesie nowotworowym dochodzi do patologicznej przewagi procesu kościotwórczego lub kościogubnego [10].

Zmiany przerzutowe w kościach mogą mieć charakter zmian osteolitycznych (osteoklastycznych), osteosklerotycznych (osteoblastycznych) lub mieszanych (lityczno-sklerotycznych). W przypadku procesów kościogubnych, czyli bezpośredniej resorpcji lub pośredniej aktywacji osteoklastów, dominują zmiany o charakterze litycznym. Ogniska osteoblastyczne, czyli patologiczna nadbudowa kości, są konsekwencją zwiększonej aktywności osteoblastów, a więc zmian o charakterze blastycznym. W przypadku niektórych nowotworów oba te zjawiska współistnieją ze sobą i jednocześnie obserwuje się zarówno ogniska lityczne, jak i blastyczne (zmiany mieszane) [68].

Charakter ognisk przerzutowych w zależności od nowotworu pierwotnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Tabela 2.
Charakter ognisk przerzutowych w zależności od nowotworu pierwotnego

Przerzuty osteolityczne	Przerzuty osteoblastyczne	Przerzuty mieszane
<ul style="list-style-type: none">• szpiczak mnogi• rak nerki• rak tarczycy• rak piersi• rak płuca	<ul style="list-style-type: none">• rak prostaty• rak piersi	<ul style="list-style-type: none">• rak piersi• rak płuca

Źródło: opracowanie własne na podstawie [80]

W przypadku guzów litych przerzut odległy do kości oznacza najwyższy stopień zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej. Przerzuty takie nazywane są również krwiopochodnymi, a według klasyfikacji TNM (ang. *tumor-nodules-metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu) rozpatrywane są w ramach kategorii M (ang. *metastasis* – przerzut) [77].

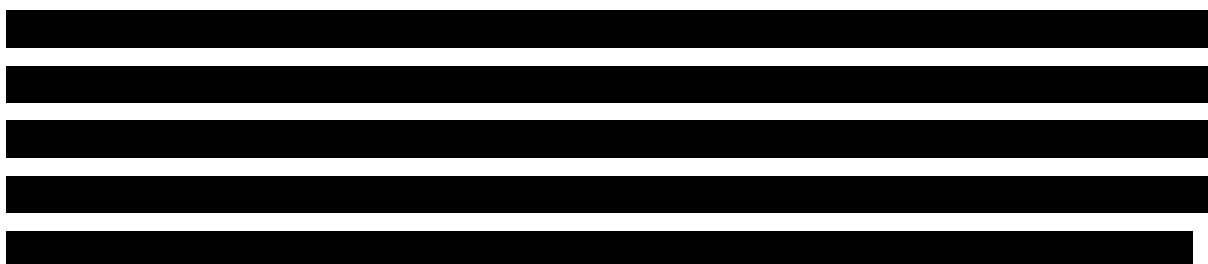
Z kolei w przypadku szpiczaka mnogiego pojedyncze ogniska osteolityczne mogą pojawić się już w I stadium rozwoju choroby w klasyfikacji według Duriego i Salmona [33]. W III stadium zmiany osteolityczne są już rozległe.

3.2.2. Powikłania kostne

W wyniku przerzutu nowotworu do kości możliwe jest wystąpienie powikłań kostnych (SRE). Należą do nich:

- złamania patologiczne;
- złamania kompresyjne kręgów;
- hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową;
- konieczność napromieniania kości;
- konieczność zabiegów chirurgicznych w obrębie kości [104].

3.3. Epidemiologia



Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

3.4. Etiologia i patomechanizm

Molekularny mechanizm indukcji osteolizy związany jest z adhezją komórek nowotworowych do kości oraz z uwalnianiem przez nie związków stymulujących aktywność osteoklastów [68].

W zdrowej kości istnieje równowaga między procesami jej powstawania oraz resorpcji. Osteoklasty (komórki kościogubne) i osteoblasty (komórki kościotwórcze) oddziałują na siebie antagonistycznie, czyli nasilony proces kościogubny – osteolityczny stymuluje kościotworzenie – osteoblastogenezę.

W przypadku procesów nowotworowych równowaga między procesami modelującymi kość zostaje zachwiana. Jeżeli przeważają procesy osteolityczne, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej, spowodowanej wzrostem aktywności i liczby osteoklastów.

Proces osteoklastogenezy, w wyniku którego zwiększa się osteoliza, regulowany jest przez m.in. osteoprotegerynę (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik NFκB (RANK, ang. *receptor activator for nuclear factor κB*) oraz jego ligand (RANKL, ang. *receptor activator for nuclear factor κB ligand*). Za procesy kościotwórcze odpowiedzialne są osteoblasty, wytwarzające część organiczną macierzy kostnej. Komórki te syntetyzują i wydzielają m.in.: kolagen I, proteoglikany, osteonektynę, osteokalcynę oraz hydrolazy. Komórki kościotwórcze wydzielają także OPG, która łączy się z proteoglikanami RANKL [78].

RANKL jest ligandem receptora RANK, znajdującego się na prekursorach i dojrzałych osteoklastach. Łączenie się liganda z receptorem powoduje

uruchomienie procesów osteolitycznych. Natomiast połączenie się osteoprotegeryny z RANKL hamuje ten proces, przez co osteoliza jest zatrzymana [78].

Komórki nowotworowe raka piersi, płaskokomórkowego raka płuca mogą bezpośrednio produkować ligand RANKL. W konsekwencji prowadzi to do zwiększenia stosunku RANKL do OPG oraz wzrostu poziomu resorpcji kości, w związku z czym często wtórnie dochodzi do hiperkalcemii. Stan ten wynikać może również z sekrecji przez komórki nowotworowe peptydów podobnych do parathormonu lub rozpuszczalnej formy RANKL, co dodatkowo zwiększa stosunek RANKL/OPG i prowadzi do uwalniania jonów wapnia w procesie degradacji kości [41].

Czynniki wzrostu (np. *TGF-β1*) uwalniane w czasie procesu resorpcji kości zwiększają produkcję czynników osteolitycznych przez komórki nowotworowe. Czynniki osteolityczne nasilają osteolizę poprzez stymulację czynności osteoklastów (bezpośrednio lub pośrednio przez komórki szpiku). Nasiloną osteolizę prowadzi do pobudzenia uwalniania czynników wzrostu. W ten sposób powstaje błędne koło progresji zmian przerzutowych i postępującej osteolizy [35]

W przebiegu szpiczaka mnogiego w wyniku interakcji komórek nowotworowych ze środowiskiem szpiku także powstają czynniki stymulujące funkcje osteoklastów, resorpcję kości i proces ich formowania. Są to na przykład IL-6 i M-CSF (ang. *macrophage colony-stimulating factor*, czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów) [69].

Proces tworzenia przerzutów do kości może mieć różny charakter. W wyniku oddziaływania komórek nowotworowych na tkankę kostną dochodzi do nadmiernej osteolizy (proces osteolityczny), lub też zachodzi patologiczna nadbudowa kości (proces osteosklerotyczny), przy czym procesy te nie uzupełniają się. To znaczy, że w wyniku procesu osteosklerotycznego nie dochodzi do odbudowania ubytków kostnych powstałych na drodze osteolizy [45]. W przypadku różnego umiejscowienia nowotworu pierwotnego przerzut do kości może mieć różny charakter. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.2.

3.5. Objawy

Przerzuty nowotworowe do kości najczęściej lokalizują się w kościach bogatych w szpik kostny, tj. w kręgosłupie, żebrach, miednicy, czaszce oraz kościach udowych i ramiennych. Powodowany przez nie proces osteolizy (patologiczny proces niszczenia tkanki kostnej) prowadzi do powikłań takich jak [76]:

- uporczywy ból;
- złamania patologiczne;
- hiperkalcemia – wzrost poziomu wapnia w surowicy powyżej 13 mg/100 ml;
- ucisk rdzenia kręgowego lub porażenie kończyn;
- uszkodzenie szpiku kostnego i związana z tym niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia [76].

Jednym z najczęstszych objawów obecności przerzutów do kości w rozsianej chorobie nowotworowej jest ból. Cierpi na niego blisko 70% chorych. Przewlekły ból towarzyszący chorobie nowotworowej ma znaczący i często destrukcyjny wpływ na jakość życia chorego i jego stan kliniczny [58].

W przebiegu rozsiewu nowotworowego do kości obserwuje się głównie ból o charakterze receptorowym, związany z podrażnieniem nocycceptorów. Ból neuropatyczny rozwija się zaś w wyniku uszkodzenia struktur układu nerwowego [58].

Do złamania patologicznego dochodzi głównie w kościach długich, narażonych na obciążenie oraz w kręgach. Złamanie powstaje w miejscu zniszczenia struktury kości przez ognisko przerzutowe, pod wpływem niewielkiego urazu, nacisku ciała lub napięcia mięśniowego, które nie powodują uszkodzeń w przypadku kości niezmięconej chorobowo. Płaszczyzna złamania jest prawie zawsze poprzeczna lub lekko skośna. Nie stwierdza się większej liczby odłamów. Ból po złamaniu patologicznym jest mniejszy niż przy złamaniu zdrowej kości, ponieważ w ognisku nowotworowym ukrwienie i unerwienie jest uboższe [78]. W przypadku złamania kręgow często dochodzi do kompresji rdzenia kręgowego. W konsekwencji po złamaniu kości chorey są unieruchomieni lub mają problemy z poruszaniem się. Może się to wiązać z nawracającymi zakażeniami układu moczowo-płciowego i

górných dróg oddechowych, zmianami dystroficznymi mięśni, powstawaniem trudno gojących się odleżyn [76].

Hiperkalcemia posiada bogatą symptomatologię, która obejmuje: objawy ogólne (osłabienie, senność), objawy ze strony nerek (poliuria z towarzyszącą polidypsją, kamica nerkowa, niewydolność nerek), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, bóle brzucha), objawy ze strony układu krążenia (nadciśnienie, skrócenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odstępu PR) i objawy ze strony układu nerwowego (depresja, śpiączka, osłabienie siły mięśniowej, hiporeflexja, letarg) [58]. Są one jednak mało specyficzne i często mogą być mylone z innymi schorzeniami. Hiperkalcemia najczęściej pojawia się w przebiegu szpiczaka mnogiego, w raku piersi i raku płuca [76].

W wyniku ucisku rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych przez masy guza lub złamane fragmenty kręgu, dochodzi może do rozwoju zaburzeń neurologicznych – mielopatii, niedowładów i porażenia [58].

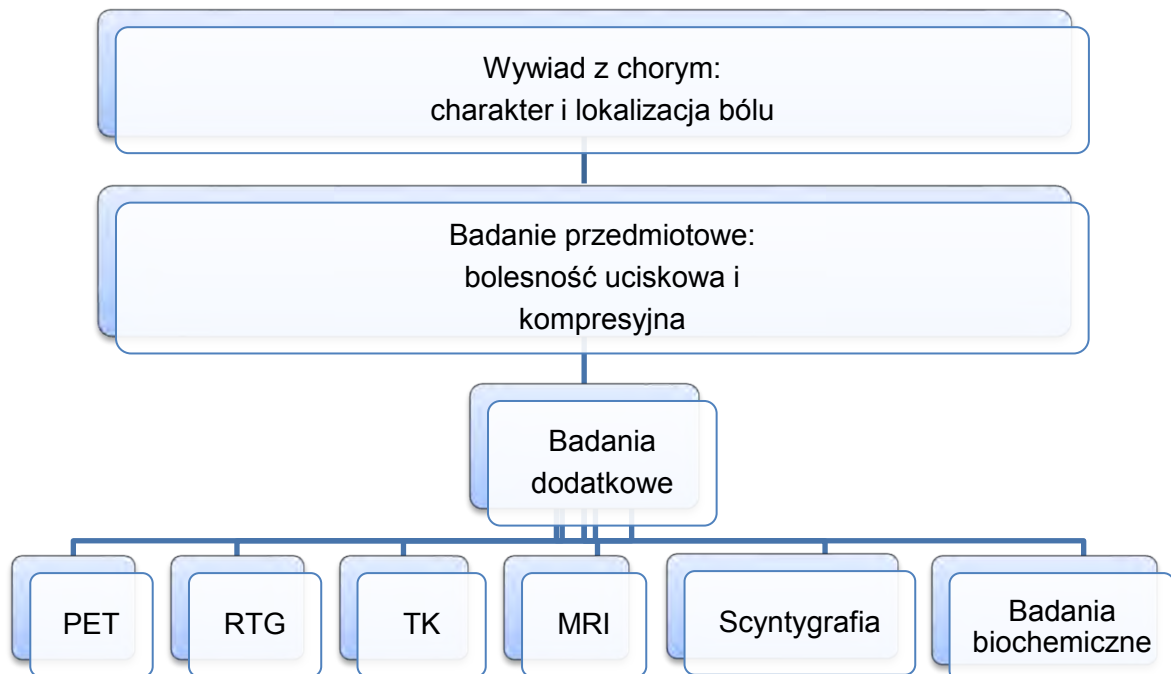
W przebiegu szpiczaka mnogiego często obserwuje się objawy dodatkowe. W wyniku gromadzenia się komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, dochodzi do zakłócenia prawidłowego funkcjonowania szpiku, co zazwyczaj objawia się w postaci niedokrwistości i związanego z nią osłabienia. Innym charakterystycznym objawem są nawracające infekcje takie jak bakteryjne zapalenie płuc, półpasiec czy zakażenia dróg moczowych [65].

3.6. Rozpoznanie

Diagnostyka przerzutów nowotworowych do kości opiera się na wywiadzie (ból samoistny, przy chodzeniu lub nocny), badaniu klinicznym (bolesność uciskowa, kompresyjna) oraz badaniach biochemicznych i obrazowych [58].

Poniżej przedstawiono schemat postępowania w diagnostyce przerzutów nowotworowych w kośćcu:

Rysunek 1.
Tok postępowania w diagnostyce przerzutów nowotworowych w kośćcu



PET (ang. *positron emission tomography*) - pozytonowa tomografia emisyjna; TK (ang. *computer tomography*) – tomografia komputerowa; MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [58, 86].

Scyntygrafia kości jest najczulszą metodą wykrywania przerzutów kostnych. Badanie to wykonuje się przy użyciu technetu-99m, którym znakowany jest difosfonian metylenu. Powstały obraz jest odzwierciedleniem rozkładu znacznika w układzie kostnym, a miejsca intensywnego wychwytu oznaczają obszar zwiększonej przebudowy kostnej [58]. Scyntygrafia kości służy do wykrycia lokalnych i odległych ognisk przerzutowania guza [84].

Podstawowym badaniem diagnostycznym zarówno w procesie ustalania rozpoznania, jak i w ocenie ewentualnych patologicznych złamań jest przeglądowe badanie RTG. Uwidacznia ono zmiany zachodzące w strukturze kości, a także odczyny okostnowe [84].

Badanie RTG jest jednym z pierwszych wykonywanych u chorych ze szpiczakiem mnogim, u których to stosunkowo wcześnie dochodzi do zmniejszenia grubości kości. Uszkodzone obszary kości są przedstawione na kliszy rentgenowskiej jako czarne, zacienione obszary i są zwane „ogniskami uszkodzenia (lizy kostnej)” [65].

Nowa metoda obrazowania, pozytronowa tomografia emisyjna (PET), także umożliwia wykrycie przerzutów do kości. Jest to badanie izotopowe połączone z oceną tomograficzną. Pozwala lokalizować czynne ogniska nowotworowe, ale bez ich dokładnego umiejscowienia w strukturach ciała. Obecnie często jest sprzężone z tomografią komputerową, w celu szybszej lokalizacji zmiany i zwiększenia skuteczności rozpoznania [65, 86].

Tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI) wykonywane są w celu uzupełnienia diagnostyki przerzutów do kości. Techniki te są przydatne w celu potwierdzenia obecności zmian, oceny ich rozległości i stopnia zaawansowania oraz w celu wykrycia zmian w częściach miękkich [58]. W TK dokonuje się oceny przejścia promieniowania RTG równocześnie w wielu warstwach za pomocą komputera. Ponieważ badanie wykonywane jest na wielu różnych warstwach, pozwala ono utworzyć trójwymiarowe obrazy organów i struktur we wnętrzu ciała [65].

Badanie MRI pozwala wykazać obecność i rozmieszczenie choroby w obrębie szpiku kostnego tam gdzie zdjęcie RTG nie wykazało uszkodzenia kości [65].

W ramach jądrowego rezonansu magnetycznego wykonuje się obrazowanie T1-zależne i T2-zależne. Technika ta pozwala różnicować przerzuty osteosklerotyczne i osteolityczne. Przerzuty sklerotyczne charakteryzują się obniżonym sygnałem w obrazach T1- i T2-zależnych. W przypadku przerzutów osteolitycznych powstają obrazy obszarów o niskiej intensywności w czasie T1-zależnym i o podwyższonym sygnale w czasie T2-zależnym [58].

