



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.
w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki
zdrowotnej „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego
z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego
Zometa (kwas zoledronowy)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)”, poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Finansowanie powinno być ograniczone do podgrupy chorych z przerzutami do kości hormonoopornego raka gruczołu krokowego. Warunkiem finansowania świadczenia jest znaczne obniżenie ceny leku.

Uzasadnienie

Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego. Lek powinien być stosowany u chorych z rakiem hormonoopornym, gdyż takiego wskazania dotyczyło badanie rejestracyjne.

W analizach ekonomicznych wykazano opłacalność stosowania zoledronianu w porównaniu z innymi bisfosfonianami (pamidronianem i kłodronianem – przyjmując skuteczność tych leków na poziomie placebo), które jednak w opinii Rady nie były właściwymi komparatorami dla zoledronianu w analizowanej populacji chorych. Przy właściwym w opinii Rady porównaniu z „placebo” (tj. brakiem leczenia bisfosfonianami) współczynnik ICUR musiałyby być znacznie wyższy niż w przedstawionych analizach i próg opłacalności (trzykrotność PKB *per capita*) mógłby zostać przekroczony – z tego względu Rada uzależniła pozytywne stanowisko wobec finansowania opiniowanego leku od znacznego obniżenia jego ceny.

Ponadto Rada uznała, że właściwym trybem refundacji w przypadku kwasu zoledronowego jest refundacja w ramach wykazów leków refundowanych, zgodnie z obecną praktyką refundacji innych bisfosfonianów.

Stosowanie kwasu zoledronowego może być związane z ciężkim powikłaniem, jakim jest martwica żuchwy (w przypadku około 2% chorych leczonych krócej niż 2 lata i około 15% leczonych powyżej 4 lat) – ryzyko tego powikłania można jednak zmniejszyć poprzez ograniczenie liczby stomatologicznych zabiegów chirurgicznych u pacjentów, u których lek ten jest stosowany.



Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” nr AOTM-OT-0380.^{1,2}

W listopadzie 2008 r. Rada odstąpiła od zajęcia stanowiska w sprawie finansowania produktu leczniczego Zometa w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, z uwagi na brak pełnych i aktualnych danych dotyczących kosztów oraz efektywności kosztów stosowania tego leku we wspomnianej populacji chorych.³

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. W większości ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się RGK wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Początkowo RGK jest ograniczony do narządu, a następnie dochodzi do zwiększenia masy nowotworu oraz do naciekania tkanek sąsiadujących (stadium miejscowego zaawansowania). Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych.^{4,5}

RGK należy do nowotworów, które szczególnie często powodują przerzuty do układu kostnego - szacuje się, że zajęcie układu kostnego dotyczy 70-75% chorych. Przerzuty, występujące zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich, szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następową niedokrwistością. Mogą mieć obraz zmian osteolitycznych lub osteoblastycznych, ale charakterystyczne dla RGK są zmiany osteoblastyczne powstałe wskutek pierwotnie nasilonej resorpcji kości z wtórnym wzmożeniem procesu kościotworzenia. Dochodzi wówczas do patologicznego zwiększenia gęstości zmienionej kości. Zmiany kostne mogą być bezpośrednio związane z obecnością w kościach komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. analogami gonadoliberyny). Ze względu na złożony patomechanizm zdarzeń kostnych wyróżnia się zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (CIBD, ang. *cancer-induced bone disease*) oraz stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (CTIBL, ang. *cancer treatment-induced bone loss*). O możliwej obecności przerzutów do kości świadczy zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (u 70% chorych z przerzutami kostnymi). Najczulszą metodą wykrywania jest scyntygrafia kości.^{4,5}

Do najczęstszych następstw przerzutów RGK do kości należą patologiczne złamania (u ok. 25% chorych) i kompresja rdzenia kręgowego (<10%). U 30% chorych konieczne jest napromienianie kości, natomiast u 5% interwencja chirurgiczna.⁵

