



IGNORANTIA NOCET

Xgeva[®] (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Amgen Sp. z o.o

Warszawa, 5 maja 2015 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

30 kwietnia 2015 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.203.2015.5.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 21 stycznia 2015 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – guz olbrzymiokomórkowy kości	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	21
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	22
3.5. Patomechanizm	23
3.6. Objawy.....	23
3.7. Rozpoznanie	23
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	24
3.9. Leczenie	25
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GCTB.....	25
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii GCTB.....	29
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GCTB.....	30
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii GCTB	30

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	31
4. Interwencja – denosumab.....	32
4.1. Działanie leku.....	33
4.2. Zarejestrowane wskazanie	33
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	34
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej.....	34
5.1. Radioterapia.....	36
5.1.1. Zalecane wskazania	36
5.1.2. Działanie leczenia	37
5.1.3. Dawkowanie i sposób leczenia.....	38
6. Analiza systemu refundacji	38
7. Przegląd systematyczny	40
7.1. Źródła danych	40
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	40
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	41
7.3.1. Strategia wyszukiwania	41
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	42
7.3.3. Badania włączone	43
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	45
7.4.1. Strategia wyszukiwania	45
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	46

7.4.3. Badania włączone	49
7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne.....	52
7.5.1. Strategia wyszukiwania	52
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52
7.5.3. Badania włączone	54
7.6. Ocena jakości badań.....	56
7.7. Analiza statystyczna.....	56
7.8. Charakterystyka i wnioski z włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego	56
7.9. Włączone badania pierwotne	59
7.9.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych	59
7.9.2. Punkty końcowe	70
8. Ocena skuteczności denosumabu	91
8.1. Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości.....	92
8.1.1. Progresja choroby	92
8.1.2. Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu	92
8.1.3. Odpowiedź na leczenie	93
8.1.4. Korzyść kliniczna.....	94
8.1.5. Nasilenie bólu	95
8.2. Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości	97
8.2.1. Zabiegi chirurgiczne	97

8.2.2. Odpowiedź na leczenie	99
8.2.3. Korzyść kliniczna.....	101
8.2.4. Nasilenie bólu	101
8.3. Nieoperacyjny i operacyjny olbrzymiokomórkowy guz kości.....	104
8.3.1. Progresa choroby	105
8.3.2. Odpowiedź na leczenie	106
8.3.3. Korzyść kliniczna.....	107
8.3.4. Regeneracja kości.....	108
8.3.5. Stężenie N-telopeptydu w moczu	108
8.3.6. Stężenie C-telopeptydu typu 1 w surowicy	109
8.4. Podsumowanie oceny skuteczności	109
9. Ocena bezpieczeństwa denosumabu.....	113
9.1. Nieoperacyjny i operacyjny olbrzymiokomórkowy guz kości.....	113
9.1.1. Zgony.....	113
9.1.2. Działania niepożądane	114
9.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	114
9.1.4. Zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia.....	117
9.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	119
9.1.6. Obecność przeciwciał hamujących wiązanie denosumabu.....	121
9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	122
10. Ocena skuteczności radioterapii.....	123

10.1. Radioterapia stosowana w monoterapii	125
10.1.1. Zgon.....	125
10.1.2. Czas przeżycia całkowitego	126
10.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	127
10.1.4. Czas przeżycia wolny od objawów choroby.....	128
10.1.5. Czas kontroli miejscowej	129
10.1.6. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	129
10.1.7. Zabiegi ratujące.....	130
10.1.8. Stan sprawności	132
10.1.9. Korzyść z leczenia	132
10.1.10. Nasilenie bólu	136
10.1.11. Sprawność stawów	136
10.1.12. Przerzuty odległe	137
10.2. Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu	139
10.2.1. Zgon.....	139
10.2.2. Czas przeżycia całkowitego	140
10.2.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	140
10.2.4. Czas przeżycia wolny od objawów choroby.....	141
10.2.5. Czas kontroli miejscowej	142
10.2.6. Zabiegi ratujące.....	142
10.2.7. Korzyść z leczenia	144

10.2.8. Nasilenie bólu	147
10.2.9. Przerzuty odległe	147
10.3. Radioterapia stosowana w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.....	149
10.3.1. Zgon.....	149
10.3.2. Czas przeżycia całkowitego	149
10.3.3. Czas przeżycia wolny od objawów choroby.....	150
10.3.4. Czas do wystąpienia nawrotu miejscowego	150
10.3.5. Czas kontroli miejscowej	151
10.3.6. Zabiegi ratujące.....	152
10.3.7. Korzyść z leczenia	153
10.3.8. Nasilenie bólu	155
10.3.9. Przerzuty odległe	155
10.4. Podsumowanie oceny skuteczności radioterapii.....	157
11. Ocena bezpieczeństwa radioterapii	160
11.1. Radioterapia stosowana w monoterapii.....	161
11.1.1. Zgon.....	161
11.1.2. Działania niepożądane	161
11.1.3. Zdarzenia niepożądane.....	165
11.2. Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu	166
11.2.1. Zgon.....	166
11.2.2. Działania niepożądane	167

11.2.3. Zdarzenia niepożądane	170
11.3. Radioterapia stosowana w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.....	171
11.3.1. Zgon.....	171
11.3.2. Działania niepożądane	171
11.3.3. Zdarzenia niepożądane.....	173
11.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa radioterapii.....	174
12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	177
12.1. PBRER/PSUR dla produktu Xgeva [®]	177
12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	178
12.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności	178
12.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	181
12.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	183
12.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	184
13. Ograniczenia.....	184
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	186
15. Dyskusja	190
16. Załączniki.....	193
16.1. Wyniki badania ankietowego.....	193
16.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	198
16.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	199

16.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	201
16.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	202
16.6. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	204
16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla denosumabu	206
16.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla radioterapii	212
16.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	245
16.10. Skale oceny jakości badań	253
17. Spis tabel	257
18. Spis rysunków	265
19. Bibliografia.....	266

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AQA	ang. <i>Analgesic Quantification Algorithm</i> – skala służąca do oceny stopnia nasilenia działania przeciwbólowego leków opioidowych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DEN	denosumab
DMFS	ang. <i>distant metastasis free survival</i> – czas przeżycia wolny od przerzutów odległych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
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
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Nowotworów
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
GCTB	ang. <i>giant cell tumor of bone</i> – guz olbrzymiokomórkowy kości
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IMRT	ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i> – technika intensywnej modulacji wiązki promieniowania
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
j.m.	jednostki międzynarodowe
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
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
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
ONJ	ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> – martwica kości szczęki
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report</i> – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
QALY	ang. <i>quality-adjusted life-year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RANK	ang. <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i> – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB
RANKL	ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κB Ligand</i> – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RTH	ang. <i>radiotherapy</i> – radioterapia
SR	ang. <i>surgery</i> – zabieg chirurgiczny
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Xgeva® (denosumab) stosowanego w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie wykonano analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego oraz przedstawiono wyniki dla co najmniej jednej refundowanej technologii opcjonalnej.

METODYKA

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

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W oparciu o analizę polskich i zagranicznych wytycznych oraz opinię eksperta klinicznego stwierdzono, że jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest radioterapia. Powyższy wybór komparatorów jest zgodny z treścią *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Radioterapia finansowana jest w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Do analizy klinicznej włączono 2 eksperymentalne badania jednoramienne (3 publikacje: badanie *Chawla 2013* wraz z publikacją *Martin-Broto 2014* oraz badanie *Thomas 2010*) dla

denosumabu. W przypadku radioterapii nie odnaleziono badań jednoramiennych bądź pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, umożliwiającymi wykonanie zestawienia badań jednoramiennych (powodem były m.in. odmienna metodyka odnalezionych badań oraz zbyt długie okresy obserwacji). W związku z tym zdecydowano się przedstawić wyniki dla radioterapii jedynie w charakterze poglądowym. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Kaiser 2014*) oceniający denosumab w analizowanej populacji na podstawie tych samych badań, co włączone do niniejszej analizy, dlatego wnioski z tego opracowania oraz z badań włączonych do analizy są spójne. Dodatkowo, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, włączono 3 publikacje (PBRR/PSUR¹ 2013, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva[®]* oraz FDA² 2014).