Poza metodami obrazującymi zmiany kostne, w diagnostyce przerzutów do kości wykorzystuje się markery przebudowy kostnej. W trakcie przebudowy tkanki kostnej dochodzi do uwalniania do układu krążenia różnych jej składników czy produktów metabolizmu. Markery dzieli się na markery resorpcji i markery kościotworzenia. Do markerów resorpcji zalicza się m.in. wapń, hydroksyprolinę, kwaśną fosfatazę, pirydynolinę. Osteokalcyna, fosfataza zasadowa, N- i C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I należą zaś do markerów kościotworzenia [43].

W przypadku szpiczaka mnogiego określa się poziom praproteiny obecnej we krwi. Białko to wytwarzane jest przez komórki tego nowotworu, dlatego ocena stężenia praproteiny jest istotna w rozpoznaniu oraz monitorowaniu skuteczności leczenia. Brak praproteiny po zakończeniu leczenia wskazuje na pełną remisję choroby, zaś obniżenie i stabilizacja poziomu praproteiny świadczy o tzw. remisji częściowej (tzw. faza *plateau*) [65].

3.7. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie uzależnione jest od liczby przerzutów oraz stopnia złośliwości nowotworu [38]. W ocenie czasu przeżycia chorych z przerzutami nowotworowymi do kości brane są pod uwagę następujące czynniki prognostyczne:

- stan ogólny chorego;
- waga ciała, wiek, płeć;
- gorączka hektyczna;
- stopień nasilenia bólu;
- rodzaj nowotworu pierwotnego i stopień jego złośliwości histologicznej;
- przebyte leczenie i czas przeżycia wolny od choroby po leczeniu ogniska pierwotnego;
- liczba i lokalizacja przerzutów w układzie szkieletowym;
- współistnienie przerzutów do innych narządów;
- obecność złamania patologicznego;
- zaburzenia neurologiczne;
- choroby współistniejące [11, 36].

Nieleczeni chorzy z przerzutami do kości przeżywają od 3,7 do 8,6 miesięcy [58].

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Przeżycie chorych po zdiagnozowaniu przerzutów do kości zależy od umiejscowienia nowotworu pierwotnego [9].

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Przeżycie chorych z przerzutami do kości z podziałem na pierwotne umiejscowienie nowotworu

Umiejscowienie nowotworu pierwotnego	Mediana czasu przeżycia [miesiące]	Pięcioletnie przeżycie [%]
Pierś	24	20
Płuco	<6	<5
Nerki	6	10
Tarczycza	48	40
Czerniak skóry	<6	<5
Szpiczak	20	10

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9].

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości. Wykazano, że u około 40% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości bezpośrednią przyczyną zgonu są powikłania związane z długotrwałym unieruchomieniem, a nie samą progresją procesu nowotworowego. Zasadne jest zatem stosowanie interwencji mających na celu utrzymanie chorego w jak najlepszej sprawności psychofizycznej [9]. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną (42% przypadków) zgonów jest zakażenie.

Tabela 6.

Przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9].

Należy także zaznaczyć, że wystąpienie powikłań kostnych jest przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia i stanu zdrowia chorych, a także skrócenia czasu przeżycia [9].

3.8. Zapobieganie powikłaniom kostnym

Bisfosfoniany hamują rozwój przerzutów, zmniejszają częstość występowania złamań lub opóźniają ich pojawienie się, a także przyczyniają się do opanowania bólu [59].

Stosowanie bisfosfonianów przyczynia się do poprawy czasu przeżycia i jakości życia chorego. Mechanizm działania bisfosfonianów polega przede wszystkim na pośrednim hamowaniu aktywności osteoklastów w wyniku zapobiegania uwalnianiu cytokin. W ramach działania bezpośredniego bisfosfoniany hamują dojrzewanie osteoklastów oraz ich migrację do okolic zmienionych nowotworowo, wstrzymują osteolizę i adhezję komórek nowotworowych do komórek tkanki kostnej, blokują tworzenie naczyń krwionośnych. Ponadto bisfosfoniany działają synergistycznie w stosunku do niektórych cytostatyków i leków hormonalnych [58].

Leki z tej grupy można podzielić na 3 generacje:

- 1 generacja: etidronian, klodronian, tiludronian;
- 2 generacja: alendronian, pamidronian, ibandronian;
- 3 generacja: zoledronian, risedronian [58].

Bisfosfoniany trzeciej generacji wykazują największą aktywność przeciwosteolityczną – w indukowanej podaniem witaminy D₃ hiperkalcemii u szczurów stwierdzono niemal 20-krotnie wyższy potencjał normalizacji poziomu wapnia po zastosowaniu kwasu zoledronowego w porównaniu z ibandronianem lub risedronianem oraz 800-krotnie w porównaniu z pamidronianem. Efekt obniżenia stężenia wapnia w przypadku bisfosfonianów III generacji zależy głównie od hamowania jego uwalniania z kości (w mniejszym stopniu od wpływu na metabolizm wapnia w przewodzie pokarmowym i nerkach). Powyższe obserwacje, pochodzące z badań na zwierzętach, zostały już potwierdzone u ludzi. Ponadto zaletą bisfosfonianów jest lepszy wskaźnik terapeutyczny oznaczający dłuższe działanie po jednorazowym podaniu (do 8 tygodni w przypadku kwasu zoledronowego), lepszą tolerancję (szczególnie mniejsze ryzyko nefrotoksyczności) oraz możliwość podawania w krótkim wlewie dożylnym (15 min. w przypadku zoledronianu) [58].

Bisfosfoniany stosowane są także w leczeniu szpiczaka mnogiego. Wykazano, że pamidronian i zoledronian indukują apoptozę plazmocytów szpiczakowych. Obserwuje się także hamujący wpływ pamidronianu na wytwarzanie Il-6 przez komórki szpiku chorych ze szpiczakiem mnogim [58].

Biodostępność bisfosfonianów jest znacznie lepsza w przypadku ich stosowania drogą pozajelitową. Ponadto bisfosfoniany podawane doustnie mogą wywoływać szereg objawów niepożądanych, mających istotny negatywny wpływ na jakość życia chorych. Niestety podawanie pozajelitowe wiąże się z ograniczeniem autonomii chorych i stanowi dodatkowe obciążenie dla ośrodków prowadzących leczenie [70].

W zapobieganiu przerzutom nowotworowych do kości stosowany jest także denosumab. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. W efekcie denosumab hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór [103].

W leczeniu wspomagającym, łagodzącym dolegliwości bólowe, podawane są środki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w przypadku bólu średniego stopnia, a w razie narastania dolegliwości leki opioidowe (morfina, fentanyl). W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe. W bólach kostnych często skutecznym okazuje się zastosowanie kortykosteroidów np. deksametazonu, ale ich zastosowanie wymaga kontroli glikemii i osłony śluzówki przewodu pokarmowego [58].

W leczeniu hiperkalcemii zaleca się nawadnianie chorego i podawanie leków moczopędnych. Stosuje się także leki obniżające poziom wapnia takie jak sterydy, inhibitory syntezy prostaglandyn oraz bisfosfoniany. Czasem w celu opanowania ciężkiej hiperkalcemii, niezbędne jest zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej [76].

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem przerzutów choroby nowotworowej do kości. W terapii głębokiej anemii stosowane są przetoczenia koncentratu

czerwonokrwinkowego. W łagodniejszych przypadkach stosuje się erytropoetynę [34].

3.8.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 14 dokumentów wydanych przez organizacje zagraniczne, opisujących wytyczne postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych w poszczególnych populacjach:

Przerzuty guzów litych do kości (różne rodzaje nowotworów)

- Wytyczne *International expert panel* (IEP, międzynarodowy panel ekspercki) z roku 2007 dotyczące postępowania w przerzutach guzów litych do kości [30].

Przerzuty nowotworów do kości (bez uwzględnienia rodzaju nowotworu)

- Wytyczne *Bone Oncology Group of Chinese Orthopedic Association* (BOGOCOA, grupa onkologów zajmujących się przerzutami do kości w ramach chińskiego stowarzyszenia ortopedycznego) z roku 2010 dotyczące postępowania w przerzutach nowotworów do kości [9].

Rak piersi

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2013 [47];
- Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2012 [5];
- Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2011 [82];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2009 [52].

Szpiczak mnogi

- Wytyczne NCCN na rok 2014 [48];
- Wytyczne AHS z roku 2013 [6];
- Wytyczne ASCO z roku 2007 [42].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Wytyczne NCCN na rok 2014¹ [50];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 [60].

Rak nerki

- Wytyczne NCCN z roku 2013² [49];
- Wytyczne ESMO z roku 2012 [18].

Ucisk rdzenia kręgowego u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym

- Wytyczne NICE z roku 2008 [53].

Zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie następujących terapii w poszczególnych populacjach:

Przerzuty guzów litych do kości - zalecane jest stosowanie amino-bisfosfonianów (głównie kwasu zoledronowego). U chorych z przerzutami do kości powstałymi w przebiegu innych nowotworów niż rak piersi, decyzja o terapii kwasem zoledronowym powinna być podjęta w oparciu o ocenę ogólnego stanu chorego i jego oczekiwanego czasu przeżycia. Zgodnie z wytycznymi zaleca się, aby czas trwania leczenia wynosił 2 lata, nawet jeśli u chorego doszło do rozwoju powikłania kostnego. Decyzja o kontynuacji leczenia powinna być oparta na indywidualnej ocenie ryzyka.

Zaleca się, aby w przypadku podania doustnego bisfosfonianów chorzy zostali poinstruowani o prawidłowym dawkowaniu leków w celu uniknięcia zaburzeń

¹ NCCN 2014a;

² NCCN 2013a

żołądkowo-jelitowych. Podawanie wapnia i witaminy D₃ należy rozważyć od początku terapii bisfosfonianami.

U chorych z niewydolnością nerek wytyczne zalecają obniżenie dawki podawanych dożylnie bisfosfonianów, wydłużenie czasu trwania infuzji i wybór bisfosfonianu z najkorzystniejszą możliwą tolerancją nerkową (np. kwas ibandronowy). Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności u chorych przed rozpoczęciem leczenia rekomendowane jest odpowiednie nawodnienie i monitorowanie stężenia kreatyniny.

Zalecane jest, aby chorzy przed rozpoczęciem terapii amino-bisfosfonianami przeszli kontrolę stomatologiczną oraz odpowiednie leczenie stomatologiczne i zostali poinformowani o konieczności utrzymania właściwej higieny jamy ustnej.

Przerzuty nowotworów do kości (bez uwzględnienia rodzaju nowotworu) – w przypadku uszkodzeń osteolitycznych widocznych w badaniu radiograficznym lub nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości przy jednoczesnym prawidłowym wyniku badania radiograficznego oraz przy zniszczeniu kości widocznym w badaniu tomografii komputerowej (TK) lub w czasie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) zalecane jest stosowanie bisfosfonianów (kwasu zoledronowego oraz kwasu pamidronowego) w celu zmniejszenia częstości występowania powikłań kostnych. Jeśli uszkodzenia kości nie zostaną stwierdzone w badaniu TK lub MRI leczenie bisfosfonianami nie jest wskazane.

Rak piersi – rozpoczęcie leczenia w tej grupie chorych jest zalecane jedynie u chorych, u których obserwuje się nieprawidłowości w wynikach scyntygrafii kości oraz uszkodzenie kości widoczne na podstawie MRI lub TK, przy jednoczesnych prawidłowych wynikach badania rentgenografii (RTG). Jeśli nieprawidłowości widoczne są jedynie w wynikach scyntygrafii rozpoczęcie terapii z użyciem bisfosfonianów lub denosumabu nie jest zalecane.

U chorych na raka piersi rekomendowane jest stosowanie następujących leków:

- kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 3-5 tyg., wlew ≥15 minut);
- kwas pamidronowy (90 mg dożylnie co 3-5 tyg. wlew ≥ 2 godziny);

- kwas klodronowy (1 600 mg doustnie, 1x/dobę);
- denosumab (120 mg podskórnice co 4 tyg.).

Bisfosfoniany i denosumab przyczyniają się do zmniejszenia nasilenia bólu jednak nie są one rekomendowane jako pierwsza linia leczenia bólu nowotworowego. Mają one jedynie wspomagać kontrolę bólu.

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

Wytyczne zalecają także by przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami lub denosumabem wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, elektrolitów, fosforanów, magnezu, hematokrytu i hemoglobiny oraz by regularnie je kontrolować w trakcie leczenia ze względu na odnotowane przypadki hipofosfatemii i hipokalcemii. Zalecana jest także kontrola stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego z uwagi na ich możliwą toksyczność w obrębie nerek. Zgodnie z zaleceniami terapię bisfosfonianami można rozpocząć, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 do < 60 ml/min. W przypadku chorych leczonych bisfosfonianami, u których wystąpiło pogorszenie czynności nerek bez określonej przyczyny, zalecane jest wstrzymanie podawania bisfosfonianów.

Zgodnie z wytycznymi zaleca się dodatkową suplementację związkami wapnia i witaminą D₃, w szczególności w przypadku przerzutów osteolitycznych lub przerzutów w obrębie obciążonych kości.

Zalecany czas leczenia bisfosfonianami to dwa lata. Po tym okresie lekarze prowadzący u chorych ze stabilną lub wykazującą odpowiedź na leczenie chorobą, powinni rozważyć przerwanie terapii bisfosfonianami.

Szpiczak mnogi – zalecenia dotyczące stosowania bisfosfonianów (kwasu zoledronowego, pamidronowego i klodronowego) w grupie chorych na objawowego szpiczaka mnogiego z przerzutami osteolitycznymi (lub bez nich), są identyczne jak zalecenia dotyczące stosowania wymienionych bisfosfonianów u chorych na raka piersi.

W przypadku chorych na „tłącego się” szpiczaka mnogiego lub szpiczaka w I stadium zaawansowania nie wyklucza się stosowania bisfosfonianów, jednak preferowane jest ich stosowanie w ramach badań klinicznych. U tych chorych zaleca się coroczne badanie kości.

Niedrobnokomórkowy rak płuca – w tej grupie chorych zaleca się stosowanie paliatywnej radioterapii zewnętrznej wraz z ortopedycznym usztywnieniem kości, jeśli istnieje ryzyko złamania. Wytyczne zalecają także rozważenie zastosowanie bisfosfonianów lub denosumabu. Kwas zoledronowy jest rekomendowany w IV stadium choroby z przerzutami do kości z uwagi na zmniejszanie częstotliwości powikłań kostnych.

Rak nerki – w leczeniu paliatywnym raka nerki zaleca się bisfosfoniany oraz denosumab, w szczególności, jeśli u chorego występują bolesne przerzuty do kości. Stosowanie bisfosfonianów zalecane jest u chorych z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min. Szczególnie wskazana jest jednoczesna suplementacja wapniem oraz witaminą D₃. Rekomendacja bisfosfonianów dla tej grupy oparta jest na ocenie oczekiwanego czasu przeżycia i prawdopodobieństwie redukcji nasilenia objawów.

Ucisk rdzenia kręgowego u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym – u chorych na szpiczaka lub raka piersi z zajęciem kręgow zaleca się stosowanie bisfosfonianów, aby zmniejszyć nasilenie bólu i ograniczyć ryzyko złamania/spłaszczenia kręgow. Bisfosfoniany nie powinny być stosowane w leczeniu bólów kręgosłupa u chorych z zajęciem kręgow w guzach pierwotnych innych niż szpiczak, rak piersi lub rak gruczołu krokowego (jeśli konwencjonalne leczenie przeciwbólowe jest niewystarczające) lub aby zapobiec związanemu z przerzutem

uciskowi kręgów (wyjątkiem jest zastosowanie w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną).

Szczegółowy opis zagranicznych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej. Należy podkreślić, że nie uwzględniano wytycznych dotyczących wyłącznie chorych na raka gruczołu krokowego ze względu na charakter przerzutów do kości.

Tabela 7.