Obecna standardowa terapia

Postępowanie w przypadku chorych, u których ujawniły się przerzuty do kości jest wielodyscyplinarne, zależne od lokalizacji zmian przerzutowych i charakteru dolegliwości związanych z wystąpieniem przerzutów. W przypadku hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego ważnym elementem leczenia jest hormonoterapia. U chorych, u których występują dolegliwości bólowe stosowana jest paliatywna radioterapia i/lub leczenie strontem radioaktywnym. W przypadku złamań patologicznych wdrażane jest leczenie chirurgiczne. W przypadku hormonooporności stosowana jest chemioterapia (najczęściej docetaksel). W ostatnich latach istotnym elementem leczenia chorych z przerzutami do kości, zwłaszcza w przypadku hormonooporności, stało się także leczenie preparatami z grupy bisfosfonianów, przede wszystkim w celu poprawy jakości życia chorych.⁶

Obecnie w Polsce refundowane pamidronian i kłodronian, we wskazaniu „przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych”, leki te zostały również wskazane w analizach przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Zometa jako komparatory. Rada zauważa jednak, że ze względu na charakter przerzutów w RGK – zwykle osteoblastyczny – wymienione substancje nie

mają zastosowania w grupie chorych z tym nowotworem i nie stanowią właściwych komparatorów dla kwasu zoledronowego w analizach HTA.

Opis świadczenia

Produkt leczniczy Zometa zawiera kwas zoledronowy (zoledronian) w postaciach przeznaczonych do sporządzania roztworu do infuzji. Kwas zoledronowy zaliczany jest do klasy aminobisfosfonianów (Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany, kod ATC: M05 BA 08) i działa poprzez hamowanie 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 badaniach *in vitro* i *in vivo* kwas zoledronowy wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe, takie jak: zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i przeciwbólowe, hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.⁷

Lek podaje się w dawce 4 mg co 3-4 tygodnie, w trwającej co najmniej 15 minut infuzji.⁷

Produkt Zometa jest wskazany do stosowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości oraz w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia* – TIH).⁷ Niniejsza ocena dotyczy wyłącznie pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Obecnie w Polsce stosowanie kwasu zoledronowego u chorych na RGK jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił systematyczny przegląd badań z randomizacją (RCT), w których kwas zoledronowy oraz wybrane komparatory – pamidronian i klodronian, porównywano z placebo. Do analizy włączono 8 RCT, w tym 3 badania dla zoledronianu, 3 dla klodronianu p.o., 1 dla klodronianu i.v. oraz 1 dla pamidronianu. Nie odnaleziono RCT bezpośrednio porównujących kwas zoledronowy do pamidronianu lub klodronianu. Ze względu na kliniczną i metodologiczną heterogeniczność badań odstąpiono od przeprowadzenia porównań pośrednich. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie poszerzone, w wyniku którego zidentyfikowano 2 retrospektywne badania z grupą kontrolną, w których zoledronian porównywano z pamidronianem.¹

W 3 badaniach porównujących zoledronian z placebo uczestniczyło łącznie 725 chorych z RGK, w tym największa próba (643 pacjentów) obejmowała wyłącznie pacjentów z rakiem hormonoopornym. Jedno z badań, ze względu na udział pacjentów bez przerzutów do kości, włączono tylko do analizy bezpieczeństwa. W pozostałych dwóch badaniach ocena dotyczyła odmiennych punktów końcowych, w związku z czym nie przeprowadzono meta-analiz (podane dalej wyniki uzyskano w pojedynczych badaniach). Istotną statystycznie przewagę zoledronianu w dawce 4 mg nad placebo wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego powikłania kostnego po 15 [RR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,96); NNT=10 (95% CI: 5; 56)] i 24 mies. obserwacji [RR=0,78 (95% CI: 0,62; 0,97); NNT=10 (95% CI: 5; 77)], przynajmniej jednego złamania patologicznego po 15 mies. obserwacji [RR=0,59 (95% CI: 0,39; 0,91)] oraz średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok [0,77 vs 1,47; p=0,005]. Nie wykazano istotnego wydłużenia czasu całkowitego przeżycia u leczonych zoledronianem, wykazano natomiast istotne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w grupie leczonych w dawce 4 mg względem placebo [488 vs 321; p=0,009]; analogiczna różnica pomiędzy zoledronianem 8/4 mg (grupa, w której zmniejszono dawkę, z uwagi na ryzyko uszkodzenia nerek) a placebo [363 vs 321 dni] nie była statystycznie istotna. Korzystne dla zoledronianu, istotne statystycznie wyniki, uzyskano ponadto w zakresie zmiany gęstości mineralnej kości, a także niektórych parametrów nasilenia dolegliwości bólowych. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy zoledronianem a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia

przynajmniej jednego złamania kręgowego, pozakręgowego, urazu kompresyjnego rdzenia, zabiegu ortopedycznego, zmiany leczenia przeciwnowotworowego z powodu bólu, czy konieczności przynajmniej jednej radioterapii, zarówno dla zoledronianu w dawce 4 mg jak i 8/4 mg po 15 miesiącach obserwacji. Również w przypadku ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego powikłania kostnego po 15 i 24 mies. obserwacji i przynajmniej jednego złamania patologicznego po 15 mies. obserwacji, średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok oraz prawdopodobieństwa wystąpienia wszystkich powikłań kostnych po 24 miesiącach obserwacji (analiza wieloczynnikowa) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy placebo i zoledronianem w dawce 8/4mg. Podawanie zoledronianu nie zapobiegło pogorszeniu sprawności (ECOG) i jakości życia chorych (FACT-G, EuroQol).¹

W 4 badaniach porównujących klodronian z placebo wzięło udział łącznie 676 chorych. Statystycznie istotne różnice na korzyść klodronianu potwierdzono tylko w jednym z wymienionych badań, w którym klodronian p.o. podawano w okresie średnio 17,1 miesiąca, a czas obserwacji wynosił min. 3 lata. Przewagę klodronianu wykazano w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia [mediana: 37,1 vs 28,4 mies; różnica: 8,7 mies. (95% CI: 3,30; 14,20)], czasu do objawowej progresji zmian [mediana: 23,6 mies. vs 19,3 mies; różnica: 4,3 mies. (95% CI: 0,80; 11,50)] oraz ryzyka pogorszenia sprawności ogólnej wg kryteriów WHO [HR=0,71 (95% CI: 0,56; 0,92)]. W pozostałych badaniach, w których czas obserwacji nie przekraczał roku, nie wykazano istotnej przewagi klodronianu podawanego doustnie lub dożylnie nad placebo, między innymi pod względem całkowitego przeżycia, objawowej progresji zmian kostnych, ryzyka złamań patologicznych i konieczności radioterapii.¹

Skuteczność podawanego dożylnie pamidronianu badano w pojedynczym RCT, do którego włączono 378 pacjentów. Nie wykazano przewagi tego leku nad placebo w żadnym z ocenianych punktów końcowych, w tym we wpływie na ryzyko zgonu, powikłań kostnych, konieczności prowadzenia radioterapii i parametrów nasilenia dolegliwości bólowych.¹ Dodatkowo wyniki jednego z dwóch odnalezionych przez Agencję badań retrospektywnych sugerują możliwość przewagi zoledronianu nad pamidronianem pod względem ryzyka zabiegu ortopedycznego po pierwszej dawce leku [OR=0,21 (95% CI: 0,05; 0,84)], co byłoby spójne z wynikami przeglądu badań RCT badających skuteczność tych leków względem placebo. Niemniej jednak w żadnym ze wspomnianych badań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy zoledronianem a pamidronianem pod względem czasu do pierwszego powikłania kostnego, radioterapii i hiperkalcemii po pierwszej dawce leku.¹

Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych nie odbiegają od danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny.¹