OCENA SKUTECZNOŚCI DENOSUMABU

Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Progresję choroby raportowano bardzo rzadko. Prawie u wszystkich chorych uzyskano odpowiedź całkowitą, częściową lub stabilizację choroby. Korzyść kliniczną ogółem (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększenie sprawności ruchowej, usprawnienie funkcjonowania) raportowano u około 40% chorych. Należy podkreślić, że u większości chorych odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu (u części chorych już po 1 tygodniu leczenia), a mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu wyniosła 30 dni. Istotne klinicznie zwiększenie nasilenia bólu wystąpiło dopiero po 23 miesiącach (mediana). U prawie 40% chorych denosumab przyczynił się do zmiany dotychczas stosowanego silnego opioidu na słaby lek przeciwbólowy lub do zaprzestania leczenia przeciwbólowego.

Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Po leczeniu denosumabem, ostatecznie przeprowadzono jedynie 26% planowanych zabiegów chirurgicznych. Spośród 44 planowanych poważnych zabiegów chirurgicznych przeprowadzono tylko 3, natomiast spośród pozostałych 56 mniej inwazyjnych planowanych zabiegów, przeprowadzono jedynie 23. U ponad połowy chorych poddanych leczeniu

¹ ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

² ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

chirurgicznemu wykonano zabieg mniej okaleczający niż początkowo planowano (61,5%), natomiast u ok. 35% przeprowadzono zabieg zgodny z planowanym. Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wynosił 723 dni (mediana). Niemal u wszystkich chorych wystąpiła odpowiedź całkowita, częściowa lub stabilizacja choroby. Czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosił 28 tygodni (mediana). Korzyść kliniczną zaobserwowano u ok. 60% chorych. Należy zauważyć, że u większości chorych zaobserwowano istotnie kliniczne zmniejszenie nasilenia bólu (odczuwalne u części chorych już po 1 tygodniu leczenia), a czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu wynosił 15 dni (mediana). Ponad 40% chorych przyjmujących denosumab zamieniło silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Nieoperacyjny i operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Progresja choroby wystąpiła u nieznacznego odsetka chorych. Liczba chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, zależała od przyjętych kryteriów. Obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową), odpowiedź zdefiniowaną według kryteriów Choi oraz odpowiedź w ocenie radiologicznej raportowano u około 67-76% chorych. U prawie 86% chorych wystąpiła odpowiedź zdefiniowana m.in. jako eliminacja co najmniej 90% komórek olbrzymich. Prawie wszyscy chorzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryteriami EORTC³, a w ocenie histologicznej wszyscy chorzy odpowiedzieli na leczenie. U bardzo wysokiego odsetka chorych zaobserwowano kontrolę nowotworu. Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosił 3,1 miesiąca (mediana). U niemal 84% chorych wystąpiła korzyść kliniczna, a regeneracja kości u niemal 30%. Ponadto zaobserwowano ponad 71% spadek stężenia N-telopeptydu w moczu oraz niemal 80% spadek stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy.

We wszystkich analizowanych podgrupach skuteczność denosumabu należy ocenić jako bardzo wysoką. W opinii analityków, uzyskane wyniki wskazują na dużą siłę analizowanej interwencji.

³ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Nowotworów

OCENA BEZPIECZEŃSTWA DENOSUMABU

Działania niepożądane (m.in. bóle stawów oraz martwica kości szczęki) odnotowano u bardzo niskiego odsetka chorych (0,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u ok. 9-14% chorych, z kolei zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia ogółem u maksymalnie 18% chorych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84-90% (do najczęstszych zaliczono ból stawów, ból głowy, nudności i zmęczenie). Spośród zdarzeń o szczególnym zainteresowaniu, tj. hipokalcemię (jako inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane) odnotowano u niskiego odsetka chorych, a potwierdzoną martwicę kości szczęki zaledwie u 1,1% chorych. Nie raportowano obecności przeciwciał wiążących denosumab. W badaniach odnotowano 2 zgony, przy czym żaden nie był związany z leczeniem denosumabem.

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA RADIOTERAPII

Ocenę radioterapii przeprowadzono na podstawie badań o niskiej wiarygodności, z odmiennymi okresami obserwacji, niską liczebnością grup i podgrup oraz zróżnicowanych punktach końcowych. Co więcej, badania przeprowadzono na przestrzeni kilkudziesięciu lat. Skuteczność radioterapii, oceniana na podstawie analizowanych badań, wydaje się zadowalająca, jednak wnioskowanie na podstawie zebranych dowodów związane jest ze znacznymi ograniczeniami. W tym miejscu, należy podkreślić, że zebrane w analizie dowody odnoszące się do radioterapii mają tylko charakter poglądowy. W odniesieniu do bezpieczeństwa radioterapii należy podkreślić istnienie ryzyka rozwoju mięsaka lub zezłośliwienia GCTB⁴ bezpośrednio związanego ze stosowaniem tej opcji terapeutycznej. Działania te, wywołane przez radioterapię, mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa denosumabu

W dokumentach odnalezionych podczas dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na istnienie ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki i hipokalcemii związanego ze stosowaniem denosumabu. Dodatkowo wymieniono także hipofosfatemię, reakcje nadwrażliwości oraz atypowe złamania kości udowej. Wśród chorych na GCTB odnotowano przypadki występowania bólu stawów, głowy, pleców lub kończyn, nudności oraz zmęczenia. Do najcięższych zdarzeń występujących w badaniach zaliczono uprzednio wymienioną

⁴ ang. *giant cell tumor of bone* – guz olbrzymiokomórkowy kości

martwicę kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki. Profil bezpieczeństwa denosumabu u dorosłych i młodzieży jest porównywalny, a stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xgeva® w leczeniu chorych na GCTB oceniany jest jako korzystny.

WNIOSKI

Denosumab jest leczeniem o wysokiej skuteczności u chorych, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Profil bezpieczeństwa denosumabu należy ocenić jako akceptowalny. Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT, denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii, dając w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnienie zmian nowotworowych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie denosumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za obecnie najskuteczniejszą metodę leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości. Należy podkreślić, że denosumab w zdecydowanej większości przypadków pozwala chorym zachować wysoką lub pełną sprawność, jednocześnie umożliwiając powrót do niemal pełnej aktywności zawodowej i społecznej. To z kolei przykłada się na zmniejszenie absencji chorobowej w pracy, co jest szczególnie istotne, gdyż GCTB dotyczy w szczególności osób w wieku 20-40 lat. Stosowanie denosumabu w tej populacji może zapobiec okaleczeniu na całe życie, tym samym pozbawiając możliwości powrotu do aktywności zawodowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Xgeva[®] (denosumab) stosowanego w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny – guz olbrzymiokomórkowy kości

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla denosumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva[®]*, stanowią dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie [6].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Guz olbrzymiokomórkowy (dawniej *osteoclastoma*) to rzadki nowotwór kości charakteryzujący się miejscową złośliwością oraz wysoką skłonnością do wznowy miejscowej [20, 33]. Zgodnie z histologicznymi typami mięsaków kości według klasyfikacji WHO z 2013 r. guz olbrzymiokomórkowy kości (GCTB, ang. *giant cell tumor of bone*), zaliczany jest do nowotworów olbrzymiokomórkowych (kod 9250/1) [38]. Nowotwór ten cechuje obecność wielojądrowych komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów, jednojądrowych komórek zrębu oraz nadmierna synteza RANKL⁵ i RANK⁶ [32, 33].

⁵ ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κB Ligand* – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B

⁶ ang. *Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB* – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB

Guzy olbrzymiokomórkowe charakteryzują się różnym stopniem agresywności. W obrazie rentgenowskim wyróżnia się trzy stopnie guzów zgodnie z klasyfikacją Campanacciego. Klasyfikacja ta wraz z krótką charakterystyką znajduje się w tabeli poniżej [17].