Wytyczne zagranicznych organizacji dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym proces nowotworowym

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Przerzuty guzów litych do kości (różne rodzaje nowotworów)		
IEP 2007 [30]	<p>U chorych na raka piersi z przerzutami do kości zalecane jest stosowanie amino-bisfosfonianów. Preferowane jest podawanie ich drogą dożylną, jednak podanie doustne należy rozważyć u chorych, którzy nie mogą bądź nie muszą być poddawani regularnej hospitalizacji.</p> <p>Chorzy na raka płuc, raka nerki oraz z innymi guzami litymi (poza rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości) należy rozważyć podanie kwasu zoledronowego w oparciu o ocenę ogólnego stanu chorego i oczekiwanego czasu przeżycia.</p> <p>Terapia bisfosfonianami należy do głównych czynników przyczyniających się do kontroli bólu u chorych z przerzutami do kości spowodowanymi procesem nowotworowym.</p> <p>W celu zmaksymalizowania korzyści wynikających z terapii bisfosfonianami, rozpoczęcie terapii jest rekomendowane już w momencie zdiagnozowania przerzutów do kości przy użyciu technik radiograficznych, nawet jeśli przerzuty są bezobjawowe.</p> <p>Przy określaniu dawkowania bisfosfonianów należy uwzględnić dane naukowe oraz zalecenia związane z dawkowaniem w przypadku obecności chorób wcześniej istniejących.</p> <p>Rekomendowany czas trwania leczenia wynosi 2 lata, nawet jeśli u chorego dojdzie do rozwoju powikłania kostnego. Decyzja o kontynuacji leczenia w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka jest zalecana. Przejściowe reakcje ostrej fazy nie stanowią powodu do przerywania leczenia, a w celu prewencji ich wystąpienia lub leczenia zalecane jest stosowanie analgetyków np. paracetamolu lub ibuprofenu.</p> <p>W przypadku podania doustnego bisfosfonianów chorzy powinni być poinstruowani o prawidłowym dawkowaniu leków w celu uniknięcia zdarzeń żołądkowo-jelitowych oraz aby prawidłowo stosować się do zaleceń.</p> <p>Podawanie wapnia i witaminy D₃ należy rozważyć od początku terapii bisfosfonianami.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek zalecane jest obniżenie dawki podawanych dożylnie bisfosfonianów, wydłużenie czasu trwania infuzji i wybór bisfosfonianu z najkorzystniejszą możliwą tolerancją nerkową (np. kwas ibandronowy). W celu uniknięcia rozwoju nefrotoksyczności, u chorych przed rozpoczęciem leczenia rekomendowane jest odpowiednie nawodnienie i monitorowanie stężenia kreatyniny.</p> <p>Chorzy przed rozpoczęciem terapii z amino-bisfosfonianami powinni przejść kontrolę stomatologiczną oraz odpowiednie leczenie stomatologiczne, a także powinni zostać poinformowani o konieczności utrzymania właściwej higieny jamy ustnej.</p> <p>W przypadku chorych z martwicą kości szczęki, powinno ocenić się stosunek korzyści do ryzyka, aby podjąć decyzję o kontynuacji lub tymczasowym przerywaniu terapii bisfosfonianami.</p>	b/d
Przerzuty nowotworowe do kości		

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
BOGOCOA 2010 [9]	<p>Bisfosfoniany hamują resorpcję kości, w związku czym stosuje się je w leczeniu osteolizy spowodowanej nowotworem oraz hiperkalcemii, co w efekcie wpływa na zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych.</p> <p>Bisfosfoniany zmniejszają nasilenie bólu i zapobiegają złamaniom patologicznym, a także zwiększają czas przeżycia u większości chorych na raka piersi, gruczołu krokowego z przerzutami oraz szpiczaka mnogiego.</p> <p>Zalecane bisfosfoniany w przypadku widocznych w badaniu radiograficznym uszkodzeń osteolitycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy (PAM) (90 mg dożylnie przez 2 godz. co 4 tygodnie); • kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez 15 min. co 3-4 tygodnie). <p>Leczenie bisfosfonianami zalecane jest także w przypadku nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego badania radiograficznego, zniszczenia kości widocznego w badaniu tomografii komputerowej (TK) lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>).</p> <p>Leczenie bisfosfonianami nie jest zalecane w przypadku nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego badania radiograficznego oraz gdy nie stwierdzono uszkodzeń kości w badaniu TK lub MRI.</p>	b/d
Rak piersi		
NCCN 2013 [47]^	<p>Zaleca się stosowanie bisfosfonianów (tj. kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego) w zapobieganiu powikłaniom kostnym: złamaniom kości, bólowi kości wymagającego napromieniania, uciskowi rdzenia kręgowego oraz hiperkalcemii.</p> <p>W badaniu randomizowanym nie mniejszą skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu do wystąpienia powikłania kostnego wykazał denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym u chorych na przerzutowego raka piersi. W żadnym z badań nie potwierdzono natomiast wpływu denosumabu lub bisfosfonianów na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutami.</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów oraz denosumabu może wiązać się z wystąpieniem ONJ (ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> - martwica kości szczęki), koniecznością przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego kości, zwiększoną częstością występowania stanów zapalnych oraz zapaleniem kości i szpiku. Do czynników ryzyka wystąpienia ONJ zalicza się zły stan uzębienia oraz zabiegi stomatologiczne przeprowadzane w czasie leczenia.</p> <p>Zaleca się przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego oraz zastosowania profilaktyki stomatologicznej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami bądź denosumabem. Należy unikać zabiegów stomatologicznych w czasie leczenia. Innymi czynnikami ryzyka rozwoju ONJ są: chemioterapia, leczenie kortykosteroidami lub nieprawidłowa higiena jamy ustnej wraz z chorobami przyzębia i ropniem okołozębowym.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami lub denosumabem należy przeprowadzić badanie radiograficzne, diagnostyczną TK lub MRI. Ponadto należy wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, kreatyniny, fosforu oraz magnezu w surowicy. Zaleca się częstą kontrolę stężenia wapnia, fosforu oraz magnezu ze względu na odnotowane przypadki hipofosfatemii oraz hipokalcemii.</p>	2A
	<p>U kobiet z przerzutowym rakiem piersi zaleca się stosowanie bisfosfonianów dożylnie (np. kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego) oraz suplementację cytrynianem wapnia i witaminą D, w szczególności jeśli przerzuty są osteolityczne i/lub znajdują się w obrębie obciążonych kości, oczekiwany czas przeżycia wynosi co najmniej 3 miesiące, a stężenie kreatyniny wynosi poniżej 3,0 mg/dl.</p>	1

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Badania randomizowane potwierdzają zasadność zastosowania bisfosfonianów (kwasu zoledronowego, kwasu pamidronowego, kwasu kłodronowego (KLOD) oraz kwasu ibandronowego) u chorych na raka z przerzutami do kości. Zastosowanie bisfosfonianów u tych chorych wiąże się z mniejszą częstością występowania powikłań kostnych oraz złamań patologicznych, a także rzadszą koniecznością napromieniania kości lub zabiegów chirurgicznych w obrębie kości mających na celu leczenie bólu.</p> <p>Kwas zoledronowy oraz kwas pamidronowy można stosować co 3-5 tygodni wraz leczeniem przeciwnowotworowym (tj. hormonoterapią, chemioterapią, terapią biologiczną). W czasie leczenia bisfosfonianami należy codziennie podawać dodatkowo wapń (1 200-1 500 mg) oraz witaminę D₃ (400-800 jednostek międzynarodowych (j.m., ang. <i>international unit</i>)).</p> <p>Zalecane dawki w Stanach Zjednoczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy (4 mg i.v. przez 15 min); • kwas pamidronowy (90 mg i.v. przez 2 godz.). <p>W badaniach oceniających te leki terapia trwała do 24 miesięcy, dowody na bezpieczeństwo stosowania bisfosfonianów przez okres dłuższy niż 24 miesiące są ograniczone.</p> <p>W czasie stosowania bisfosfonianów należy kontrolować stężenie kreatyniny każdorazowo przed podaniem leku ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności w obrębie nerek. Dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać leczenie, jeśli czynność nerek jest ograniczona.</p>	2A
	<p>Denosumab (120 mg podskórnym co 4 tyg.) jest zalecany u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Dowody na skuteczność leku pochodzą z badania randomizowanego porównującego denosumab z kwasem zoledronowym. W czasie badania chorzy stosowali dodatkowo wapń oraz witaminę D. Denosumab w istotny sposób opóźnia wystąpienie powikłań kostnych. Długość trwania leczenia denosumabem nie została jeszcze ustalona.</p>	1
AHS 2012 [5]	<p>U chorych na raka piersi z przerzutami do kości zaleca się stosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 4 tygodnie); • kwas pamidronowy (90 mg dożylnie co 4 tygodnie); • kwas kłodronowy (1 600 mg doustnie, 1x/dobę); <p>Denosumab (120 mg podskórnym co 4 tygodnie).</p>	b/d
ASCO 2011 [82]	<p>W przypadku chorych na raka piersi z oznakami przerzutów do kości, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • denosumab (120 mg podskórnym co 4 tygodnie); • kwas pamidronowy (90 mg dożylnie przez co najmniej 2 godz. co 3-4 tygodnie); • kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez co najmniej 15 minut co 3-4 tygodnie) . <p>Zgodnie ze stanowiskiem zespołu ekspertów, rozpoczęcie leczenia przy zastosowaniu leków modyfikujących metabolizm kości (BMA, ang. <i>bone-modifying agents</i>) jest zasadne u kobiet z litycznymi lub mieszanymi/blastycznymi zmianami, u których obserwuje się nieprawidłowości w wynikach scyntygrafii kości oraz uszkodzenie kości widoczne na podstawie MRI lub CT, przy jednoczesnych prawidłowych wynikach badania rentgenografii (RTG). W przypadku występowania zmian jedynie w wynikach scyntygrafii kości, nie zaleca się rozpoczynania terapii z użyciem BMA poza badaniami</p>	b/d

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>klinicznymi. Brak wystarczających dowodów, by stwierdzić, który z BMA jest najskuteczniejszy.</p> <p>U chorych z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min, nie ma konieczności zmiany w dawkowaniu, czasie infuzji ani w odstępach w podawaniu kolejnych dawek pamidronianu lub kwasu zoledronowego. Zastosowanie BMA u chorych z ograniczoną czynnością nerek nie zostało dokładnie przebadane. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi stosowania kwasu zoledronowego, lek może być podany, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 do <60 ml/min.</p> <p>Należy unikać stosowania wlewów krótszych niż 2 godz. (kwas pamidronowy) oraz 15 min (kwas zoledronowy).</p> <p>Zespół ekspertów, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i>), zaleca monitorowanie stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem dawki kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego.</p> <p>Należy regularnie kontrolować stężenie wapnia, elektrolitów, fosforu, magnezu i hemoglobiny/hematokrytu.</p> <p>Ryzyko hipokalcemii przy zastosowaniu denosumabu w dawce 120 mg co 4 tygodnie nie zostało dotychczas ocenione u chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min lub dializowanych. Zaleca się monitorowanie hipokalcemii u chorych z zaburzeniami klirensu kreatyniny.</p> <p>Martwica kości szczęki jest rzadką, ale potencjalnie ciężką dolegliwością związaną ze stosowaniem BMA. Komisja ds. Aktualizacji zgadza się ze zmianami wprowadzonymi przez FDA dla kwasu pamidronowego, kwasu zoledronowego i denosumabu oraz zaleca przeprowadzanie przeglądów stomatologicznych u wszystkich chorych na raka oraz zaleca stosowanie stomatologii zapobiegawczej przed rozpoczęciem terapii inhibitorami funkcji osteoklastów, chyba że istnieją czynniki uniemożliwiające ocenę stomatologiczną. Zalecenia te powinny być przestrzegane, o ile jest taka możliwość. Podczas stosowania inhibitorów funkcji osteoklastów, chorzy powinni dbać o higienę jamy ustnej i jeśli to możliwe powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w obrębie kości szczęki lub okostnej.</p> <p>Większość przypadków ONJ zaobserwowano u chorych leczonych BMA lub bisfosfonianami dożylnie, u których przeprowadzono inwazyjny zabieg stomatologiczny, jednak przypadki ONJ odnotowano także u chorych leczonych BMA w innym podaniu, w tym bisfosfonianami stosowanymi doustnie oraz bezpośrednio działającymi inhibitorami osteoklastów.</p> <p>Zespół ekspertów sugeruje, że terapię z użyciem BMA należy kontynuować do czasu istotnego pogorszenia ogólnego stanu chorego. Zespół podkreśla, że należy zdefiniować co oznacza istotne pogorszenie stanu chorego. Brak jest dowodów odnoszących się do konsekwencji przerywania terapii z użyciem BMA po wystąpieniu jednego powikłania kostnego lub ich większej liczby.</p> <p>Zespół ekspertów rekomenduje, zgodnie z dobrą praktyką kliniczną, aby w chwili pojawienia się nowotworowego bólu kostnego rozpocząć standardowe leczenie bólu w skojarzeniu z terapią z zastosowaniem BMA. W ramach terapii bólu nowotworowego stosuje się NLPZ, opioidowe i nieopiodowe leki p/bólowe, kortykosteroidy, środki wspomagające, zabiegi inwazyjne, radiofarmaceutyki działające ogólnoustrojowo, radioterapię miejscową, zabiegi chirurgiczne. BMA należą do czynników wspomagających kontrolę bólu nowotworowego i nie są zalecane jako pierwsza linia leczenia bólu nowotworowego. Dożylnie podawany kwas pamidronowy lub kwas zoledronowy mogą być korzystne u chorych odczuwających ból spowodowany przerzutem do kości. Mogą również przyczynić się do łagodzenia bólu, gdy są stosowane równocześnie z analgetykami, systemową chemioterapią, radioterapią i/lub terapią hormonalną.</p> <p>Markery biochemiczne nie są rekomendowane w rutynowym monitorowaniu terapii z zastosowaniem BMA.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż w wielu badaniach klinicznych z udziałem BMA stosowano suplementację wapniem i witaminą D, nie podając jednocześnie wystarczających danych uzasadniających rekomendowanie określonego poziomu suplementacji, zespół ekspertów uzgodnił, że jeśli nie ma przeciwwskazań, to chorzy leczeni przy pomocy BMA powinni otrzymywać suplementację wapniem i witaminą D zgodnie ze schematami dawkowania</p>	

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	stosowanymi w badaniach klinicznych. Celem suplementacji jest wspieranie dobrego stanu układu kostnego oraz zmniejszanie ryzyka wystąpienia hipokalcemii związanej ze stosowaniem bisfosfonianów. W raku piersi, niedobór witaminy D jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby oraz ze zmniejszonym wskaźnikiem przeżywalności. Witamina D wzmacnia wchłanianie wapnia w jelitach, utrzymuje prawidłowe stężenie wapnia i fosforu i normalizuje proces mineralizacji kości. Amerykańskie Departament ds. Zdrowia zaleca przyjmowanie minimum 200 j.m.(5g) witaminy D dziennie.	
NICE 2009 [52]	Wytyczne zalecają rozważenie terapii bisfosfonianami u nowozdiagnozowanych chorych z przerzutami do kości, aby zapobiec powikłaniom kostnym i zmniejszyć nasilenie bólu. Wybór bisfosfonianu u chorych z przerzutami do kości powinien uwzględniać preferencje chorego oraz być ograniczony do leków, zarejestrowanych w tym wskazaniu. Napromienianie wiązką zewnętrzną z zastosowaniem pojedynczej dawki 8 Gy zalecana jest w leczeniu chorych z przerzutami do kości i odczuwających ból. Chirurg ortopeda powinien rozważyć profilaktyczny zabieg u wszystkich chorych, u których istnieje ryzyko złamań kości długich.	b/d
Szpiczak mnogi		
NCCN 2014^[48]	<p>Kwas pamidronowy (stosowany dożylnie co 4 tyg.) może zmniejszyć nasilenie bólu oraz częstość występowania powikłań kostnych, poprawić stan sprawności oraz zachować jakość życia chorych na szpiczaka mnogiego w stadium III, z co najmniej 1 zmianą osteolityczną. Kwas zoledronowy ma zbliżoną skuteczność do kwasu pamidronowego.</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ONJ.</p> <p>U chorych stosujących bisfosfoniany należy kontrolować czynność nerek.</p> <p>Kwas zoledronowy w porównaniu z kwasem klodronowym w badaniu przeprowadzonym na chorych ze szpiczakiem mnogim rozpoczynających chemioterapię bez względu na obecność przerzutów do kości istotnie zmniejsza ryzyko zgonu oraz wydłuża czas do progresji choroby. Leki mają zbliżony profil bezpieczeństwa, jednak w przypadku kwasu zoledronowego zaobserwowano częstsze występowanie potwierdzonej ONJ.</p> <p>Bisfosfoniany w skojarzeniu z leczeniem szpiczaka mnogiego zmniejszają częstość występowania złamań kręgow oraz prawdopodobnie zmniejszają nasilenie bólu. Wykazano porównywalne wyniki względem tych punktów końcowych dla porównania ZOL względem PAM.</p>	2A
	Zaleca się stosowanie bisfosfonianów u chorych na szpiczaka mnogiego bez względu na obecność przerzutów do kości.	1
	U chorych na „tłącego się” szpiczaka mnogiego lub szpiczaka w I stadium zaawansowania nie wyklucza się stosowania bisfosfonianów, jednak preferowane jest ich stosowanie w ramach badań klinicznych. U tych chorych zaleca się coroczne badanie kości (lub częściej, jeśli jest to klinicznie uzasadnione). W ramach badań klinicznych zalecane są badanie gęstości kości i inne badania oceniające metabolizm.	2A
AHS 2013 [6]	<p>W objawowym szpiczaku mnogim z przerzutami osteolitycznymi (lub bez nich), potwierdzonymi badaniem radiologicznym przerzutem litycznym do kości (lub bez przerzutów) lub z osteoporozą zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy (90 mg dożylnie co 4 tygodnie przez 2 lata); • kwas zoledronowy (4 mg dożylnie co 4 tygodnie przez 2 lata); • kwas klodronowy (1 600 mg doustnie, 1x/dobę przez 2 lata) jest akceptowalną alternatywą dla leków w podaniu dożylnym (jeśli stosowanie kwasu pamidronowego lub zoledronowego nie jest możliwe). 	b/d