W wytycznych praktyki klinicznej *European Association of Urology*, hiszpańskich wytycznych ministerialnych oraz kanadyjskich rekomendacjach wydanych przez *Cancer Care Ontario Program* rozważenie stosowania bisfosfonianów (w wytycznych kanadyjskich: kwasu zoledronowego) zalecane jest w przypadku pacjentów z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości.⁸⁻¹⁰ Według *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* brak jest obecnie dostatecznych dowodów uzasadniających zalecanie stosowania bisfosfonianów w pierwszej linii.¹¹ Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Clinical Excellence* bisfosfoniany mogą być stosowane w przerzutach z objawami bólowymi u mężczyzn z hormonoopornym RGK, jeżeli inne środki lecznicze (włączając analgetyki lub radioterapię paliatywną) okazały się nieskuteczne natomiast stosowanie bisfosfonianów w zapobieganiu lub zmniejszeniu liczby powikłań z powodu przerzutów do kości, z uwagi na sprzeczne wyniki badań naukowych, nie jest rekomendowane przez tę instytucję.¹² W aktualnej wersji wytycznych Polskiej Unii Onkologii (2009 i rozdziały zaktualizowane w 2010 r.) nie zamieszczono zaleceń dotyczących stosowania bisfosfonianów u pacjentów z RGK, natomiast stosowanie leków z tej grupy wymieniono wśród metod leczenia bólu nocyceptywnego kostnego w ogólnych wytycznych dotyczących leczenia bólów nowotworowych.¹³

Bezpieczeństwo stosowania

Do przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy bezpieczeństwa włączono RCT uwzględnione w analizie skuteczności oraz 21 badań różnego typu (w większości opisów przypadków) i 2 opracowania wtórne dotyczące osteonekrozy szczęki/żuchwy. Bezpieczeństwo zoledronianu, jak

również komparatorów (klodronian i pamidronian) oceniono, podobnie jak w analizie skuteczności, względem placebo, w ramach odrębnych porównań. Ocenę częstości występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy w populacji leczonych bisfosfonianami przeprowadzono w oparciu o niesystematyczną analizę danych.¹

Z RCT włączonych również do analizy skuteczności wynika, że stosowanie zoledronianu istotnie zwiększa (w porównaniu z placebo) ryzyko niedokrwistości, gorączki, obrzęku kończyn dolnych i nudności, zmniejsza natomiast ryzyko bólu kości. Pamidronian, w porównaniu z placebo, istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia gorączki a klodronian – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz wzrostu poziomu dehydrogenazy mleczanowej.¹

Z analizy ukierunkowanej na ocenę ryzyka osteonekrozy szczęki/żuchwy wynika, że stosowanie bisfosfonianów istotnie zwiększa ryzyko osteonekrozy szczęki/żuchwy oraz, że ryzyko zdarzeń niepożądanych tego typu może być wyższe w przypadku stosowania zoledronianu, w porównaniu do innych bisfosfonianów. Ponadto *Prescrire* zwraca uwagę na związane ze stosowaniem zoledronianu ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Analizę uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Agencja zgłosiła uwagi do jakości przedstawionych analiz; szczególnie poważne zastrzeżenie odnosi się do określenia prawdopodobieństw wystąpienia osteonekrozy w porównywanych grupach na podstawie niesystematycznego przeglądu badań źródłowych.¹

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności kosztów terapii pacjentów z RGK i przerzutami do kości zoledronianem, w porównaniu z terapią klodronianem p.o. lub pamidronianem i.v., w której skuteczność klodronianu i pamidronianu określono na poziomie placebo, wychodząc z założenia, że przewaga wymienionych komparatorów nad placebo w analizowanym wskazaniu nie została wykazana. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta, w 10-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z horyzontem dożywoć), z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych (w tym: koszty leków i ich podania, koszty leczenia osteonekrozy szczęki i niedokrwistości oraz koszty leczenia powikłań kostnych, w tym złamań kręgowych i pozakręgowych, kompresji rdzenia kręgowego, radioterapii i operacji chirurgicznych). Zastosowano model Markowa obejmujący 4 możliwe stany: brak powikłań kostnych, wystąpienie powikłań kostnych, stan po wystąpieniu powikłania kostnego oraz zgon; uwzględniono możliwość przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, złego samopoczucia pacjenta lub niesatysfakcjonujących efektów leczenia.¹

Korzyść zdrowotną, wynikającą z zastosowania zoledronianu zamiast klodronianu/pamidronianu (w tym przypadku: efektu placebo) oszacowano na 0,02 roku życia (LY) i 0,03 roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Zgodnie z przedstawionymi wynikami, koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania zoledronianu zamiast klodronianu wynosi ██████ zł, ponadto terapia zoledronianem jest strategią dominującą (skuteczniejszą i tańszą) nad leczeniem pamidronianem. Dla progu opłacalności, określonego na poziomie trzykrotności PKB *per capita*, prawdopodobieństwo opłacalności zoledronianu w porównaniu z klodronianem oszacowano na 93%, a analogiczne prawdopodobieństwo dla porównania z pamidronianem – na blisko 100%.¹