Tabela 1.
Klasyfikacja guza olbrzymiokomórkowego kości wg Campanacciego

Stopień	Charakterystyka
I	Guz śródkostny, dobrze odgraniczony, niepowodujący ścieńczenia warstwy korowej
II	Guz śródkostny, powodujący ścieńczenie i rozdęcie warstwy korowej
III	Guz powodujący uszkodzenie warstwy korowej, o niewyraźnych granicach, naciekający tkanki miękkie

Źródło: opracowanie własne

Wyróżnia się także klasyfikację wg Ennekinga, w której również wymienia się 3 stopnie zaawansowania guza olbrzymiokomórkowego, tj.:

- ⊕ stopień I – postać łagodna, spokojna, biologicznie statyczna;
- ⊕ stopień II – postać aktywna, szybki wzrost;
- ⊕ stopień III – postać agresywna, bardzo duża szybkość wzrostu.

Najczęściej występują guzy w II i III stopniu zaawansowania, odpowiednio 50 i 25% przypadków [17].

3.3. Epidemiologia

Guz olbrzymiokomórkowy kości stanowi 4-8% pierwotnych guzów kości oraz 20-23% łagodnych nowotworów kości [17, 33]. Pod względem częstości występowania jest szósty wśród pierwotnych nowotworów kości. W około 2% przypadków obserwuje się cechy złośliwości (pierwotnie lub wtórnie), natomiast w 0,04-1% występuje wielomiejscowo [17]. Według innych źródeł charakter złośliwy ma 7,5-15% przypadków [20].

Pierwotne nowotwory kości są wyjątkowo rzadkie i stanowią zaledwie 0,2% wszystkich nowotworów złośliwych w Wielkiej Brytanii. Rocznie leczonych jest 50-60 nowych przypadków guza olbrzymiokomórkowego kości [22]

Guz olbrzymiokomórkowy częściej występuje w Chinach i Indiach, gdzie stanowi ok. 20% wszystkich łagodnych guzów kości [22, 65].

W 75-90% przypadków zlokalizowany jest w kościach długich (udowej, piszczelowej, promieniowej, ramiennej), przy czym większość przypadków umiejscowiona jest w okolicach stawu kolanowego (50-65%) [33, 65]. Guz występuje cztery razy częściej w obrębie kończyn dolnych niż górnych. Rzadko umiejscowiony jest w kości biodrowej (4%) i kręgosłupie (7%). W przypadku kości płaskich najczęstszą lokalizacją jest kość krzyżowa [34]. Guz olbrzymiokomórkowy kości rzadko jest mnogi [33].

U ok. 80% chorych pierwotny guz olbrzymiokomórkowy kości kwalifikuje się do przeprowadzenia resekcji [22].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w 2013 roku na kongresie Europejskiej Organizacji Onkologicznej (ECCO, ang. *European Cancer Organisation*), zapadalność na GCTB wynosi rocznie około 1/milion [1, 10]. Oznacza to, że w Polsce w ciągu roku rozpoznaje się około 38 nowych przypadków [14].

natomiast według innych źródeł zakres ten wynosi 10-15 [1].

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Guz olbrzymiokomórkowy kości jako jednostka chorobowa został wyodrębniony ponad 130 lat temu. Do tej pory budzi wiele dyskusji dotyczących metod oraz radykalności leczenia i jest jednym z najintensywniej badanych nowotworów. Jego biologia oraz histogeneza zostały poznane jedynie w niewielkim stopniu [17].

Początkowo przypuszczano, że nowotwór może wiązać się z urazem kości, ponieważ niektóre przypadki guza odnotowano w miejscach, w których wcześniej doszło do urazu. Możliwe, że zwiększona osteoklastogeneza spowodowana jest nieudaną odpowiedzią rany na obecność komórek guza. Przypuszczenie może to być potwierdzone przez wyraźnie reaktywny charakter komórek olbrzymich. Prawdopodobne jest jednak także to, że zaburzenia cytogenetyczne bezpośrednio wpływają na zwiększenie osteoklastogenezy, przy czym nie zidentyfikowano dotąd spójnych mutacji. Co więcej, komórki olbrzymie same w sobie mogą sprzyjać określonemu fenotypowi guza w chwili jego powstawania,

prawdopodobnie poprzez zahamowanie różnicowania komórek zrębu. Etiologia GCTB pozostaje zatem wciąż niejasna [9].

Guz występuje nieznacznie częściej u kobiet [20, 33]. Rozpoznawany jest najczęściej w trzeciej dekadzie życia. Mniej niż 5% przypadków dotyczy chorych z niedojrzałym układem kostnym. W 84% przypadków choroba występuje u osób powyżej 19 roku życia [19].

3.5. Patomechanizm

Potwierdzono, że komórki olbrzymie odpowiadają za ekspresję receptora RANK, dla którego ligandem jest białko należące do rodziny czynników martwicy nowotworów, powstające w komórkach podścieliska guza (RANKL). Kompleks RANKL-RANK pobudza kaskadę dojrzewania osteoklastu oraz przyspiesza tworzenie w pełni aktywnej komórki resorbcyjnej [27, 65]. Komórki te są odpowiedzialne za agresywny, osteolityczny charakter guza [65].

3.6. Objawy

Do najczęściej zgłaszanych objawów guza olbrzymiokomórkowego kości zaliczany jest stopniowo nasilający się ból w okolicy miejsca rozwoju nowotworu lub w sąsiadującym stawie, co zwykle wiąże się z ograniczeniem jego ruchomości. Ból może występować przez ok. 2-3 miesiące zanim chory zgłosi się do lekarza. Wśród pozostałych objawów wymienia się obrzęk, zniekształcenie okolicy zajętej przez guz oraz tkliwość. W chwili zgłoszenia się do lekarza u ok. 10% chorych występują złamanie patologiczne (śródstawowe, z przemieszczeniem odłamów różnego stopnia). W przypadku umiejscowienia guza w kręgosłupie przeważającym objawem jest ból występujący bez objawów korzeniowo-rdzeniowych [17].

3.7. Rozpoznanie

Podstawową metodą rozpoznania guza olbrzymiokomórkowego kości są klasyczne radiogramy. W obrazie radiologicznym widoczne jest rozległe śródstawowe niszczenie struktury kostnej, najczęściej nasady kości (rzadziej przysady) kości długiej wraz z nieznacznym, niesymetrycznym rozdęciem [17].

Obraz GCTB w rezonansie magnetycznym (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) jest w szczególności przydatny w przypadku przekroczenia przez guz warstwy podchrzęstnej, ponieważ umożliwi opracowanie strategii leczenia chirurgicznego [17].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego jest nowym badaniem diagnostycznym. Wykazuje podwyższony poziom cholicy, w szczególności w guzach typu III wg klasyfikacji Campanacciego. Wykorzystanie tej metody w rozpoznaniu GCTB jest przydatne w różnicowaniu między łagodną a agresywną postacią guza, co w przyszłości może mieć znaczący wpływ na planowanie leczenia chirurgicznego (ocena bezpiecznego marginesu resekcyjnego) oraz na rokowanie [17].

Mniejsze znaczenie w czasie planowania resekcji oraz przy rozpoznaniu przypisuje się obrazowaniu GCTB przy wykorzystaniu tomografii komputerowej. Metoda ta jest natomiast użyteczna w określaniu granic ubytku, stanu struktur kostnych, a w szczególności ich przemieszczenia w przypadku złamań patologicznych [17].

W przypadku podejrzenia wielogniskowego guza olbrzymiokomórkowego stosowana jest scyntygrafia z wykorzystaniem izotopu technetu Tc 99m. Należy także mieć na uwadze, że istnieje możliwość powstania przerzutów do płuc, które nie mają charakteru typowych przerzutów. Do ich rozpoznania stosuje się badanie rentgenowskie klatki piersiowej bądź tomografię komputerową [17].

Guz olbrzymiokomórkowy ma charakterystyczny obraz w badaniach obrazowych, jednak aby potwierdzić rozpoznanie, należy wykonać badanie histopatologiczne [17].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Do wznowy miejscowej dochodzi w ciągu pierwszych 2-3 lat w 12-50% przypadków, mimo resekcji chirurgicznej guza, niezależnie od stopnia jego zaawansowania. Do wtórnej złośliwej wznowy dochodzi w 5-7% przypadków w okresie od 5 do kilkunastu lat od zabiegu oraz u 20% chorych poddanych radioterapii – w tej grupie chorych 5-letnia przeżywalność wynosi poniżej 30% [17].