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Zaleca się stosowanie witaminy D (1 000-2 000 j.m./dobę) oraz spożycie wapnia w dawce 1 500 mg/dziennie, o ile nie występuje hiperkalcemia.</p> <p>Zaleca się monitorowanie czynności nerek (stężenia kreatyniny w surowicy i całodobowy monitoring stężenia białka w moczu) każdorazowo przed podaniem bisfosfonianów, a w przypadku uszkodzenia kłębuszków lub kanalików należy wstrzymać leczenie.</p> <p>Bisfosfoniany należy stosować co 4 tygodnie przez 2 lata.</p> <p>Jeśli po 2 latach chory osiągnie remisję oraz choroba jest stabilna (faza plateau), można przerwać leczenie bisfosfonianami. W przypadku, gdy szpiczak mnogi wymaga dalszego aktywnego leczenia, można zmniejszyć częstotliwość stosowania bisfosfonianów do podania raz na 3 miesiące.</p> <p>Ryzyko wystąpienia ONJ można zminimalizować, przestrzegając następujących zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić kompleksowy przegląd stomatologiczny oraz zakończyć wszystkie inwazyjne zabiegi stomatologiczne; • należy przestrzegać corocznych wizyt stomatologicznych oraz stosować w jak największym stopniu zasady profilaktyki; • o ile to możliwe, należy unikać usuwania zębów; • co najmniej miesiąc przed usunięciem zęba przerwać stosowanie bisfosfonianów, leczenie można wznowić dopiero po całkowitym zagojeniu miejsca ekstrakcji zęba; • po usunięciu zęba zaleca się profilaktyczne zastosowanie antybiotyków, aby przyspieszyć gojenie oraz zapobiec zakażeniom, w czasie leczenia ONJ należy przerwać leczenie bisfosfonianami. 	
<p>ASCO 2007 [42]</p>	<p>W przypadku chorych ze szpiczakiem mnogim, u których w badaniach RTG lub innych badaniach obrazowych widoczne są zmiany lityczne w kości lub złamania kompresyjne kręgów kręgosłupa w wyniku osteopenii, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy (90 mg dożylnie przez co najmniej 2 godz. co 3-4 tygodnie); • kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez co najmniej 15 minut co 3-4 tygodnie). <p>W świetle danych z badania dotyczącego stosowania kwasu zoledronowego w porównaniu z kwasem pamidronowym, preferowane jest stosowanie kwasu pamidronowego do czasu uzyskania większej ilości informacji na temat ONJ. Klodronian jest alternatywnym bisfosfonianem, podawanym dożylnie lub doustnie, zatwierdzonym na całym świecie z wyjątkiem Stanów Zjednoczonych.</p> <p>U chorych z wcześniej występującym łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się redukcję dawki kwasu zoledronowego, przy czym zmiany w czasie infuzji lub w odstępie między kolejnymi dawkami nie są konieczne. Nie przeprowadzono badań oceniających działanie kwasu zoledronowego u chorych z upośledzeniem czynności nerek o ciężkim nasileniu, w związku z czym nie jest zalecany w tej grupie chorych.</p> <p>Kwas pamidronowy w dawce 90 mg podawany przez 4-6 godzin jest zalecany u chorych z rozległymi zmianami kostnymi i istniejącą upośledzeniem czynności nerek o ciężkim nasileniu (klirens kreatyniny <30 ml/min). U chorych z wcześniej istniejącym upośledzeniem czynności nerek, zaleca się rozważenie redukcji dawki początkowej kwasu pamidronowego.</p> <p>Należy unikać stosowania wlewów krótszych niż 2 godz. (kwas pamidronowy) oraz 15 min. (kwas zoledronowy).</p> <p>Zgodnie z zaleceniami FDA rekomendowana jest kontrola stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego. W przypadku chorych leczonych bisfosfonianami, u których wystąpiło pogorszenie czynności nerek bez określonej przyczyny, należy wstrzymać podawanie kwasu zoledronowego lub kwasu pamidronowego. Terapię można wznowić, stosując dawkowanie sprzed przerwania leczenia, jeśli</p>	<p>b/d</p>

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>stężenie kreatyniny powróci do poziomu 10% wartości początkowej. Należy regularnie poddawać kontroli stężenie wapnia, elektrolitów, fosforanów, magnezu, hematokrytu/hemoglobiny, mimo braku dowodów odnośnie częstości takich kontroli.</p> <p>W badaniu RCT wskazano na brak korzyści z miesięcznej kuracji bisfosfonianami po tandemowym przeszczepieniu szpiku. Nie odnotowano różnic w liczbie powikłań kostnych w grupach przyjmujących kwas pamidronowy w porównaniu z grupą, w której nie stosowano terapii podtrzymującej po 29-miesięcznym okresie obserwacji. Zalecany czas leczenia bisfosfonianami to 2 lata w podaniu co 4 tyg.</p> <p>Po 2 latach lekarze powinni rozważyć przerwanie terapii bisfosfonianami u chorych ze stabilną lub wykazującą odpowiedź na leczenie chorobą, jednak ich dalsze zastosowanie leży w gestii lekarza prowadzącego. Brak jest danych pozwalających wskazać dokładne zalecenia dotyczące czasu trwania terapii bisfosfonianami w tej grupie chorych. U chorych, u których przerwano leczenie po 2 latach, wznowienie powinno nastąpić w momencie nawrotu choroby wraz z nowym powikłaniem kostnych</p> <p>Markery biochemiczne nie są zalecane w celu rutynowego monitorowania terapii bisfosfonianami.</p> <p>Dożylnie podawany kwas pamidronowy lub kwas zoledronowy jest rekomendowany w przypadku chorych odczuwających ból powstały w wyniku rozwoju zmian osteolitycznych oraz jako leczenie wspomagające u chorych otrzymujących radioterapię, analgetyki lub poddanych zabiegom chirurgicznym w celu ustabilizowania złamań lub kości, których grozi złamanie.</p> <p>Martwica kości szczęki jest rzadką, ale potencjalnie ciężką dolegliwością związaną z dożylnym stosowaniem bisfosfonianów. Komisja ds. Aktualizacji zgadza się ze zmianami wprowadzonymi przez FDA dla bisfosfonianów i zaleca przeprowadzanie przeglądów stomatologicznych u wszystkich chorych na raka oraz stosowanie stomatologii zapobiegawczej przed rozpoczęciem terapii inhibitorami funkcji osteoklastów. Podczas stosowania inhibitorów funkcji osteoklastów, chorzy powinni dbać o higienę jamy ustnej i jeśli to możliwe powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w obrębie kości szczęki lub okostnej. Aktywne zakażenia w jamie ustnej powinny być wyleczone, a miejsca wysokiego ryzyka zakażenia powinny być wykluczone.</p>	
Niedrobnokomórkowy rak płuca		
NCCN 2014a [50]^	U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości zaleca się stosowanie paliatywnej radioterapii zewnętrznej wraz z ortopedycznym usztywnieniem kości, jeśli istnieje ryzyko złamania. Należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub denosumabu.	2A
ESMO 2012a* [60]	Kwas zoledronowy jest rekomendowany w IV stadium choroby z przerzutami do kości. Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko powstania powikłania kostnego np. złamania patologicznego, ucisku na rdzeń kręgowy, konieczności napromieniania i zabiegów chirurgicznych w obrębie kości.	IA
	Denosumab wykazał nie mniejszą skuteczność (IA) oraz wykazał tendencję do wyższej skuteczności w stosunku do kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku płuc (IIB).	IA/IIB
Rak nerki		
NCCN 2013a [49]^	<p>W leczeniu paliatywnym raka nerki zaleca się m.in. bisfosfoniany, w szczególności, jeśli u chorego występują bolesne przerzuty do kości. Stosowanie bisfosfonianów zalecane jest u chorych na raka z przerzutami do kości z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min. Szczególnie wskazane jest jednoczesne stosowanie wapnia oraz witaminy D.</p> <p>Skuteczność bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym została potwierdzona w badaniach klinicznych, natomiast skuteczności inhibitorów</p>	2A

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	ligandu RANK (m.in. denosumabu) nadal jest przedmiotem badań klinicznych. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wykazał nie mniejszą skuteczność w opóźnianiu wystąpienia powikłań kostnych.	
ESMO 2012* [18]	Terapia z wykorzystaniem bisfosfonianów (kwasu zoledronowego) pozwala zredukować ryzyko wystąpienia powikłań kostnych u chorych na raka nerki z przerzutami do kości. Rekomendacja bisfosfonianów dla tej grupy oparta jest na ocenie oczekiwanego czasu przeżycia i prawdopodobieństwie redukcji nasilenia objawów.	IIA
	Nowe środki inne niż bisfosfoniany (np. rad-223 i denosumab) są obecnie dostępne (lub będą dostępne w niedalekiej przyszłości), ale ich zastosowanie w raku nerki jest wciąż badane.	b/d
Ucisk rdzenia kręgowego Ucisk rdzenia kręgowego u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym		
NICE 2008 [53]	U chorych na szpiczaka lub raka piersi z zajęciem kręgow zaleca się stosowanie bisfosfonianów, aby zmniejszyć nasilenie bólu i ograniczyć ryzyko złamania/splaszczenia kręgow. Bisfosfoniany nie powinny być stosowane w leczeniu bólów kręgosłupa u chorych z zajęciem kręgow w guzach pierwotnych innych niż szpiczak, rak piersi lub rak gruczołu krokowego (jeśli konwencjonalne leczenie przeciwbólowe jest niewystarczające) lub aby zapobiec związanemu z przerzutem uciskowi kręgow (wyjątkiem jest zastosowanie w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną). Rekomendacje są oparte na danych zaczerpniętych z wysokiej jakości metaanalizy, przeglądów systematycznych badań randomizowanych i badań randomizowanych z małym ryzykiem błędu systematycznego.	b/d

* wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii: IA- Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; IIB - Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją; IIA – Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją;

^Kategoria 1 – oparta na wysokim poziomie wiarygodności danych, jednogłówna zgoda NCCN odnośnie prawidłowości interwencji; Kategoria 2A – oparta na niższym poziomie wiarygodności danych, jednogłówna zgoda NCCN odnośnie prawidłowości interwencji

Źródło: opracowanie własne

3.8.2. Rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów wydanych przez organizacje zagraniczne opisujących rekomendacje finansowe dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym dla następujących leków:

Kwas zoledronowy

- rekomendację *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2010 roku dotyczącą chorych na raka nerki [44];
- rekomendację *Haute Autorite de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2010 dotyczącą chorych na nowotwór złośliwy [25];

Kwas klodronowy

- rekomendację HAS z roku 2010 dotyczącą chorych na nowotwór złośliwy [26];

Denosumab

- rekomendację HAS z roku 2012 dotyczącą chorych z guzami litymi [24];
- rekomendację *National Health Service* (NHS, brytyjski system służby zdrowia) z 2012 roku dotyczącą chorych z guzami litymi (poza rakiem gruczołu krokowego) [57];
- rekomendację NICE z roku 2012 dotyczącą chorych z guzami litymi [51];
- rekomendację *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotyczące poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z roku 2011 dotyczącą chorych na raka piersi [61].

Kwas zoledronowy uzyskał dwie pozytywne rekomendacje. CCO w 2010 roku zaleciła stosowanie kwasu zoledronowego w leczeniu chorych na raka nerki z przerzutami do kości. W tym samym roku HAS zalecił utrzymanie na liście leków refundowanych kwasu zoledronowego w następującym wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na nowotwór złośliwy z przerzutami do kości.

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

Dla denosumabu wydano cztery pozytywne rekomendacje we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z guzami litymi oraz z przerzutami do kości. W 2012 roku HAS u wszystkich chorych dodatkowo zalecił suplementację wapniem (w dawce przynajmniej 500 mg) oraz witaminą D (400 j.m.). NICE w 2012 roku zarekomendował stosowanie denosumabu w podanym wskazaniu, ale pod warunkiem, że jako alternatywa mogą być zastosowane bisfosfoniany oraz jeśli zostanie przez producenta zapewniony dostęp do leczenia denosumabem po niższej cenie. Ponadto nie zalecał stosowania denosumabu u chorych na raka gruczołu krokowego. W 2011 PBAC zarekomendował włączenie denosumabu do programu świadczeń farmaceutycznych (PBS, ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*), jako kontynuacji terapii w przerzutach do kości u chorych na raka piersi oraz raka gruczołu krokowego.

Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania opisanych opcji terapeutycznych przedstawiono poniżej. Należy podkreślić, że nie uwzględniano wytycznych dotyczących chorych na raka gruczołu krokowego ze względu na charakter przerzutów do kości.

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Tabela 8
Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami osteolitycznymi

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Kwas zoledronowy		
CCO 2010 [44]	Pozytywna	Kwas zoledronowy jest zalecany w leczeniu chorych na raka nerki z przerzutami do kości .
HAS 2010a [25]	Pozytywna	Komitet Przejrzystości zaleca utrzymać na liście leków refundowanych kwas zoledronowy w następującym wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, napromienianie kości lub zabiegi chirurgiczne w obrębie kości, hiperkalcemia spowodowana chorobą nowotworową) u chorych na nowotwór złośliwy z przerzutami do kości.
Kwas klodronowy		
HAS 2010 [26]	Pozytywna	Komitet Przejrzystości zaleca utrzymać na liście leków refundowanych kwasu klodronowego (kapsułki 400 mg, tabletki powlekane 800 mg) w następującym wskazaniu: leczenie paliatywne chorych z osteolizą spowodowaną nowotworem złośliwym z hiperkalcemią lub bez niej jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem guza.
Denosumab		
HAS 2012 [24]	Pozytywna	HAS zaleca włączenie na listę leków refundowanych denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, napromienianie kości, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny w obrębie kości) u dorosłych chorych z guzami litymi oraz z przerzutami do kości. Zaleca się podawanie denosumabu, co 4 tygodnie w dawce 120 mg, w postaci pojedynczej podskórnej iniekcji w udo, brzuch lub przedramię. U wszystkich chorych, dodatkowo wymagana jest suplementacja wapniem (w dawce przynajmniej 500 mg) oraz witaminą D (400 j.m.).
NHS 2012 [57]	Pozytywna	Uwaga: rekomendacja odwołuje się do rekomendacji NICE 2012

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2012 [51]	Pozytywna	<p>Denosumab jest rekomendowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych na raka piersi bądź z innymi guzami litymi (z wyjątkiem raka piersi) z przerzutami do kości, o ile:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jako alternatywa mogą być zastosowane bisfosfoniany ▪ producent zapewni dostęp do leczenia denosumabem po ustalonej niższej cenie <p>Denosumab nie jest zalecany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.</p> <p>Dorośli z guzami litymi oraz przerzutami do kości otrzymujący denosumab w celu zapobiegania powikłaniom kostnym we wskazaniu innym niż przedstawiony powyżej, powinni kontynuować leczenie do czasu aż lekarz uzna za stosowne przerwanie terapii.</p>
PBAC 2011 [61]	Pozytywna	<p>W oparciu o analizę kosztów porównującą denosumab (koncentrat do sporządzania wlewu dożylnego, 120 mg) i kwas zoledronowy (koncentrat do sporządzania wlewu dożylnego, 4 mg) zalecono wpisanie denosumabu do wykazu leków refundowanych w leczeniu przerzutów do kości u chorych na raka piersi oraz raka gruczołu krokowego.</p> <p>PBAC rekomenduje włączenie denosumabu na listę leków PBS, do przepisywania przez praktykujące pielęgniarki w ramach umów o współpracy (ang. <i>collaborative agreements</i>) tylko jako kontynuacja terapii.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [25, 26, 24, 44, 51, 57, 61]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

3.8.3. Wytyczne polskie dotyczące leczenia

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym:

- Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGS) z 2013 roku [62];
- Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 i 2012 roku [63, 64].