W opinii Rady Konsultacyjnej właściwym komparatorem dla zoledronianu w analizowanym wskazaniu jest placebo (w analizie ekonomicznej: brak leczenia bisfosfonianami). Należy zauważyć, że wprawdzie w przedstawionych analizach ekonomicznych efektywność kliniczną pamidronianu i klodronianu przyjęto na poziomie placebo jednak koszt tych substancji czynnych pozostawał na poziomie rzeczywistym. W przypadku przeprowadzenia porównania z brakiem leczenia bisfosfonianami nie tylko efekt ale i koszt komparatora powinien pozostawać „na poziomie placebo” – w takim przypadku współczynniki ICER/ICUR musiałyby być o wiele wyższe niż przedstawione i przekroczenie progu opłacalności terapii (3 x PKB *per capita*) jest wysoce prawdopodobne.

Z danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że roczna liczba leczonych z rozpoznaniem C 61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) wynosi ok. ██████ osób. Fundusz

finansował leczenie kwasem zoledronowym w ramach chemioterapii niestandardowej chorych z rozpoznaniem C 61 dla [redacted] pacjentów w 2009 i [redacted] pacjentów w 2010 roku, co kosztowało, odpowiednio, [redacted] i [redacted] zł.¹ Z oszacowań przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w ramach analizy wpływu na budżet wynika, że podjęcie finansowania kwasu zoledronowego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii/katalog substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej spowoduje wzrost rocznych wydatków NFZ o około [redacted] zł w 2012 r., [redacted] zł w 2013 r. i [redacted] złotych w 2014 r.² Populacja docelowa przedstawionej analizy obejmowała, oprócz pacjentów z RGK i przerzutami do kości, również populację z rakiem piersi (i przerzutami do kości) - Rada Konsultacyjna wydała negatywną rekomendację w odniesieniu do finansowania zoledronianu w drugim z wymienionych wskazań.³ W przedstawionych analizach brak oszacowania konsekwencji finansowych decyzji o usunięciu kwasu zoledronowego z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania kwasu zoledronowego ze środków publicznych u pacjentów z RGK i przerzutami do kości wydała agencja francuska agencja HAS oraz australijska - PBAC (zakładając porównywalną skuteczność tej substancji pamidronianu), produkt Zometa jest również finansowany ze środków publicznych w Belgii, Słowacji, Szwecji i Szwajcarii. Negatywną rekomendację wobec finansowania kwasu zoledronowego u pacjentów z zaawansowanym RGK i przerzutami do kości wydała szwajcarska agencja SMC - z powodu niskiej jakości dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”. Raport nr: AOTM-OT-0380. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, lipiec 2011.
2. Errata do Raportu nr AOTM-OT-0380 z dn. 01.08.2011.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.
4. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sazdikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Aktualizacja 22.04.2010 [dostęp online: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>]. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009 r.
5. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, Kraj M, Krzemieniecki K, Pieńkowski T, Utracka-Hutka B, Jassem J, Szczylik C, Wojtukiewicz M, Ziobro M. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 2, nr 4, 152–164, 2006.
6. Kwas zoledronowy (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości Analiza członka Rady Konsultacyjnej AOTM na posiedzenie w dniu 2011.08.08.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
8. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011. <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1>
9. Working group of the Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Treatment. Clinical Practice Guidelines on Prostate Cancer Treatment. Madrid: National Plan for the NHS of the MSC. Aragon Institute of Health Sciences (I+CS), 2008. Clinical Practice Guidelines in the NHS I+CS No 2006/02.
10. Berry S, Waldron T, Winquist E, Lukka H and the Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer. Practice Guideline Report #3-14. A Cancer Care Ontario Program. January, 2005. <http://www.cancercare.on.ca/>
11. Control of pain in adults with cancer, a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), November 2008.
12. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer. Diagnosis and treatment. February 2008.
13. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Walden-Gałuszko K. Leczenie bólów nowotworowych. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009 r.