W przypadku 1-4% chorych obserwuje się przerzuty do płuc, mimo braku cech złośliwości w obrazie histologicznym [20]. Przeżywalność 5-letnia w tej grupie chorych wynosi od 15 do 20% [17]. Niekiedy przerzuty do płuc wykazują tendencję do samoistnej regresji, jednak

u 16-25% chorych są przyczyną zgonu. Złamania patologiczne występują w 10-35% przypadków [34, 18].

Obraz kliniczny oraz przebieg guza olbrzymiokomórkowego kości jest zróżnicowany. U niektórych chorych przebieg może być utajony a rozpoznanie przypadkowe, natomiast u części chorych rozwój może być gwałtowny, a guz może zajmować tkankę miękką [114].

Obecnie nie można przewidzieć przebiegu klinicznego GCTB na podstawie obrazu histologicznego, klinicznego bądź radiologicznego [17]. Ogólnie jednak rokowania określa się jako dobre [18].

3.9. Leczenie

Sposoby leczenia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie, przedstawiono na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji finansowych. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GCTB

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie:

- ⊕ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2015 dotyczące leczenia nowotworów kości [21];
- ⊕ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2014 dotyczące leczenia nowotworów kości [11].

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2015 roku standardem leczenia GCTB jest leczenie chirurgiczne w przypadku operacyjnego guza z przerzutami bądź bez przerzutów (o ile jest to

możliwe, zaleca się również leczenie chirurgiczne przerzutów). Embolizacja tętnic jest zalecana, gdy GCTB jest umiejscowiony w kończynach. U chorych na GCTB, u których operacja wiąże się z nieakceptowalnym okaleczeniem bądź u których występują nieoperacyjne zmiany osiowe, zaleca się w I linii następujące rodzaje leczenia:

- ⊕ embolizacja tętnic i/lub;
- ⊕ denosumab (DEN) i/lub;
- ⊕ interferon lub peginterferon i/lub;
- ⊕ RTH⁷ (występuje ryzyko zezłośliwienia GCTB).

U chorych, u których w wyniku zastosowania I linii leczenia uzyskano co najmniej stabilizację choroby, a zmiana stała się operowalna, stosuje się leczenie chirurgiczne. W przeciwnym razie stosuje się ponownie leczenie takie, jak w I linii.

W przypadku chorych na nieoperacyjny GCTB z przerzutami zaleca się zastosowanie następujących opcji terapeutycznych:

- ⊕ denosumab;
- ⊕ interferon lub peginterferon;
- ⊕ radioterapia;
- ⊕ obserwacja.

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2014 roku u chorych na GCTB zaleca się przeprowadzenie leczenia chirurgicznego (+/- leczenie adjuwantowe). Natomiast w przypadku przerzutowego lub nieoperacyjnego GCTB opcją terapeutyczną wykazującą skuteczność jest **denosumab**.

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2015 roku **radioterapia** stosowana jest jako leczenie początkowe lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu (aby zapobiec powstaniu wznowy miejscowej oraz wydłużyć czas wolny od nawrotu choroby), w przypadku brzeżnego wycięcia guza, progresji choroby lub jeśli guz jest nieoperacyjny bądź nawrotowy.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

⁷ ang. *radiotherapy* – radioterapia

Tabela 2.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NCCN 2015	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u> Szerokie wycięcie lub wyłyżeczkowanie stanowią opcje leczenia chirurgicznego dla chorych z guzem operacyjnym. Szerokie wycięcie związane jest z mniejszym ryzykiem powstania wznowy miejscowej niż wyłyżeczkowanie. Wiąże się natomiast z ograniczeniem funkcjonowania chorego oraz z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Wyłyżeczkowanie jest zatem leczeniem z wyboru dla większości chorych z GCTB w I lub II stopniu zaawansowania, natomiast szerokie wycięcie zwykle zaleca się chorym z bardziej agresywnym guzem w III stopniu zaawansowania ze zmianami pozakostnymi bądź w innych przypadkach, gdy przeprowadzenie leczenia chirurgicznego nie jest możliwe.</p> <p><u>Leczenie adjuwantowe</u> Leczenie adjuwantowe stosuje się wraz z wyłyżeczkowaniem, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania wznowy miejscowej. Wyniki badań oceniających skuteczność terapii adjuwantowych u chorych na pierwotny lub nawrotowy GCTB nie są jednak spójne – część z nich dowodzi słuszności stosowania terapii adjuwantowych, część natomiast nie wykazała istotnych statystycznie różnic w leczeniu między grupami stosującymi leczenie adjuwantowe a grupami niestosującymi tego leczenia.</p>	2A
	<p><u>Radioterapia</u> Radioterapia stosowana jest jako leczenie początkowe bądź wraz z leczeniem chirurgicznym, aby zmniejszyć ryzyko powstania wznowy miejscowej oraz aby wydłużyć czas wolny od nawrotu choroby, w przypadku chorych z brzeżnym wycięciem guza, progresją choroby lub jeśli guz jest nieoperacyjny bądź nawrotowy. Wyspecjalizowane techniki, m.in. konformalna radioterapia trójwymiarowa lub modulacja intensywności wiązki w radioterapii, przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego u chorych na GCTB, u których guz umiejscowiony jest w sposób uniemożliwiający całkowitą resekcję.</p>	2A
	<p>U chorych z nieoperacyjnym, postępującym bądź nawrotowym GCTB z przerzutami, u których nie uzyskano odpowiedzi na embolizację lub peginterferon, zaleca się zastosowanie radioterapii (50-60 Gy).</p>	2A
	<p><u>Denosumab</u> Leczenie denosumabem wykazało istotne statystycznie działanie u chorych na nieoperacyjny bądź nawrotowy GCTB. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. <i>Food and Drug Administration</i>) w czerwcu 2013 r. zatwierdziła denosumab we wskazaniu: leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie</p>	2A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p><u>Guz bez przerzutów</u></p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Wycięcie +/- leczenie adjuwantowe jest odpowiednią I linią leczenia u chorych z operacyjnym guzem.</p> <p>Embolizacja tętnic jest skuteczną metodą leczenia u chorych z GCTB umiejscowionym w kończynach, w szczególności w przypadku guzów powodujących znaczne ubytki korowe lub zajęcie stawów oraz dużych GCTB kości krzyżowej. Istnieją także doniesienia o skuteczności interferonu oraz peginterferonu w leczeniu GCTB.</p> <p>U chorych na GCTB, u których operacja wiąże się z nieakceptowalnym okaleczeniem bądź u których występują nieoperacyjne zmiany osiowe zaleca się w I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ denosumab i/lub; ⊕ cykliczne embolizacje i/lub; ⊕ interferon lub peginterferon. <p>Radioterapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem uzłośliwienia zmiany. Należy ją stosować jedynie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie powyżej wymienionych opcji (denosumab, embolizacja, interferon, peginterferon).</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Po leczeniu początkowym chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby, należy poddać obserwacji.</p> <p>U chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby oraz u których po początkowym leczeniu proces zdrowienia nie uległ zakończeniu, w przypadku gdy zmiany staną się operowalne, zaleca się ich wycięcie.</p> <p>U chorych z nieoperacyjnym GCTB należy ponownie zastosować leczenie jak w I linii, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ denosumab i/lub; ⊕ cykliczne embolizacje i/lub; ⊕ interferon lub peginterferon. <p>Zalecane jest kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p><u>Guz z przerzutami</u></p> <p>U chorych z operacyjnymi przerzutami należy zastosować leczenie pierwotnego guza takie, jak w przypadku guza bez przerzutów. Wycięcie jest zalecane w przypadku przerzutów operacyjnych.</p> <p>U chorych z nieoperacyjnym przerzutowym GCTB należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ denosumab; ⊕ interferon lub peginterferon; ⊕ radioterapię; ⊕ obserwację. 	2A
ESMO 2014	<p>Wśród możliwości leczenia wyróżnia się wyłyżeczkowanie chorobowo zmienionego miejsca +/- leczenie adjuwantowe lub wycięcie blokowe. Zgodnie z wynikami najnowszych badań, zastosowanie denosumabu, może pozwolić uzyskać znaczącą odpowiedź nowotworu w przypadku dużych lub nieoperacyjnych guzów olbrzymiokomórkowych kości lub też w przypadku guzów z przerzutami. Stosowanie denosumabu pozwala osiągnąć zmniejszenie masy guza umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, w wyniku którego chory może zostać wyleczony.</p>	b/d

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne NCCN 2015:

Poziom 2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii GCTB

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez zagraniczną organizację, opisujący aktualną rekomendację dotyczącą finansowania denosumabu w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie:

Rekomendacje:

- ⊕ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013, dotycząca finansowania denosumabu w leczeniu GCTB u dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym [25].