Nie uwzględniano wytycznych dotyczących leczenia chorych na raka prostaty.

Polska Grupa Szpiczakowa zaleca stosowanie następujących bisfosfonianów w celu zapobiegania, opóźniania występowania i redukcji liczby powikłań kostnych i hiperkalcemii:

- kwas zoledronowy w dawce 4 mg podawany dożylnie co 3-4 tygodnie jako leczenie z wyboru;
- kwas pamidronowy 30-90 mg podawany dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawki 30 lub 60 mg są równie skuteczne, co dawka 90 mg, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych;
- kwas kłodronowy 1 600 mg/dziennie (2 x800 mg) podawany doustnie przez dłuższy czas, zalecany tylko u chorych, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie.

Zgodnie z zaleceniami PGS leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na szpiczaka, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytowy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii oraz u tych, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą MRI lub PET połączonej z TK, obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów. Powinno się natomiast rozważyć wdrożenie bisfosfonianów u chorych z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.

U chorych z niewydolnością nerek zaleca się stosowanie bisfosfonianów w zredukowanych dawkach. W związku z możliwością wystąpienia hipokalcemii w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy.

Ponieważ u chorych leczonych bisfosfonianami istnieje zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki, w celu prewencji tego powikłania, wskazane jest podczas leczenia bisfosfonianami wyleczenie wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii, prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych, unikanie niekoniecznych zabiegów stomatologicznych i wstrzymanie terapii bisfosfonianami na 3 miesiące przed inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi i do 3 miesięcy po tych zabiegach.

Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony. Uważa się, że najkorzystniejsza jest terapia bezterminowa. Natomiast u chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję szpiczaka i byli leczeni bisfosfonianami przez dwa lata, można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki bisfosfonianów. W przypadku nawrotu choroby wskazane jest ponowne rozpoczęcia podawania bisfosfonianów.

Polska Unia Onkologii w ramach leczenia antyosteolitycznego u chorych na szpiczaka mnogiego zaleca stosowanie następujących bisfosfonianów:

- kwas pamidronowy 90 mg podawany dożylnie w 4-godzinym wlewie co 4 tygodnie lub 30 mg podawany dożylnie w 2-godzinym wlewie co 1 tydzień;
- kwas klodronowy 1 600-2 400 mg/dobę (2-3 x800 mg podawany doustnie przez dłuższy czas);
- kwas zoledronowy 2-8 mg podawany dożylnie w 15-30 minutowym wlewie co 4 tygodnie.

U chorych z rakiem piersi PUO zaleca stosowanie bisfosfonianów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych przerzutów do kości i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszenia nasilenie bólu i poprawy jakości życia chorych.

PUO zaleca w tej grupie chorych następujący sposób dawkowania bisfosfonianów:

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

Zgodnie z wytycznymi PUO bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D i jeśli to możliwe, należy je łączyć z leczeniem przyczynowym. Głównym przeciwwskazaniem do podania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $>3,0$ mg/dl). Podczas stosowania tych leków zalecana jest, w odstępach 2-3 miesięcznych, ocena stężenia kreatyniny i stanu kości szczęki.

Zgodnie z tymi wytycznymi zaleca się u chorych z rakiem piersi, zwłaszcza u tych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów ze względu na niewydolność nerek, stosowanie denosumabu w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej, ponieważ w przypadku denosumabu nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. W czasie przyjmowania denosumabu zalecana jest dodatkowa suplementacja wapniem i witaminą D.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Zalecenia dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami osteolitycznymi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii*
Szczyzak plazmocytowy (mnogi)	
PGS 2013 [62]	<p>Bisfosfoniany to grupa leków o najlepiej udokumentowanym działaniu zapobiegawczym, opóźniającym wystąpienie i redukującym liczbę powikłań kostnych a także hiperkalcemii. Leki te zmniejszają resorpcję kostną poprzez hamujące działanie na osteoklasty.</p>
	<p>Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy w dawce 4 mg podawany dożylnie co 3-4 tygodnie jako leczenie z wyboru w związku z wykazaniem przedłużonego czasu przeżycia chorego w stosunku do kwasu klodronowego; • kwas pamidronowy 30-90 mg podawany dożylnie co 3-4 tygodnie. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych jak kwas zoledronowy, jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia chorych; • kwas klodronowy 1 600 mg/dziennie (2 x800 mg) podawany doustnie przez dłuższy czas. Jest on zalecany tylko u chorych, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie. <p>Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zalecane jest dodatkowe stosowanie doustne wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku.</p>
	<p>Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na szpiczaka, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytowy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U chorych, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego lub pozytonową tomografią emisyjną połączoną z tomografią komputerową, korzyść z leczenia bisfosfonianami nie jest pewna.</p>
	<p>Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii: gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu i bezobjawowy szpiczak plazmocytowy. Wydaje się, że korzystne jest wdrożenie bisfosfonianów u chorych z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytoowego.</p>
	<p>U chorych z niewydolnością nerek zaleca się dużą ostrożność i stosowanie bisfosfonianów w zredukowanych dawkach.</p>

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii*
	<p>Chorzy leczeni bisfosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena i wyleczenie przez lekarza stomatologa wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami; • prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych; • unikanie niekoniciecznych zabiegów stomatologicznych podczas leczenia bisfosfonianami, wstrzymanie terapii bisfosfonianami na 3 miesiące przed i do 3 miesięcy po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych. <p>W związku z możliwością wystąpienia hipokalcemii w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy.</p> <p>Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony. Na podstawie aktualnych badań, uważa się, że najkorzystniejsza jest terapia bezterminowa. Natomiast u chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję szpiczaka i byli leczeni bisfosfonianami przez dwa lata, można rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie częstotliwości lub dawki bisfosfonianów. W przypadku nawrotu choroby wskazane jest ponowne rozpoczęcia podawania bisfosfonianów.</p>
PUO 2012 [64]	<p>W ramach leczenia antyosteolitycznego zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy 90 mg podawany dożylnie w 500 ml 0,9% NaCl w 4-godzinym wlewie co 4 tygodnie lub 30 mg podawany dożylnie w 500 ml 0,9% NaCl w 2-godzinym wlewie co 1 tydzień; • kwas kłodronowy 1600-2400 mg/d. (2-3 x800 mg podawany doustnie przez dłuższy czas); • kwas zoledronowy 2-8 mg podawany dożylnie w 50 ml 0,9% NaCl w 15-30 minutowym wlewie co 4 tygodnie.
Rak piersi	
PUO 2013 [63]	<p>Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów do kości i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia chorych.</p> <p>W leczeniu przerzutów do kości bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny >3,0 mg/dl). Jeśli to możliwe, bisfosfoniany należy łączyć z leczeniem przyczynowym. Podczas stosowania tych leków należy w odstępach 2-3 miesięcznych oceniać stężenie kreatyniny i stan kości szczęki.</p> <p>Zaleca się następujący sposób dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy 90 mg podawany dożylnie w co najmniej 90 minutowym wlewie co 28-42 dni lub 60 mg podawany dożylnie co 21 dni; • kwas kłodronowy 1500 mg dożylnie, wlew co najmniej 2-godzinny co 28-42 dni lub 1600 mg doustnie (w 1-2 dawkach) codziennie; • kwas zoledronowy 4 mg podawany dożylnie, wlew 15-minutowy co 28-42 dni. <p>Denosumab – monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw ligandowi receptora RANK, zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnych różnic pod względem czasu przeżycia. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. Z tego powodu denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów ze względu na niewydolność nerek. Denosumab należy kojarzyć z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej.</p>

*nie przedstawiono informacji o poziomie rekomendacji;
Źródło: opracowanie własne na podstawie [62, 64, 63]

3.8.4. Rekomendacje polskie dotyczące finansowania

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym przeszukano stronę internetową AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych³).

Odnaleziono Rekomendację Prezesa AOTM dotyczącą denosumabu (Xgeva) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości [1].

Denosumab uzyskał negatywną rekomendację. Prezes AOTM, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, zarekomendował usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, ze względu na brak potwierdzonej możliwości znamiennej wydłużenia czasu przeżycia chorych. W rekomendacji wskazano ponadto na konieczność przeprowadzenia dalszych badań potwierdzających wyższą skuteczność denosumabu w stosunku do innych, już stosowanych technologii medycznych.

Nie odnaleziono dokumentów świadczących o podejmowaniu przez AOTM oceny innych leków w analizowanym wskazaniu.

4. Interwencja – kwas zoledronowy (Zoledronic acid Actavis)

Produkt leczniczy (produkt generyczny) Zoledronic acid Actavis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 kwietnia 2012 roku [19, 104]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Actavis Group PTC ehf. Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis dostępny jest w postaci koncentratu 4 mg/5 ml do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego

³ nie uwzględniano dokumentów dotyczących wyłącznie nowotworów z przerzutami innymi niż osteolityczne

(w postaci jednowodzianu). Jeden mililitr koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodzianu) [104].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) kwas zoledronowy należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05B A08 [104].

4.1. Działanie leku

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe;
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne [104].

4.3. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręków, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości;
- leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych chorych [104].

4.4. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis musi być przepisywany i podawany chorym wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów [104].

Dorośli i chorzy w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego, co 3 do 4 tygodnie [104].

Chorzy powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę [104].

Podejmując decyzję o leczeniu chorych z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, należy uwzględnić, że początek działania leku występuje po 2-3 miesiącach [104].

Zaburzenie czynności nerek

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis u chorych ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć

stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny. Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis nie jest wskazany do stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość klirensu kreatyniny <30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis wyłączono z leczenia chorych, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 mikromol/l lub 3,0 mg/dl. U chorych z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości klirensu kreatyniny od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis [104].

Tabela 10.
Dawkowanie kwasu zoledronowego w zależności od klirensu kreatyniny

Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis*
>60	4,0 mg kwasu zoledronowego
50-60	3,5 mg* kwasu zoledronowego
40-49	3,3 mg* kwasu zoledronowego
30-39	3,0 mg* kwasu zoledronowego

*dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC, ang. *Area Under the Curve*) wynoszą 0,66 (mg/godz./l) (klirens kreatyniny=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek chorym z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u chorych z klirensem kreatyniny 75 ml/min. Źródło: opracowanie własne [104].

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis, przed podaniem każdej następnej dawki należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

- dla chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (<1,4 mg/dl lub <124 mikromol/l), wzrost o 0,5 mg/dl lub 44 mikromol/l;
- dla chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (>1,4 mg/dl lub >124 mikromol/l), wzrost o 1,0 mg/dl lub 88 mikromol/l [104].

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$. Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii [104].

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następnie rozcieńczony w 100 ml, należy podawać w pojedynczej infuzji dożylną trwającej przynajmniej 15 minut [104].

U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego. Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis [104].

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustalonym dawkowaniem:

- 4,4 ml dla dawki 3,5 mg;
- 4,1 ml dla dawki 3,3 mg;
- 3,8 ml dla dawki 3,0 mg [104].

Pobrany koncentrat należy następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% w/v NaCl lub w 5% w/v roztworze glukozy. Dawka leku musi być podana w jednorazowej infuzji dożylną, trwającej nie krócej niż 15 minut [104].

Nie wolno mieszać koncentratu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną [104].

Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis chorzy muszą być odpowiednio nawodnieni [104].

5. Wybór potencjalnych komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--	--

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania kwasu zoledronowego

Kwas zoledronowy znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz Załącznik C.68: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Kwas zoledronowy jest zatem w pełni finansowany (Załącznik C.68) oraz finansowany za odpłatnością ryczałtową (Załącznik A1) u chorych na zaawansowanego hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kośćca w zapobieganiu powikłaniom kostnym.

Kwas zoledronowy nie jest aktualnie finansowany w analizowanej populacji docelowej, niemniej w przypadku objęcia go finansowaniem ze środków publicznych najprawdopodobniej będzie finansowany

W poniższej tabeli (Tabela 13) przedstawiono produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy znajdujące się na *Wykazie leków refundowanych* wraz z informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną detaliczną/hurtową (w zależności od danych przedstawionych w Załącznikach do Obwieszczenia), wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Tabela 13.

Ceny refundowanych preparatów kwasu zoledronowego (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz Załącznik C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna/Cena hurtowa [PLN]*	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Załącznik A1:							
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Acidum zoledronicum	Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)	146.3, Leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniany do podawania pozajelitowego – kwas zoledronowy	270,00	305,86	305,86	ryczałt
	Symdronic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol.		270,00	305,86	305,86	
	Zoledronic Acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)		306,37	344,40	305,86	
	Zoledronic Acid Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)		319,14	357,94	305,86	
	Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol.		425,52	470,71	305,86	
Załącznik C:							
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Acidum zoledronicum	Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)	1117.0, bisfosfoniany – kwas zoledronowy	270,00	286,20	286,20	bezpłatne
	Zoledronic Acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)		306,37	324,75	286,20	

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna/Cena hurtowa [PLN]*	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Zoledronic Acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	4 fiol. (5 ml)		1225,5	1299,03	1144,8	
	Zoledronic Acid Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol. (5 ml)		319,14	338,29	286,20	
	Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5ml	1 fiol.		425,52	451,05	286,20	

*Załącznik A1 – cena detaliczna, Załącznik C – cena hurtowa;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54] i *Obwieszczenie MZ o sprostowaniu błędów* [55]

6.2. Sposób finansowania komparatorów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne), przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

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

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

Przeszukano również odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów oraz wystąpiono z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie raportu PSUR (ang. *periodic safety update report* – okresowy raport o bezpieczeństwie).

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁴ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [71]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja** dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne⁵;
- **interwencja**: kwas zoledronowy podawany w 15-minutowym wlewie (dawkowanie: 4 mg, co 3-4 tyg.)⁶;
- **metodyka**: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

⁵ nie uwzględniano przeglądów dotyczących jedynie raka gruczołu krokowego; uwzględniano natomiast chorych z przerzutami mieszanymi;

⁶ włączano także przeglądy, w których nie podano informacji o dawkowaniu oraz jeśli ZOL podawany był w formie 5-minutowego wlewu, zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania;

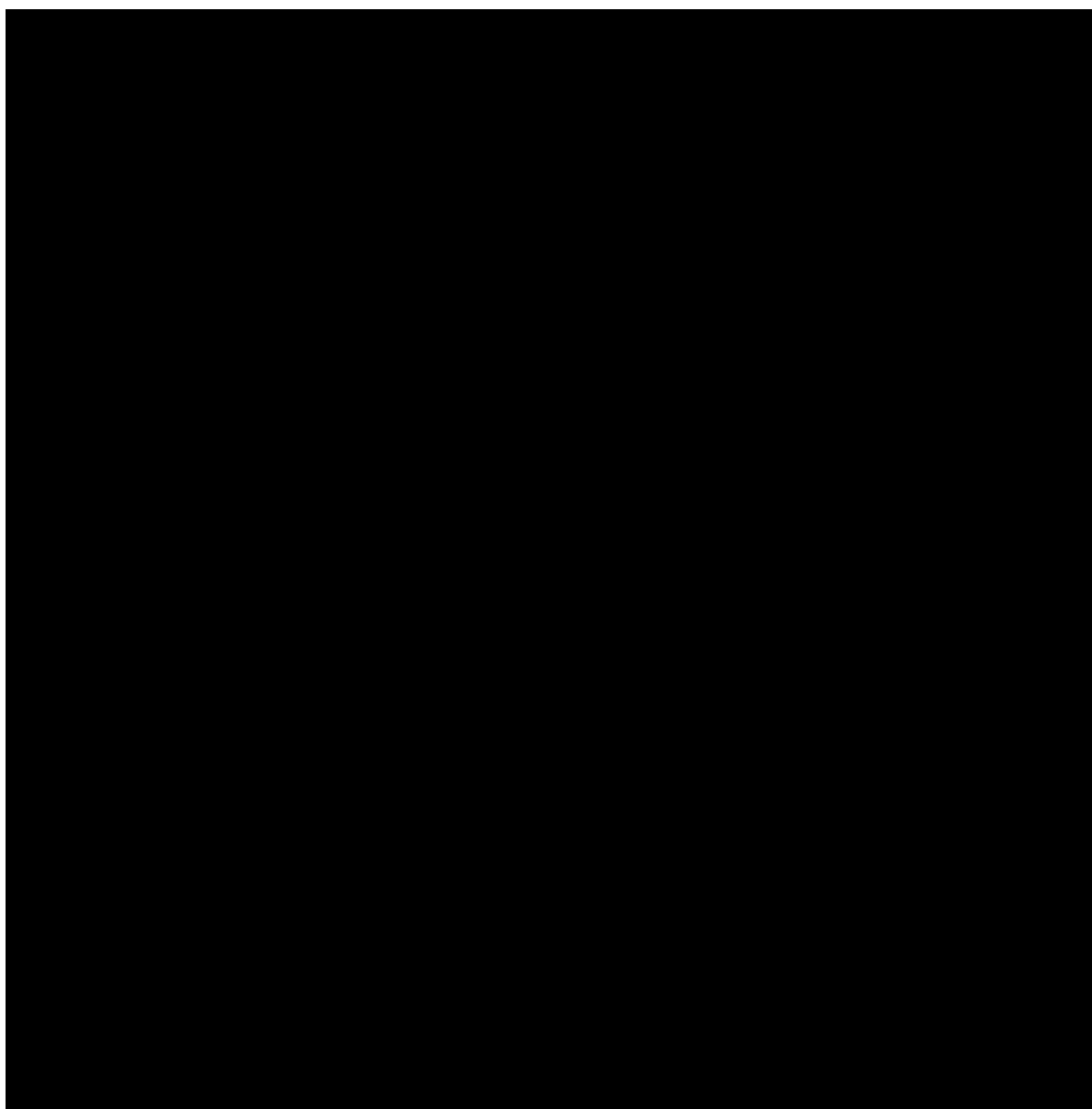
Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na wczesnego raka;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars of varying lengths]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- **populacja:** dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne⁷;
- **interwencja:** kwas zoledronowy podawany w 15-minutowym wlewie (dawkowanie: 4 mg, co 3-4 tyg.)⁸;
- **komparator**⁹:

⁷ nie uwzględniano badań dotyczących jedynie raka gruczołu krokowego; uwzględniano natomiast chorych z przerzutami mieszanymi

⁸ włączano także badania, w których nie podano informacji o dawkowaniu oraz jeśli ZOL podawany był w formie 5-minutowego wlewu, zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania

⁹ włączano także badania, w których nie podano informacji o dawkowaniu;

- **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na wczesnego raka;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi w Rozdziale 5, inny niż wyżej wymieniony;
- **punkty końcowe:** nie dotyczy¹⁰;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski¹¹.