PBAC wydała w 2013 roku pozytywną rekomendację dla finansowania denosumabu u dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie.

Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się poniżej.

Tabela 3.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania denosumabu w leczeniu chorych z GCTB

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2013	Denosumab	Pozytywna	<p>Rekomendacja: PBAC rekomenduje rozszerzenie finansowania denosumabu u dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie.</p> <p>Uzasadnienie: Denosumab jest bardziej opłacalny w stosunku do braku leczenia/placebo. Nie istnieje inna skuteczna metoda terapii GCTB. Denosumab u części chorych wykazuje istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do braku leczenia/placebo.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji finansowych

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GCTB

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie:

- ⊕ Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku dotyczące leczenia GCTB [26].

Zalecenia POU dotyczące leczenia GCTB

Leczenie olbrzymiokomórkowego guza kości najczęściej polega na leczeniu chirurgicznym. Przy braku możliwości podjęcia interwencji chirurgicznej lub w przypadku występowania nawrotów pozytywne wyniki leczenia uzyskuje się przy zastosowaniu radioterapii. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami, w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości wysoką skuteczność wykazuje denosumab.

Identyczne zalecenia można odnaleźć także w innych dostępnych źródłach, które nie zostały szerzej opisane ze względu na fakt, że powielają one jedynie wytyczne znajdujące się w Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku.

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii GCTB

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez AOTMiT, opisujące aktualne rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące finansowania denosumabu w populacji docelowej.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT i stanowisko Rady Przejrzystości dla denosumabu:

- ⊕ *Rekomendacja nr 207/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej [2];*
-

- ⊕ *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [3]*

Prezes AOTMiT w 2014 r. rekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Oceniono, że dowody na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo denosumabu w tym wskazaniu są nieliczne, a ich jakość jest niska. Dodatkowo nie jest możliwe wyliczenie wartości ICUR⁸/QALY⁹, a tym samym wskazanie ceny progowej względem aktualnego progu opłacalności, ponieważ brak możliwości porównania denosumabu z inną opcją terapeutyczną.

W 2014 roku Rada Przejrzystości wydała stanowisko, zgodnie z którym uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zgodnie ze stanowiskiem nowotwór olbrzymiokomórkowy kości jest chorobą rzadką, w której trudno jest przeprowadzić badania porównawcze i konieczne jest opieranie się na badaniach rejestracyjnych. Mimo średniej jakości dowodów naukowych, lek stwarza wielką szansę poprawy miejscowej, a w przypadku przerzutów ich stabilizację. Rada nie jest w stanie ustalić QALY ani limitu finansowania.

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe z udziałem eksperta-klinicysty¹⁰ w leczeniu olbrzymiokomórkowego guza kości. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 16.1). Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego we wrześniu 2014 roku ustalono, [REDACTED]

⁸ ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

⁹ ang. *quality-adjusted life-year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością

¹⁰ [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – denosumab

Opis interwencji produktu leczniczego Xgeva[®] został przedstawiony na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva[®]* [6].

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

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

4.1. Działanie leku

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

Guzy olbrzymiokomórkowe kości charakteryzują się obecnością nowotworowych komórek zrębowych wykazujących ekspresję ligandu RANK oraz podobnych do osteoklastów komórek olbrzymich wykazujących ekspresję RANK. U chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, ściśle utkaną nową tkanką kostną.

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Denosumab wskazany jest w:

- ⊕ leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie;
 - ⊕ zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.
-

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Uwzględniono jedynie dawkowanie i sposób przyjmowania denosumabu w analizowanym wskazaniu.

Zalecana dawka produktu Xgeva® w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg.

Chorzy uczestniczący w II fazie badania klinicznego, po przebytej całkowitej resekcji guza olbrzymiokomórkowego kości, byli leczeni przez dodatkowe 6 miesięcy po operacji, zgodnie z protokołem badania.

Chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości należy regularnie badać, aby upewnić się, że wciąż odnoszą korzyści z leczenia.

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

Zalecane dawkowanie produktu Xgeva® w przypadku młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie jest takie samo, jak dla dorosłych chorych.

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

U chorych przyjmujących produkt Xgeva® nie oceniono skutku przerwania lub zaprzestania leczenia, jednakże ograniczone dane dotyczące tych pacjentów nie wskazują na możliwość wystąpienia efektu z „odbicia” po zakończeniu leczenia.

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu

wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [35] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie badania ankietowego i wywiadu pogłębionego z udziałem eksperta klinicznego.

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi klinicznymi u chorych na olbrzymiokomórkowego guza kości stosuje się przede wszystkim leczenie chirurgiczne. Natomiast u chorych z nieoperacyjnym guzem lub u których zabieg chirurgiczny wiąże się z okaleczeniem zgodnie z wytycznymi zagranicznymi stosuje się **denosumab**, **embolizację**, **interferon** lub **peginterferon**. Ponadto stosowana jest **radioterapia**, jednak wskazuje się na ryzyko zezłośliwienia zmiany związane ze stosowaniem tej opcji leczenia. Dodatkowo, w przypadku chorych z nieoperacyjnym przerzutowym GCTB zalecana jest także **obserwacja**. Ponadto zaznaczono, że u chorych z nieoperacyjnym GCTB, gdy tylko stanie się to możliwe (np. po skutecznym leczeniu radioterapią), należy zastosować leczenie chirurgiczne zmiany.

Według polskich wytycznych klinicznych, o ile tylko jest to możliwe, przeprowadza się zabieg chirurgiczny. W przypadku nawrotu bądź jeśli leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, zalecana jest **radioterapia**. Podkreślono również, że zgodnie z najnowszymi doniesieniami wysoką skuteczność wykazuje **denosumab**.

Nie odnaleziono zagranicznych ani polskich rekomendacji finansowych dla innych niż denosumab leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Embolizacja oraz **interferon** lub **peginterferon** nie zostały wskazane ani w polskich wytycznych, [REDACTED]. W związku z tym te opcje terapeutyczne nie zostały uznane za potencjalne komparatory dla denosumabu, ponieważ **nie stanowią one praktyki klinicznej w Polsce** lub ich zastosowanie **jest znikome**.

[REDACTED]

W związku z tym stwierdzono, że jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **radioterapia**.

5.1. Radioterapia

5.1.1. Zalecane wskazania

Guz olbrzymiokomórkowy należy do nielicznych promieniowrażliwych nowotworów wśród guzów kości. W związku z tym radioterapia jest stosowana w następujących przypadkach:

- ⊕ leczenie chirurgiczne może spowodować poważne uszkodzenie funkcjonalne (np. w przypadku szkieletu osiowego);
- ⊕ guz jest nieoperacyjny ze względu na lokalizację;
- ⊕ przy niedoszczętnych resekcjach;
- ⊕ leczenie wznów miejscowych po rozległych operacjach;

⊕ leczenie paliatywne [20].

5.1.2. Działanie leczenia

W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA¹¹ jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Uszkodzenie DNA wskutek efektu bezpośredniego zachodzi, gdy wolny elektron, trafiając w nią DNA, uszkadza ją. Efekt pośredni jest wynikiem uszkodzenia struktury DNA przez wolne rodniki. Większość uszkodzeń powstaje w wyniku efektu pośredniego. W czasie 6–8 godzin po napromienianiu, enzymy mogą naprawić część uszkodzeń DNA. Niektóre uszkodzenia są jednak nienaprawialne, np. jeśli dochodzi do przerwania dwóch nici DNA na tym samym poziomie i przerwania chromosomu. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów klonogennych komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii [5].