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

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa:

- **populacja:**

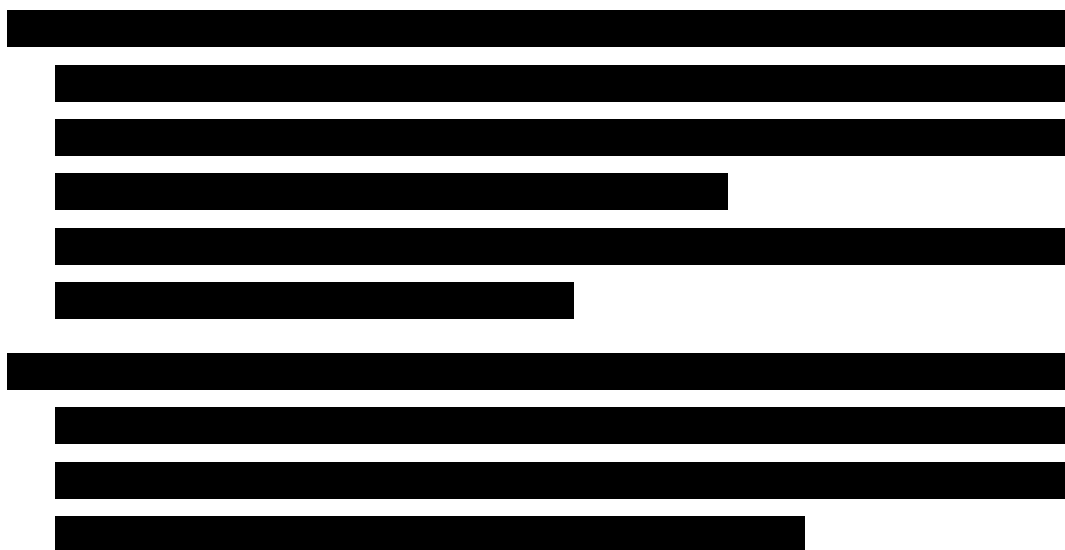
¹⁰ punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w analizie oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

¹¹ włączano badania, w których uczestniczyło łącznie powyżej 10 chorych;

- o dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne¹²;

- **interwencja:**

- o kwas zoledronowy podawany w 15-minutowym wlewie (dawkowanie: 4 mg, co 3-4 tyg.)¹³;



- **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatorów, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na wczesnego raka;

¹² nie uwzględniano badań dotyczących jedynie raka gruczołu krokowego; uwzględniano natomiast chorych z przerzutami mieszanymi;

¹³ włączano także przeglądy, w których nie podano informacji o dawkowaniu oraz jeśli ZOL podawany był w formie 5-minutowego wlewu, zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania;

- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- **metodyka:** inna niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

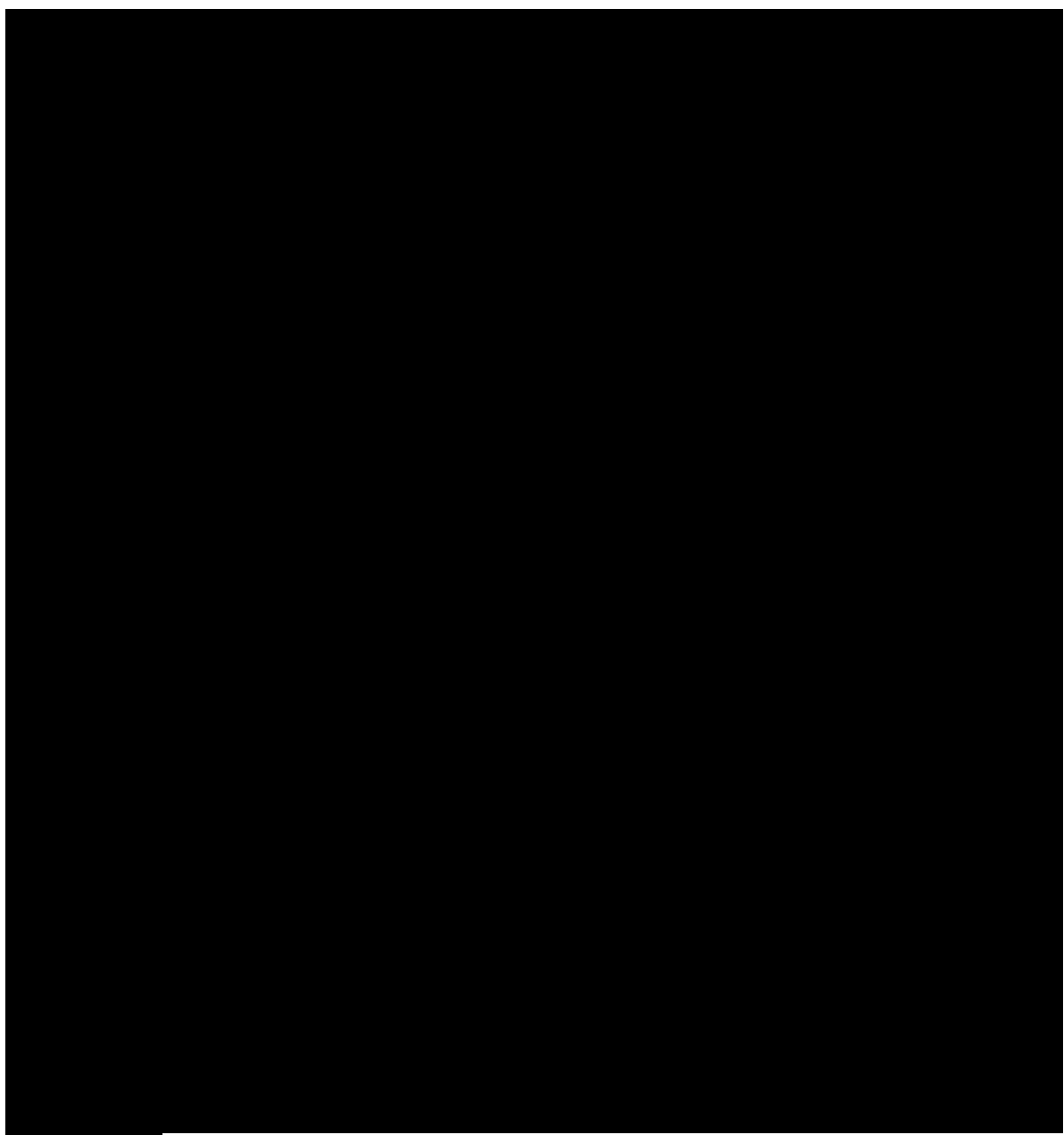
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cooka [15]. Wszystkie przeglądy włączone do analizy, zgodnie z tymi kryteriami, zostały zakwalifikowane jako systematyczne, tj. otrzymały co najmniej 4 punkty na 5 możliwych do uzyskania. W załączniku 18.5 (Tabela 115) przedstawiono opis zastosowanych kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [31]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [83], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS, jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [67]. W załączniku 18.8 przedstawiono wzory skal (Tabela 116, Tabela 117, Tabela 118).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [23] (Tabela 119 w załączniku 18.8).

7.6. Analiza statystyczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

7.7. Charakterystyka i wnioski z włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

7.8. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

[REDACTED]



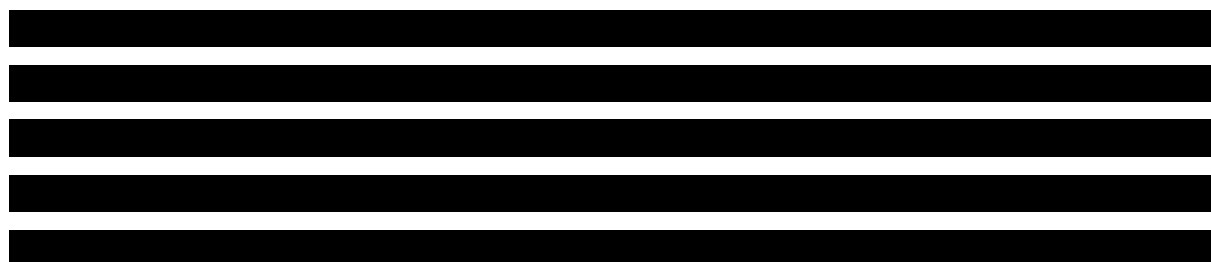
7.8.1. Punkty końcowe

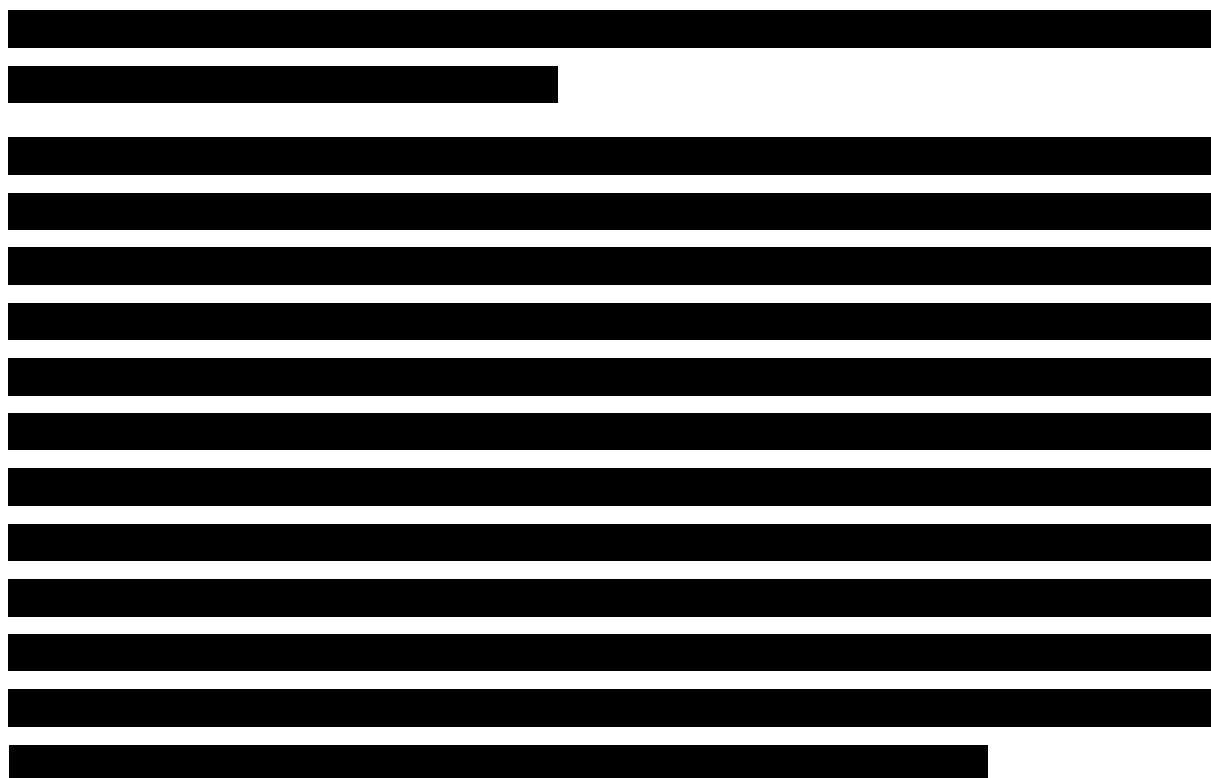
W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające:

- liczbę chorych z SRE;
- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- zmianę stanu sprawności w skali ECOG;
- czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- analizę ryzyka rozwoju SRE;
- roczny wskaźnik chorobowości kostnej (SMR, ang. *skeletal morbidity rate*);
- średnie nasilenie bólu;
- odpowiedź na leczenie;
- wyniki badań laboratoryjnych;
- częstość występowania zgonów;
- profil bezpieczeństwa.

Według Cochrane Handbook [27] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.





W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych w badaniach punktów końcowych (Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20) oraz ich definicje (Tabela 21).

Zestawień dokonano w podziale ze względu na metodykę badań oraz komparator.

Tabela 18.
Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

*lub ostatni dostępny pomiar;

**analizowany w ramach oceny bezpieczeństwa;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19.
Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 20.
Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs

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

*lub ostatni dostępny pomiar;
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 21.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonego do analizy

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

I	II	III	IV
I	II	III	IV

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

I	II	III	IV
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

I	II	III	IV
I			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna




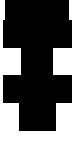
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

I	II	III	IV
I			

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

[REDACTED]	[REDACTED]	I	II
[REDACTED]			
I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII	[REDACTED]	I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII	I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII
[REDACTED]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

I		II	III
II			
III			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

I	II	III	IV
I	II	III	IV
I	II	III	IV

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

I	II	III	IV
I	II	III	IV

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

I	II	III	IV
I	II	III	IV
I	II	III	IV

* lub ostatni dostępny pomiar;
Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Ocena homogeniczności

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań, uwzględniając opis metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Spośród wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań ocenie homogeniczności poddano:

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KWASU ZOLEDRONOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ RANDOMIZOWANYCH

W celu przeprowadzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem komparatorów przeprowadzono szczegółową analizę trzech badań randomizowanych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.1.1. Powikłania kostne

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

8.1.1.1. Liczba chorych z co najmniej jednym SRE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 22

Liczba chorych z co najmniej jednym SRE bez uwzględnienia HCM oraz chorych wymagających napromieniania kości na podstawie badania [REDACTED]

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

*wynik w populacji ITT;
Źródło: opracowanie własne

8.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

8.2.1. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.2.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.2.3. Stan sprawności w skali ECOG

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

8.2.4. Powikłania kostne

[Redacted text block]

8.2.4.1. Liczba chorych z SRE

[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]

8.2.4.2. Czas do wystąpienia pierwszego SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8.2.4.3. Analiza ryzyka rozwoju SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

8.2.5. Roczny wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

8.2.6. Nasilenie bólu w ocenie chorego w skali BPI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

8.2.7. Odpowiedź na leczenie

[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 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]

8.2.8. Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa w odcinku lędźwiowym w projekcji przednio-tylnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

8.2.9. Markery obrotu kostnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

8.3. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3.1. Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.3.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3.3. Zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z leczeniem

[REDACTED]

8.3.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8.3.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

[REDACTED]

[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 text block]

8.3.3.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.3.3.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8.3.3.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[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 text block]

8.3.3.6. Zaburzenia psychiczne

[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]

8.3.3.7. Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.3.3.8. Zaburzenia serca

[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]

8.3.3.9. Zaburzenia naczyniowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

8.3.3.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.3.3.11. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars of varying lengths]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

8.3.3.12. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8.3.3.13. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

8.3.3.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

8.3.3.15. Zmiana wskaźników laboratoryjnych

[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 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1.1. Powikłania kostne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna



Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]										

9.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.1. Czas przeżycia całkowitego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.2. Stan sprawności w skali ECOG

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

9.2.3. Powikłania kostne

[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]

9.2.3.1. Czas do wystąpienia pierwszego SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

9.2.3.2. Analiza ryzyka rozwoju SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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 text block]

9.2.3.3. Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]								

9.3. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.3.1. Zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

9.3.2. Zmiana wskaźników laboratoryjnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

10. Ocena skuteczności kwasu zoledronowego względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1.1. Powikłania kostne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.2. Stan sprawności w skali ECOG

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.3. Powikłania kostne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

10.2.3.1. Czas do wystąpienia pierwszego SRE

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

10.2.3.2. Analiza ryzyka rozwoju SRE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1. Ocena skuteczności ZOL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.1.1. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]						

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

11.1.3. Powikłania kostne

11.1.3.1. Liczba chorych z co najmniej jednym SRE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.3.2. Czas do wystąpienia pierwszego SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

11.1.3.3. Analiza ryzyka rozwoju SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1.4. Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]									

11.2. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.2.1. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

11.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[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 text block]

[Redacted]

11.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

11.2.4. Zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

[REDACTED]

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KWASU ZOLEDRONOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ RETROSPEKTYWNYCH

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego względem [REDACTED]

[REDACTED]

12.1. Ocena skuteczności ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.1.1. Powikłania kostne

[REDACTED]

12.1.1.1. Liczba chorych z SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

12.1.1.2. Analiza ryzyka względnego rozwoju SRE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

12.1.2. Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

12.2. Ocena bezpieczeństwa ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2.1. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

12.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

12.2.3. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

12.2.4. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

13. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w danych od Zamawiającego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLW MiPB

[Redacted text block]

13.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych

13.3.1. Kwas zoledronowy

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Zoledronic acid Actavis [104].