Napromieniowanie zazwyczaj nie niszczy komórki natychmiast. Uszkodzona komórka może wyglądać morfologicznie na niezmienną, kontynuować swoje funkcje, a nawet wykonać jeszcze kilka podziałów. Dopiero po pewnym czasie, w chwili próby dokonania kolejnego podziału komórkowego, następuje liza wszystkich komórek potomnych. Proces ten jest nazywany śmiercią mitotyczną komórki. Ponadto napromieniana komórka może ulec zniszczeniu w przebiegu apoptozy [5]. W przypadku guza olbrzymiokomórkowego kości odpowiedź na leczenie z zastosowaniem radioterapii następuje powoli, dlatego na efekty radioterapii trzeba czekać kilka miesięcy [31].

Napromieniowanie wyłącznie obszaru guza nowotworowego nie jest możliwe, w związku z czym w czasie leczenia także zdrowe tkanki ulegają naświetlaniu. W konsekwencji radioterapia związana jest często z występowaniem późnych lub wczesnych powikłań popromiennych [5].

¹¹ ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

5.1.3. Dawkowanie i sposób leczenia

Rekomendowana dawka na obszar guza to 45–55 Gy podane w ciągu 5–6 tyg. Istnieją jednak doniesienia, że już dawka 35 Gy zapewnia u większości chorych kontrolę miejscową, a wyższe dawki nie korelują z poprawą kontroli. Do obecnie stosowanych technik zalicza się m.in. technikę intensywnej modulacji wiązki promieniowania (IMRT, ang. *intensity-modulated radiation therapy*) [20].

6. Analiza systemu refundacji

W analizowanym wskazaniu nie odnaleziono technologii lekowych finansowanych w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [23].

1 września 2014 r. Prezes AOTMiT zarekomendował usunięcie denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej we wskazaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości [2]. Należy jednak podkreślić, że według dostępnych danych dotyczących kosztów leczenia lekami refundowanymi w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji denosumabu w rozpoznaniu D48.0¹², tj. Nowotwór o nieokreślonym charakterze (kości i chrząstki stawowe) [1].

Obecnie denosumab (Prolia®) znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

¹² wg klasyfikacji ICD-10

Denosumab jest finansowany we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA¹³), u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Radioterapia finansowana jest w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Zgodnie z zarządzeniem nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, technika IMRT refundowana jest w ramach świadczenia „Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki¹⁴”, obejmującego cały cykl leczenia następujących procedur:

- ⊕ 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) — fotony;
- ⊕ 92.261 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) – fotony;
- ⊕ 92.263 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) – fotony;
- ⊕ 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT, ang. *image-guided radiation therapy*) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) – fotony;
- ⊕ 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne – fotony [39].

Wnioskowanym sposobem finansowania denosumabu w analizowanym wskazaniu jest *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).*

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

¹⁴ wartość punktowa: 319

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

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

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

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

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

Dodatkowo przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

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

analitka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2 i 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.5.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁵ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie;
- ⊕ **interwencja:** denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva*¹⁶;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, badania opublikowane po 1990 r.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na ziarniaka olbrzymiokomórkowego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. DEN w dawce 60 mg;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania opublikowane przed rokiem 1990.

¹⁵ przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

¹⁶ zalecana dawka produktu Xgeva® w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library¹⁷) odnaleziono 189 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 54 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteriów populacji i interwencji podanych w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Z kolei w czasie przeszukiwania odniesień bibliograficznych odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający wymienione powyżej kryteria włączenia (*Kaiser 2014* [40]). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.8 i 16.7. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie bazy w ramach włączonego przeglądu zostało zakończone w styczniu 2014. W związku z tym uznano, że opracowanie to może być nieaktualne. Ponadto do przeglądu włączono tylko jedno z dwóch opublikowanych badań dla denosumabu w analizowanej populacji chorych (tj. *Chawla 2013*).

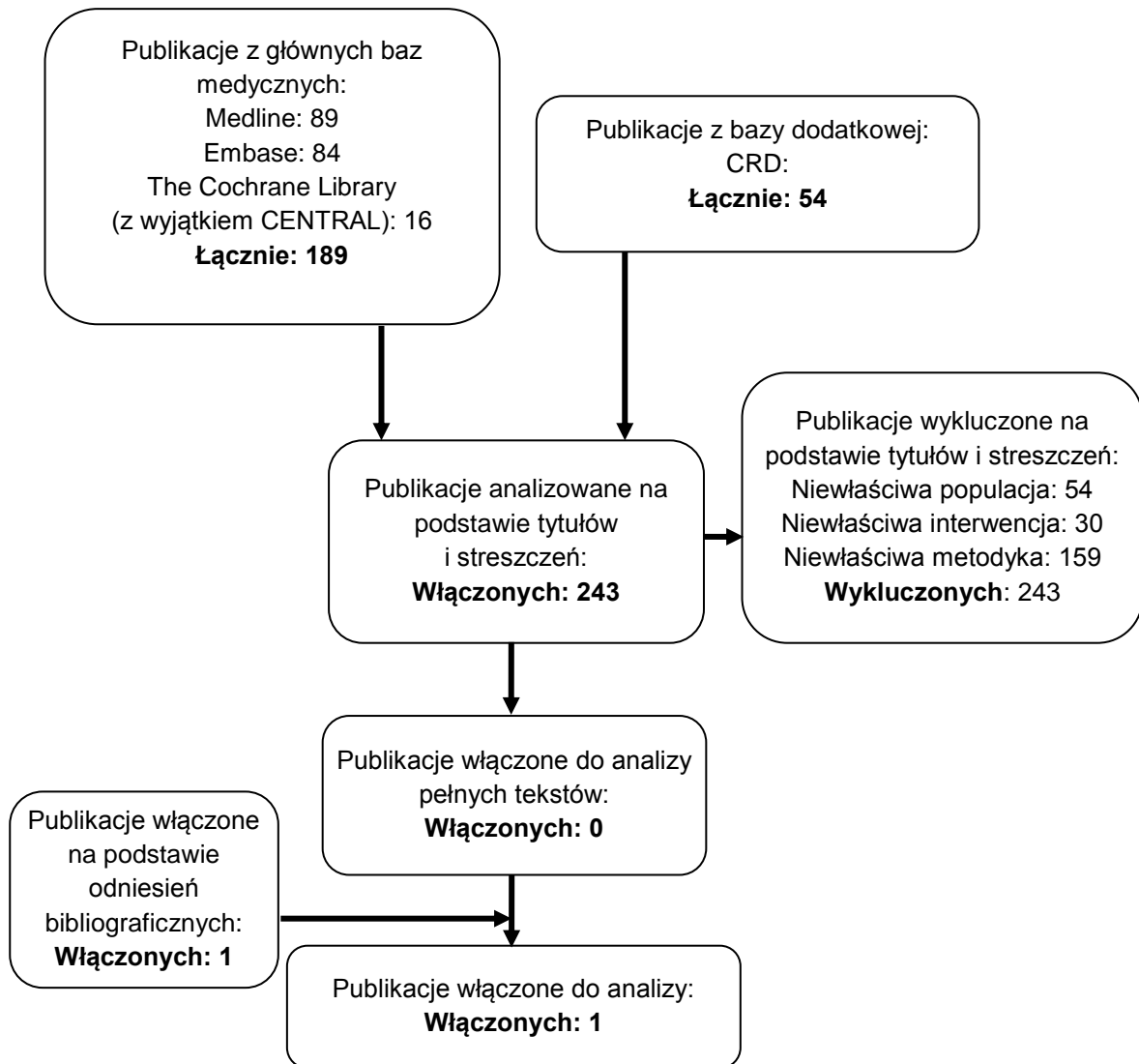
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

¹⁷ uwzględniono publikacje z zakładek: Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments

¹⁸ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

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

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla denosumabu w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu z radioterapią oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie denosumabu z radioterapią w sytuacji, gdy nie zostaną odnalezione badania bezpośrednio porównujące te opcje terapeutyczne. Jeśli żadne z tych porównań nie byłoby możliwe, założono możliwość wykonania porównania denosumabu z radioterapią na podstawie zestawienia badań jednoramiennych i pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla denosumabu i radioterapii.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne oraz badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo denosumabu oraz radioterapii.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.5.

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:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie¹⁹;
- ⊕ **interwencja:** denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva[®]*;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ radioterapia;
 - ⊙ radioterapia jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu²⁰;
 - ⊙ brak w przypadku badań jednoramiennych i serii przypadków;

¹⁹ ze względu na fakt, że badania dla radioterapii prowadzone są na przestrzeni kilkudziesięciu lat, stosowana terminologia oraz metody leczenia odnoszące się do populacji nie są spójne, w związku z czym do analizy włączano wszystkie badania przeprowadzone na chorych z GCTB (niezależnie od możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego)

²⁰ denosumab może stanowić leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe), dlatego w opinii autorów wydało się słuszne włączać także badania, w których oceniano radioterapię jako leczenie towarzyszące zabiegom chirurgicznym (zwykle leczenie pooperacyjne)

- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz ocena bezpieczeństwa), serie przypadków, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej, badania opublikowane po 1990 r., w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na ziarniaka olbrzymiokomórkowego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. DEN w dawce 60 mg;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ inny niż wyżej wymieniony np. embolizacja;
 - ⊕ n/d w przypadku badań jednoramiennych i serii przypadków);
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy²¹;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, badania opublikowane przed rokiem 1990.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie

²¹ punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, należy przeszukać bazy dodatkowe.

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

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

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie;
- ⊕ **interwencja:** denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva®*;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

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

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na ziarniaka olbrzymiokomórkowego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. DEN w dawce 60 mg;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library²²) odnaleziono 3 638 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 46 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 558 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 8 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 badania jednoramienne (3 publikacje) dla denosumabu:

- ⊕ badanie *Chawla 2013* [41] wraz z publikacją *Martin-Broto 2014* [42];
- ⊕ badanie *Thomas 2010* [43]).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLW MiPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: dokument FDA z 2014 roku [69] oraz *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xgeva®* [67].

Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono podsumowanie raportów *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*²³, wydane 30 września 2014, w którym wymieniono zapalenie naczyń krwionośnych jako zdarzenie oceniane w czasie prac komitetu. Komitet nie zarekomendował jednak zamieszczenia informacji o tym zdarzeniu w CHPL, a jedynie zalecił uwzględnienie tego zdarzenia w kolejnej okresowej ocenie bezpieczeństwa [67]. W związku z tym, że nie zalecono uwzględnienia tego zdarzenia w CHPL, odnaleziony dokument nie został włączony do niniejszej analizy. Na stronie URPLW MiPB odnaleziono 8 publikacji, ale ponieważ nie dotyczyły one populacji docelowej, również nie zostały włączone do analizy.

²² uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

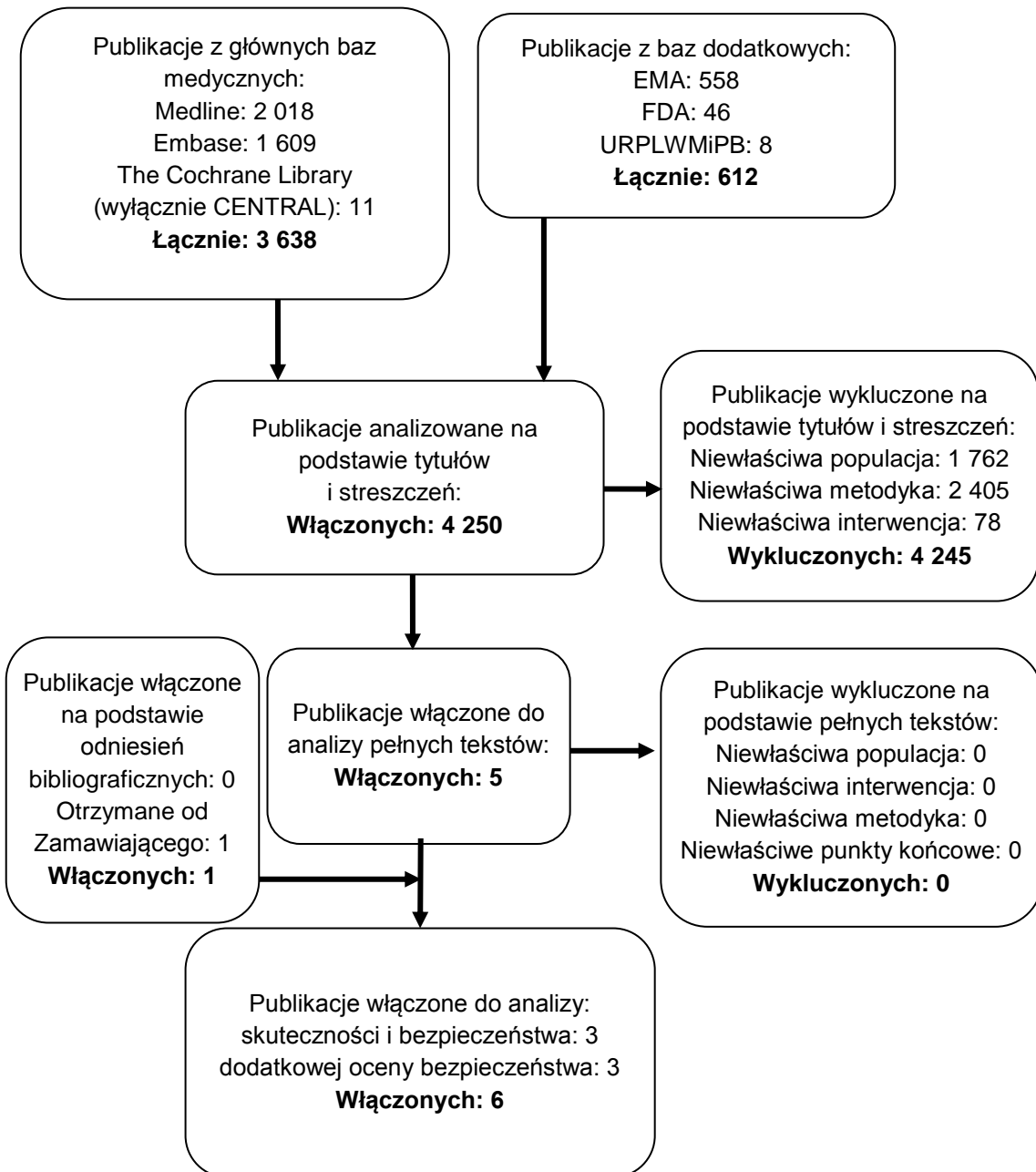
²³ Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Ponadto od Zamawiającego otrzymano dodatkową publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, tj. okresową ocenę bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (*PBRER/PSUR*, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*) z 2013 roku [66].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie kliniczne dla denosumabu w analizowanej populacji chorych (trwające, w fazie rekrutacji chorych). Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 16.2. Jest to badanie *Chawla 2013*, włączone do niniejszej analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Po przeprowadzaniu II etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab i radioterapię lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych. Odnaleziono natomiast badania jednoramienne dla denosumabu, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego, którego celem było odnalezienie badań jednoramiennych lub badań z grupą kontrolną²⁴ dla radioterapii.

W III etapie wyszukiwania zastosowano identyczną strategię wyszukiwania jak w etapie II, przyjmując jednak inne kryteria włączenia i wykluczenia, opisane w podrozdziale 7.5.2.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.4.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie²⁵;
- ⊕ **interwencja:**
 - ⊙ radioterapia;

²⁴ badania umożliwiające wykorzystanie pojedynczych ramion dla radioterapii

²⁵ ze względu na fakt, że badania dla radioterapii prowadzone są na przestrzeni kilkudziesięciu lat, stosowana terminologia oraz metody leczenia odnoszące się do populacji nie są spójne, w związku z czym do analizy włączano wszystkie badania przeprowadzone na chorych z GCTB (niezależnie od możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego)

- radioterapia jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu²⁶;
- ⊕ **komparator:**
 - dowolny (założono wykorzystanie w analizie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną);
 - brak (w przypadku badań jednoramiennych i serii przypadków);
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Natomiast w przypadku pełnych tekstów, z uwagi na odmienną specyfikę leczenia z zastosowaniem radioterapii i denosumabu, nie było możliwe uwzględnianie jedynie punktów końcowych odpowiadających pod względem definicji i okresu obserwacji punktom końcowym analizowanym na podstawie badań włączonych w II etapie wyszukiwania. Zdecydowano zatem o uwzględnianiu punktów końcowych, które w opinii analityków wydawały się istotne klinicznie, tj. zgon, czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby, objawów choroby bądź nawrotu, czas kontroli miejscowej, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zabiegi ratujące, stan sprawności, korzyść z leczenia, nasilenie bólu, sprawność stawów, przerzuty odległe oraz profil bezpieczeństwa²⁷).
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania obserwacyjne z grupą kontrolną²⁸ (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa), serie przypadków, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej, badania opublikowane po 1990 r., w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.