Tabela 94.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Zoledronic acid Actavis

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Trombocytopenia, leukopenia	Niezbyt często
	Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zaburzenia snu	Niezbyt często
	Splątanie	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, przeczulica, drżenie, senność	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Często
	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu	Niezbyt często
	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową	Niezbyt często
	Bradykardia	Rzadko

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, brak łaknienia	Często
	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból	Często
	Skurcze mięśni, martwica kości szczęki*	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenie czynności nerek	Często
	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)	Często
	Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Hipofosfatemia	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia	Często
	Hipomagnezemia, hipokaliemia	Niezbyt często
	Hiperkaliemia, hipernatremia	Rzadko

*Na podstawie badań klinicznych z oceną możliwych przypadków martwicy kości szczęki. Ponieważ zgłoszenia te nie są wolne od wpływu innych czynników, rzetelna ocena związku przyczynowego z ekspozycją na produkt leczniczy nie jest możliwa

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis* [104]

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy, z takimi objawami jak ból kości, gorączka, uczucie zmęczenia, bóle stawów, bóle mięśni i dreszcze; objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych). Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych kwasu zoledronowego stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości

szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, zdarzenia niepożądane w obrębie oczu, migotanie przedsionków, anafilaksja.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

14.1. Porównanie ZOL [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.1.1. Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]									

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

		■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■

14.1.2. Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna



Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]									

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]		

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]		

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

14.2. Porównanie ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

14.2.1. Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[Redacted text block]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
				314							

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

—	—	—		—		—		—	—
		—	+	—	+	—	+		
—	—	—		-	-	—		—	—
321									

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

14.2.2. Bezpieczeństwo

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information under the heading '14.2.2. Bezpieczeństwo']






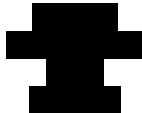
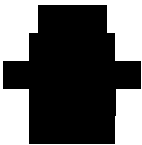
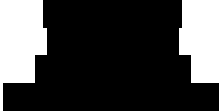








[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]				

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>												

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			






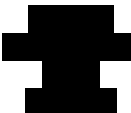










Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[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]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>												

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>												

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]			

15. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16.2. Porównanie ZOL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

17. Dyskusja

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of 9 horizontal black bars]

18. Załączniki

18.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 106

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla w kwasu zoledronowego w populacji docelowej

■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne
 Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2013 r.

18.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 107.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Tabela 108.

Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie Embase

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2013 r. Źródło: opracowanie własne

Tabela 109.

Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie Medline

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2013 r.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 110.

Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie The Cochrany Library

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2013 r.

Źródło: opracowanie własne

18.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 111.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

■	■	■
---	---	---

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

*wyszukiwarka uniemożliwia wyszukiwanie z wykorzystaniem operatorów Boole'a, w związku z czym konieczne było ograniczenie słów kluczowych do jednego;

**zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 23.10.2013 r.

18.5. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 112.
Wyniki i wnioski autorów przeglądów systematycznych

№	Autor	Wyniki i wnioski
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]
25	[Redacted]	[Redacted]
26	[Redacted]	[Redacted]
27	[Redacted]	[Redacted]
28	[Redacted]	[Redacted]
29	[Redacted]	[Redacted]
30	[Redacted]	[Redacted]
31	[Redacted]	[Redacted]
32	[Redacted]	[Redacted]
33	[Redacted]	[Redacted]
34	[Redacted]	[Redacted]
35	[Redacted]	[Redacted]
36	[Redacted]	[Redacted]
37	[Redacted]	[Redacted]
38	[Redacted]	[Redacted]
39	[Redacted]	[Redacted]
40	[Redacted]	[Redacted]
41	[Redacted]	[Redacted]
42	[Redacted]	[Redacted]
43	[Redacted]	[Redacted]
44	[Redacted]	[Redacted]
45	[Redacted]	[Redacted]
46	[Redacted]	[Redacted]
47	[Redacted]	[Redacted]
48	[Redacted]	[Redacted]
49	[Redacted]	[Redacted]
50	[Redacted]	[Redacted]
51	[Redacted]	[Redacted]
52	[Redacted]	[Redacted]
53	[Redacted]	[Redacted]
54	[Redacted]	[Redacted]
55	[Redacted]	[Redacted]
56	[Redacted]	[Redacted]
57	[Redacted]	[Redacted]
58	[Redacted]	[Redacted]
59	[Redacted]	[Redacted]
60	[Redacted]	[Redacted]
61	[Redacted]	[Redacted]
62	[Redacted]	[Redacted]
63	[Redacted]	[Redacted]
64	[Redacted]	[Redacted]
65	[Redacted]	[Redacted]
66	[Redacted]	[Redacted]
67	[Redacted]	[Redacted]
68	[Redacted]	[Redacted]
69	[Redacted]	[Redacted]
70	[Redacted]	[Redacted]
71	[Redacted]	[Redacted]
72	[Redacted]	[Redacted]
73	[Redacted]	[Redacted]
74	[Redacted]	[Redacted]
75	[Redacted]	[Redacted]
76	[Redacted]	[Redacted]
77	[Redacted]	[Redacted]
78	[Redacted]	[Redacted]
79	[Redacted]	[Redacted]
80	[Redacted]	[Redacted]
81	[Redacted]	[Redacted]
82	[Redacted]	[Redacted]
83	[Redacted]	[Redacted]
84	[Redacted]	[Redacted]
85	[Redacted]	[Redacted]
86	[Redacted]	[Redacted]
87	[Redacted]	[Redacted]
88	[Redacted]	[Redacted]
89	[Redacted]	[Redacted]
90	[Redacted]	[Redacted]
91	[Redacted]	[Redacted]
92	[Redacted]	[Redacted]
93	[Redacted]	[Redacted]
94	[Redacted]	[Redacted]
95	[Redacted]	[Redacted]
96	[Redacted]	[Redacted]
97	[Redacted]	[Redacted]
98	[Redacted]	[Redacted]
99	[Redacted]	[Redacted]
100	[Redacted]	[Redacted]

		<p data-bbox="1070 272 1361 304">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 352 2047 416">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 448 2047 512">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 544 2047 608">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 639 2047 703">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 735 2047 799">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 831 2047 895">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 927 2047 991">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 1023 2047 1086">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 1118 2047 1182">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 1214 2047 1278">[Redacted]</p> <p data-bbox="383 1310 2047 1342">[Redacted]</p>

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■
		■ ■ ■ ■ ■
■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■
	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■
	■	
■	■	■


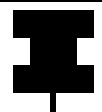


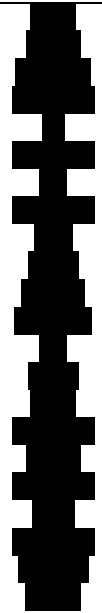
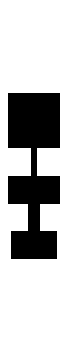
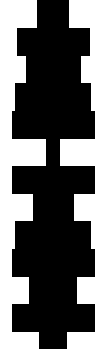

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■
		■ ■ ■ ■
■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

■	■	■
■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – 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]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 114.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

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

Źródło: opracowanie własne

18.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 115.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 116.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 117.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 118.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 119.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 120.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

19. Spis tabel

Tabela 1. Odsetki chorych z poszczególnymi nowotworami, u których stwierdza się przerzuty do kości.....	24
Tabela 2. Charakter ognisk przerzutowych w zależności od nowotworu pierwotnego	25
.....	26
.....	28
Tabela 5. Przeżycie chorych z przerzutami do kości z podziałem na pierwotne umiejscowienie nowotworu	35
Tabela 6. Przyczyny zgonów chorych z przerzutami do kości	35
Tabela 7. Wytyczne zagranicznych organizacji dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym.....	44
Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami osteolitycznymi.....	54
Tabela 9. Zalecenia dotyczące postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami osteolitycznymi.....	59
Tabela 10. Dawkowanie kwasu zoledronowego w zależności od klirensu kreatyniny.....	64

[REDACTED]	.. 69
[REDACTED]	73

Tabela 13. Ceny refundowanych preparatów kwasu zoledronowego (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz Załącznik C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) 76

[REDACTED]	79
------------	----

[REDACTED]	82
------------	----

[REDACTED]	98
------------	----

[REDACTED]	106
------------	-----

Tabela 18. Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs [REDACTED] 113

Tabela 19. Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs [REDACTED] 116

Tabela 20. Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie na podstawie badań włączonych dla porównania ZOL vs [REDACTED] 118

Tabela 21. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonego do analizy 119

Tabela 22 Liczba chorych z co najmniej jednym SRE bez uwzględnienia HCM oraz chorych wymagających napromieniania kości na podstawie badania [REDACTED] 133

[REDACTED] 135

[REDACTED] 135

[REDACTED] 136

[REDACTED] 137

[REDACTED] 139

[REDACTED] 139

[REDACTED] 140

[REDACTED] 142

[REDACTED] 142

[REDACTED] 143

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	153
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	154
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	155
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	156
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	157
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	157
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	158
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	160
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	162

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	164
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	167
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	168
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	169
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	173
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	177
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	178
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	179
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	179
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	180
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	182
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

[Redacted]	184
[Redacted]	187
[Redacted]	189
[Redacted]	191
[Redacted]	192
[Redacted]	192
[Redacted]	195
[Redacted]	197
[Redacted]	198
[Redacted]	199
[Redacted]	200

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	202
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	203
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	204
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	205
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	206
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	207
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	211
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	214
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	217
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	219

[REDACTED]	221
[REDACTED]	224
[REDACTED]	225
[REDACTED]	225
[REDACTED]	226
[REDACTED]	227
[REDACTED]	228
[REDACTED]	228
[REDACTED]	229
[REDACTED]	231

Tabela 94. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Zoledronic acid Actavis..... 234

[REDACTED]	236
[REDACTED]	238

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

.....	244
.....	253
.....	261
.....	264
.....	268
.....	278
.....	280
.....	286

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	302
Tabela 106 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla w kwasu zoledronowego w populacji docelowej.....	324
Tabela 107. Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	326
Tabela 108. Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie Embase	327
Tabela 109. Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie Medline	328
Tabela 110. Strategia wyszukiwania i liczba trafień w bazie The Cochrany Library	328
Tabela 111. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	328
Tabela 112. Wyniki i wnioski autorów przeglądów systematycznych.....	330
Tabela 113. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	358
Tabela 114. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	359
Tabela 115. Kryteria Cook'a	360
Tabela 116. Ocena jakości danych wg skali Jadad	360
Tabela 117. Ocena jakości danych wg skali NICE	361
Tabela 118. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	361
Tabela 119. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	362

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna

Tabela 120. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹ 363

20. Spis rysunków

Rysunek 1. Tok postępowania w diagnostyce przerzutów nowotworowych w kośćcu 32

[Redacted] 88

[Redacted] 95

21. Bibliografia

1. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
- [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
2. [Redacted]
[Redacted]
3. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
4. [Redacted]
[Redacted]
5. [Redacted]
[Redacted]

6. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

7. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

8. [Redacted]
[Redacted]

9. [Redacted]

10. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

11. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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

12. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

13. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

14. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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

15. [Redacted]
[Redacted]

16. [Redacted]
[Redacted]

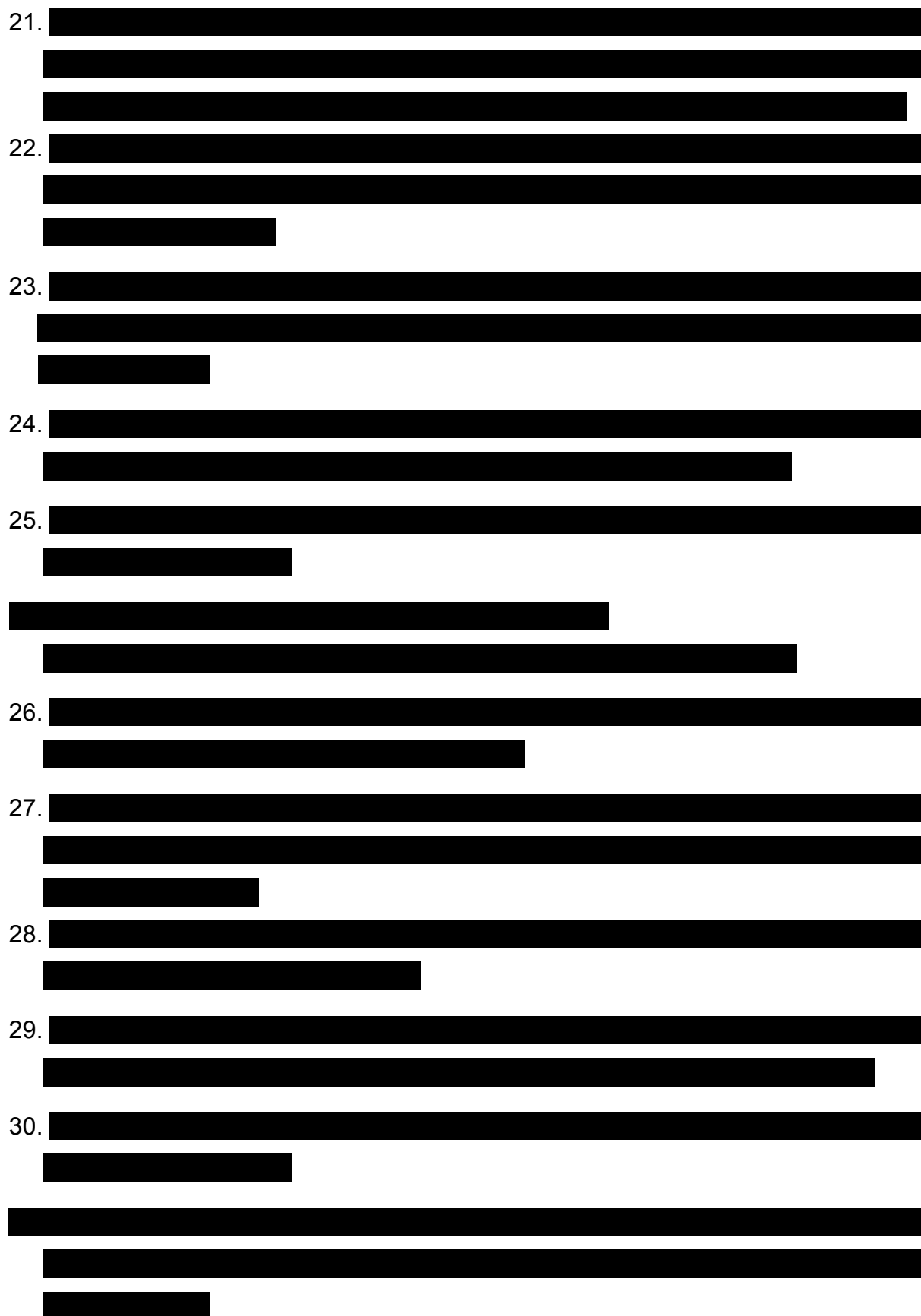
17. [Redacted]
[Redacted]

18. [Redacted]
[Redacted]

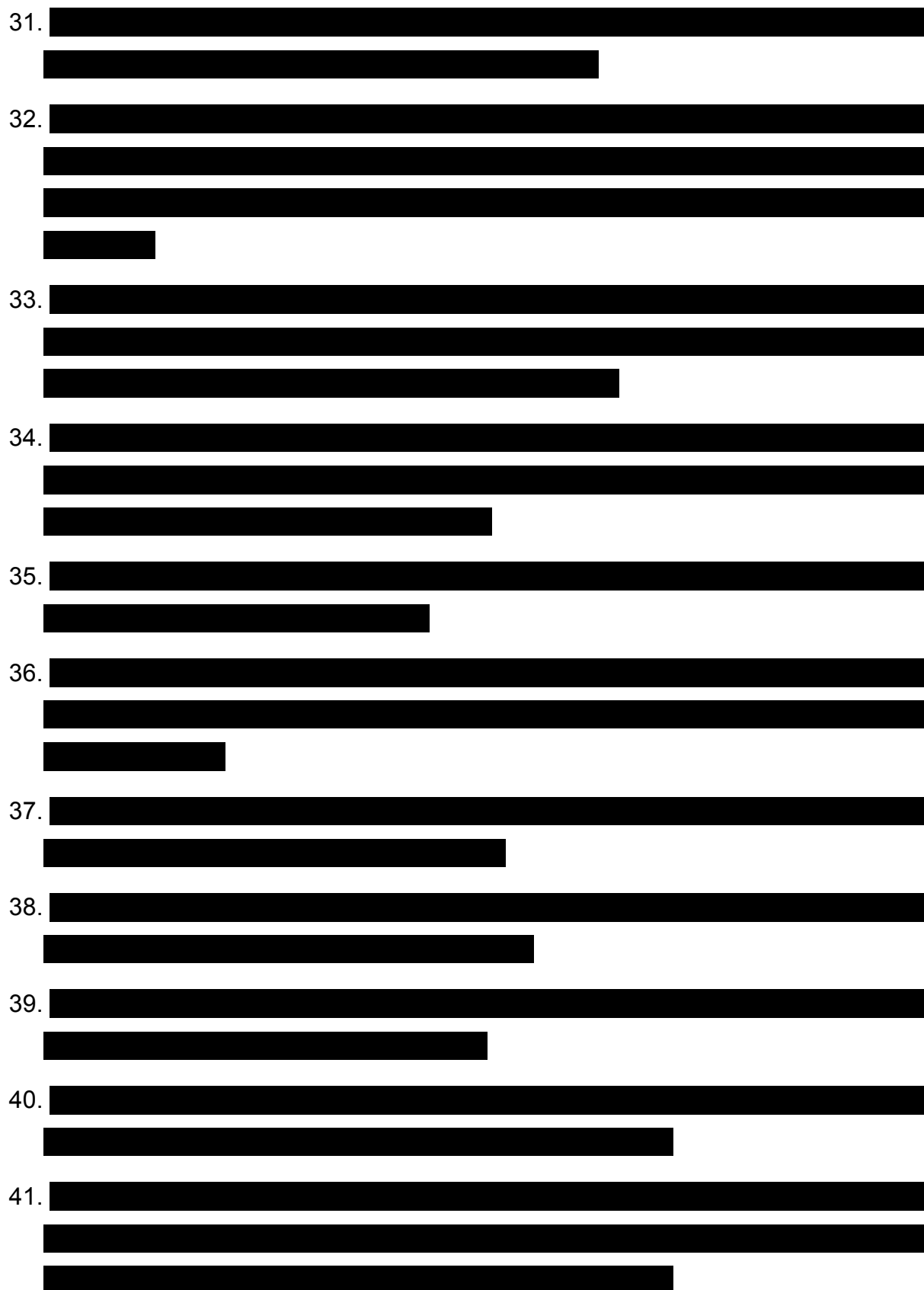
19. [Redacted]
[Redacted]

20. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna



42. [Redacted]

43. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

44. [Redacted]

45. [Redacted]

46. [Redacted]

47. [Redacted]

48. [Redacted]

49. [Redacted]

50. [Redacted]

51. [REDACTED]
[REDACTED]
52. [REDACTED]
[REDACTED]
53. [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
54. [REDACTED]
[REDACTED]
55. [REDACTED]
[REDACTED]
56. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
57. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
58. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

59. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

60. [Redacted]
[Redacted]

61. [Redacted]
[Redacted]

62. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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

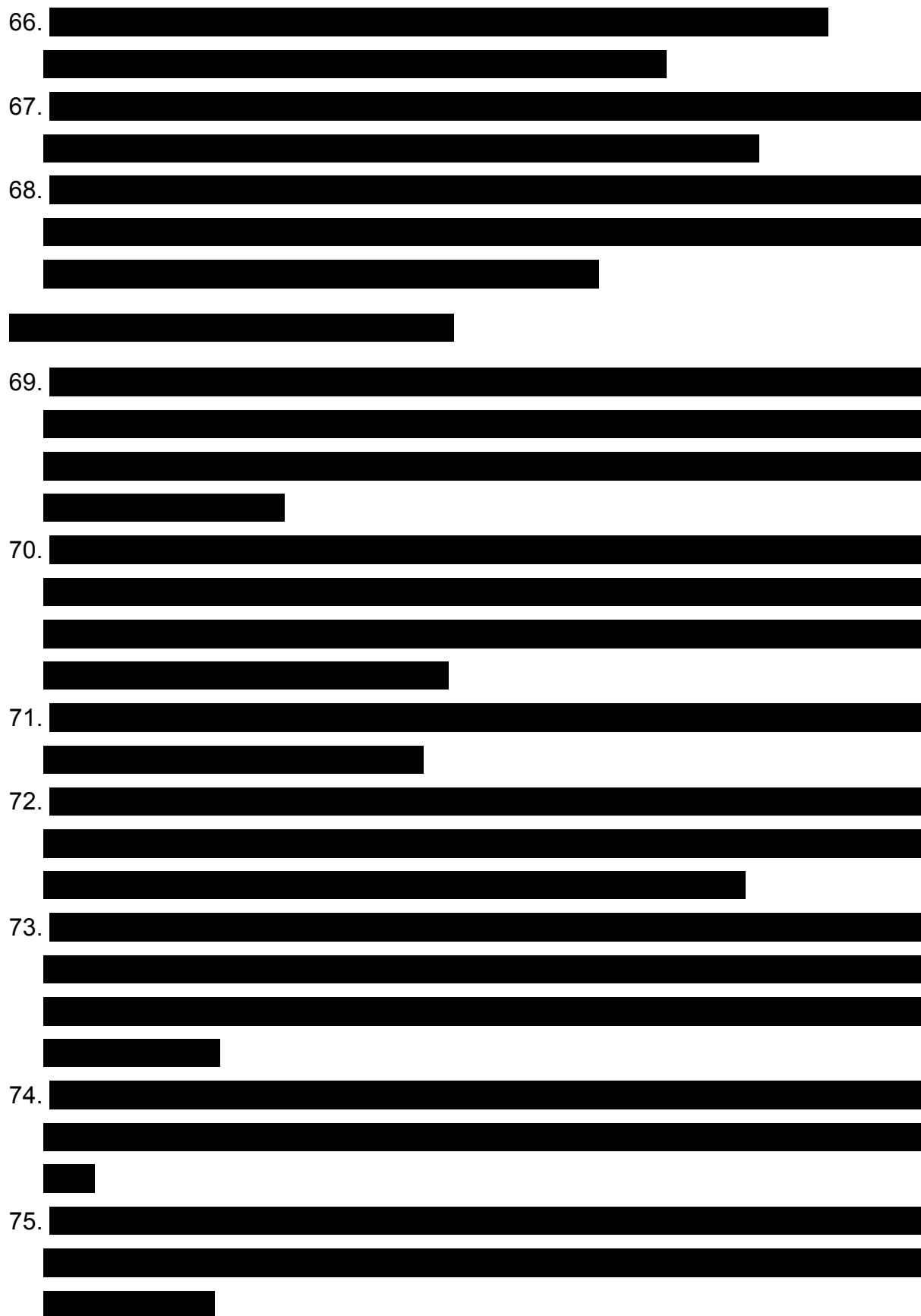
63. [Redacted]
[Redacted]

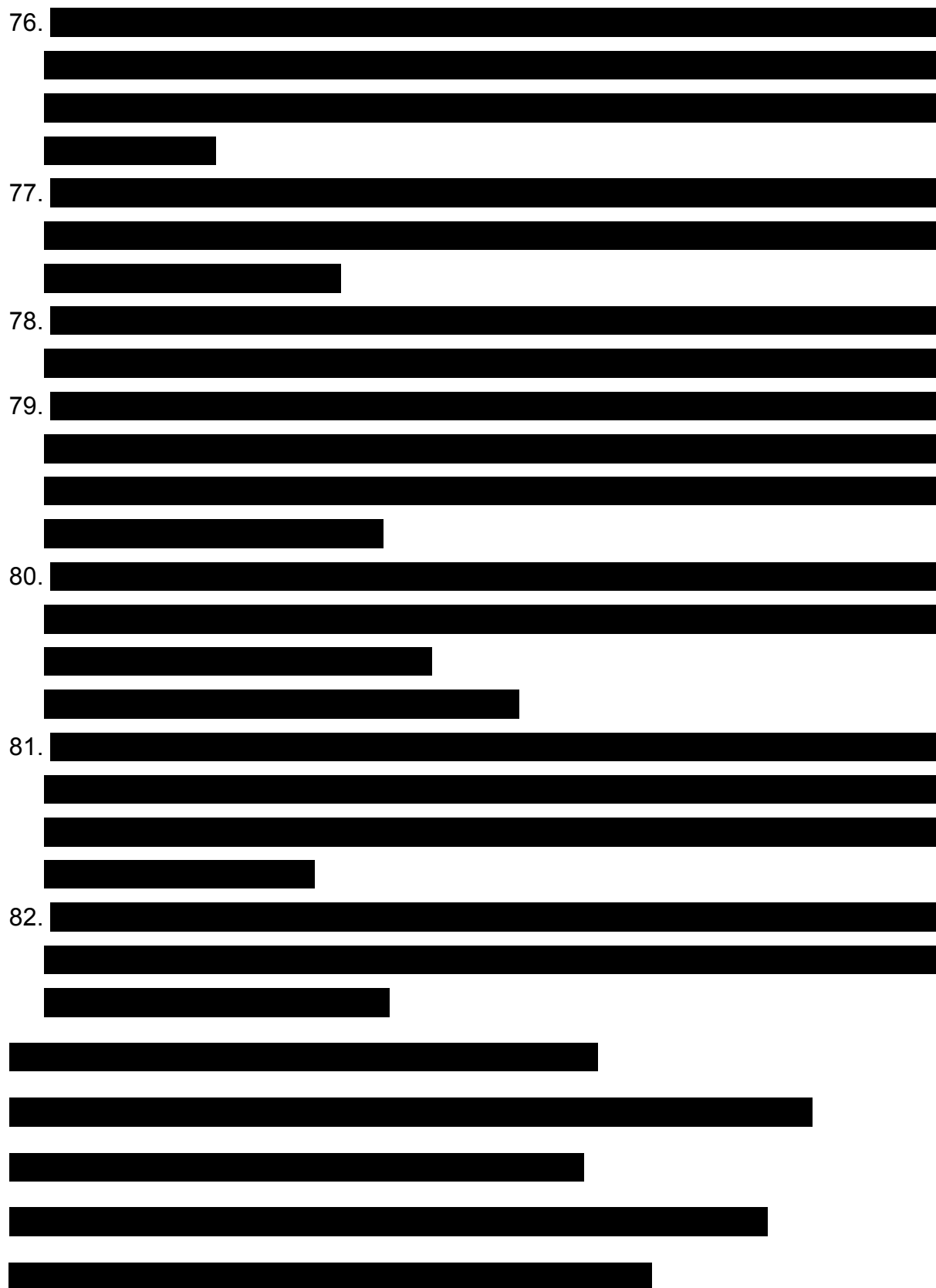
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

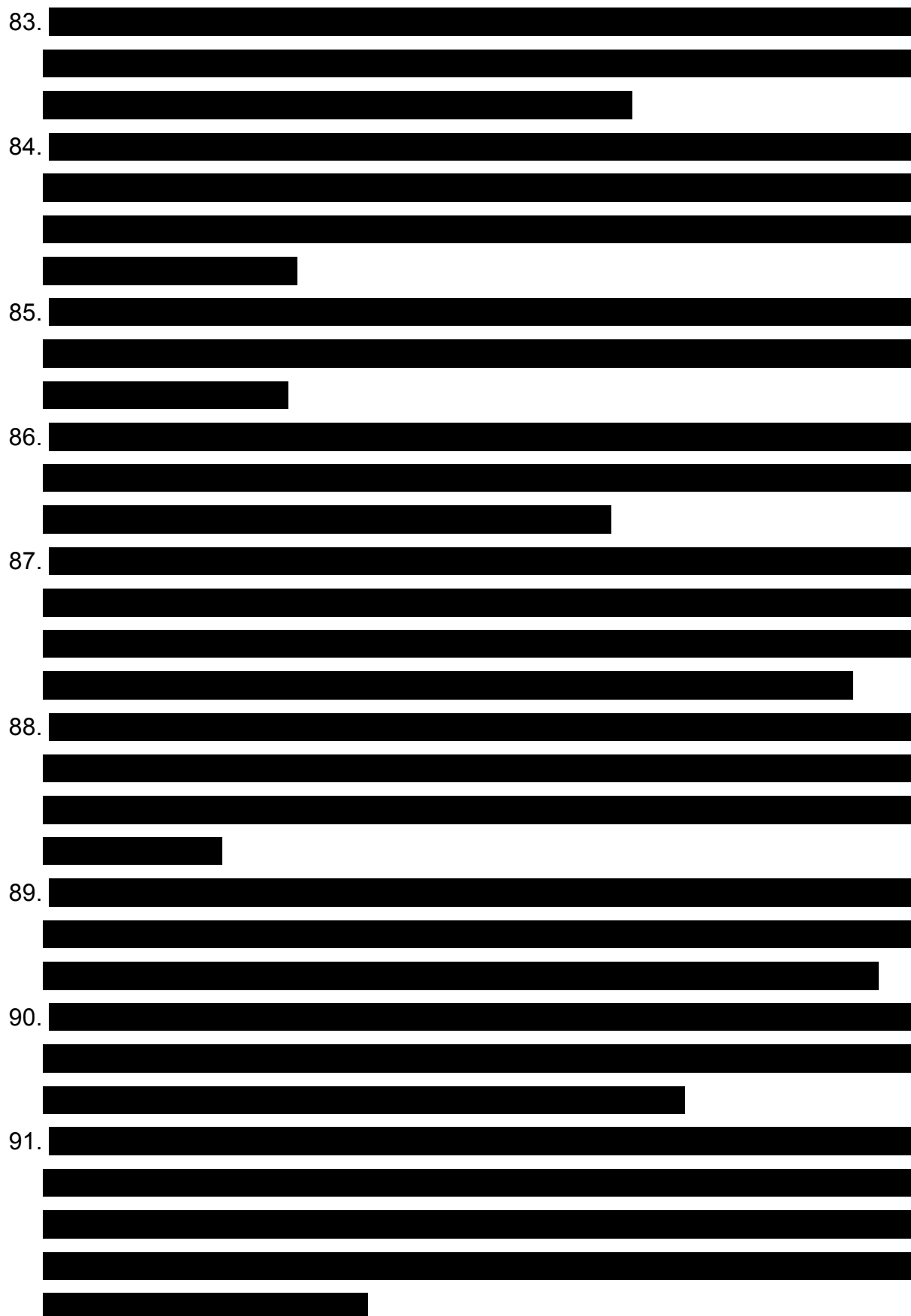
64. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

65. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne – analiza kliniczna







- 92. [Redacted]
- 93. [Redacted]
- 94. [Redacted]
- 95. [Redacted]
- 96. [Redacted]
- 97. [Redacted]
- 98. [Redacted]
- 99. [Redacted]
- 100. [Redacted]
- 101. [Redacted]

- 102. [Redacted]
- 103. [Redacted]
- 104. [Redacted]
- 105. [Redacted]
- 106. [Redacted]
- 107. [Redacted]
- 108. [Redacted]
- 109. [Redacted]
- 110. [Redacted]
- 111. [Redacted]
- 112. [Redacted]

113. [REDACTED]
[REDACTED]

114. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

115. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

116. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

117. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

118. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

119. [REDACTED]
[REDACTED]

120. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

121. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

122. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]