²⁶ denosumab może stanowić leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe), dlatego w opinii autorów wydało się słuszne włączyć także badania, w których oceniano radioterapię jako leczenie towarzyszące zabiegom chirurgicznym (zwykle leczenie pooperacyjne)

²⁷ szczegółowe kryteria doboru punktów końcowych zamieszczono w rozdziale 10

²⁸ założono możliwość wykorzystania w analizie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na ziarniaka olbrzymiokomórkowego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. embolizacja;
- ⊕ **komparator:** n/d;
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z założeniami przedstawionymi powyżej;
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe, badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, badania opublikowane przed rokiem 1990.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych.

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library²⁹) odnaleziono 3 638 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 22 badania jednoramienne lub serie przypadków dla radioterapii: (*Xu 2013* [65], *Boriani 2012* [47], *Kriz 2012* [53], *Ruggieri 2012* [60], *Bhatia 2011* [46], *Ruggieri 2010* [59], *Ruka 2010* [61], *Junming 2008* [52], *Leggon 2004* [54], *Caudell 2003* [48], *Feigenberg 2003* [50], *Sharma 2002* [62], *Miszczyk 2001* [57], *Chakravarti 1999* [49], *Miszczyk 1999* [56], *Nair 1999* [58], *Hart 1997* [51], *Malone 1995* [55], *Bennett 1993* [44]; *Turcotte 1993* [64], *Bertoni 1992* [45] oraz *Sharma 1990* [63]).

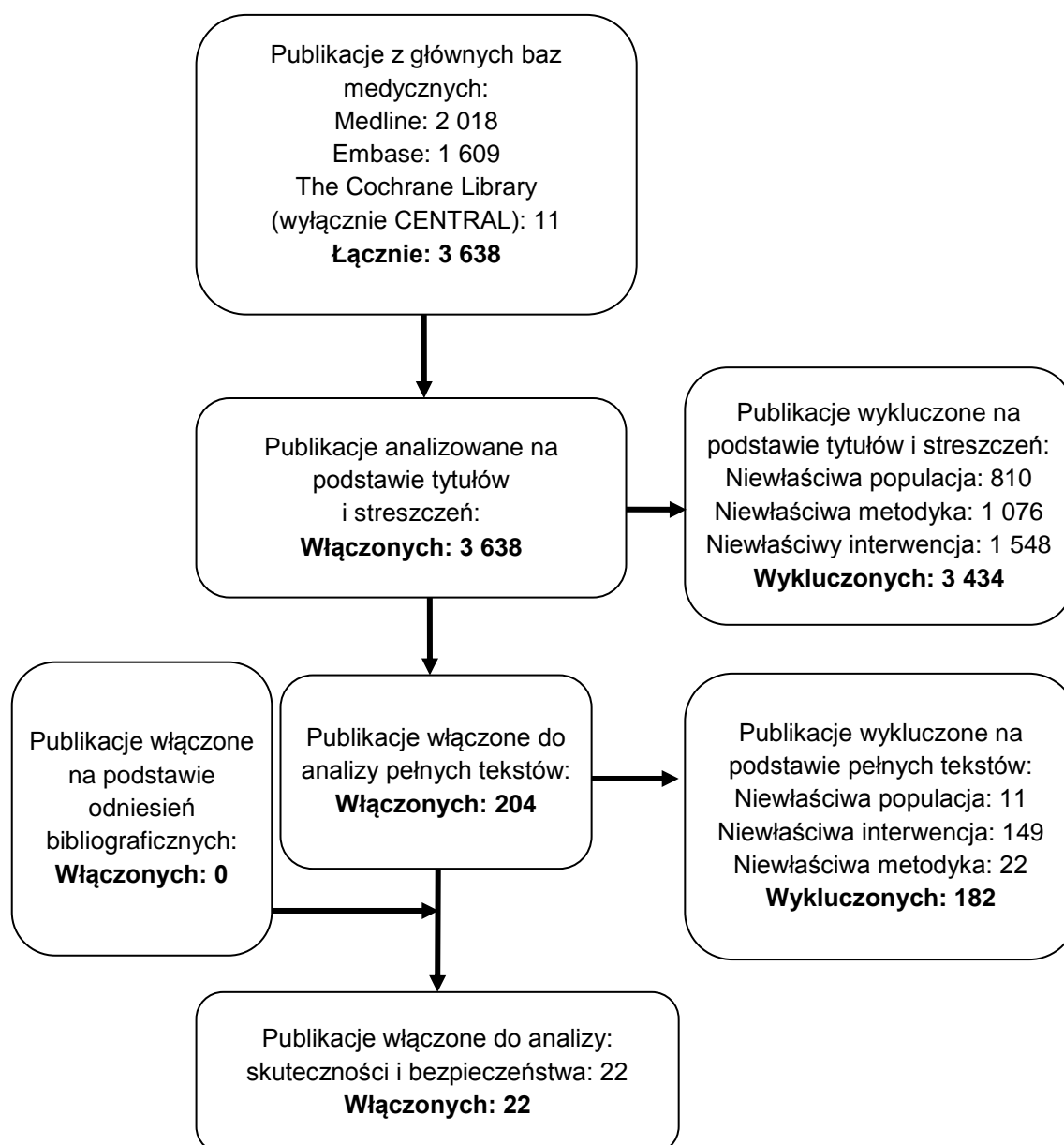
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie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

²⁹ uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.9.

Rysunek 3.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [28]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [8]. W załączniku 16.10 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 96).

Badania jednoramienne oceniono w skalach NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*³⁰) [36] i NICE³¹ [29]. W załączniku 16.10 przedstawiono wzory skali (Tabela 97, Tabela 98).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE³² [15] (Tabela 99 w załączniku 16.10).

7.7. Analiza statystyczna

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania wznowy) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami lub liczby zdarzeń. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono jako medianę oraz zakres bądź przedział ufności. Nie obliczano parametrów statystycznych, ponieważ w analizie nie włączono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie.

7.8. Charakterystyka i wnioski z włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego

Na podstawie odniesień bibliograficznych odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Kaiser 2014*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 12.3 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Włączony przegląd spełnia wszystkie kryteria Cook. W wyniku przeszukiwania bazy (Medline) autorzy przeglądu ostatecznie włączyli 6 badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia w populacji chorych na GCTB, w tym jedno badanie dla denosumabu (badanie *Chawla 2013*).

³⁰ skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

³¹ ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

³² ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń;

Badania *Chawla 2013* jest badaniem jednoramiennym, w którym wszyscy chorzy otrzymywali podskórnie DEN. Chorych podzielono na 3 kohorty: chorzy z nieoperacyjnym GCTB (kohorta 1.), chorzy, u których planowano wykonanie zabiegu chirurgicznego wiążącego się z okaleczeniem (kohorta 2.) oraz chorzy uczestniczący w poprzednim badaniu klinicznym dla DEN w populacji chorych na GCTB (kohorta 3.). Ostatnia kohorta była najmniej liczna i stanowili ją chorzy zarówno z nieoperacyjnym guzem, jak i guzem, którego leczenie chirurgiczne wiąże się z okaleczeniem. Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dotyczące kohorty 1. i kohorty 2. oraz wszystkich chorych biorących udział w badaniu.

Analiza skuteczności

⊕ Kohorta 1.:

- ⊙ progresja choroby została odnotowana u 3,5% chorych, natomiast zakres czasu do wystąpienia progresji od momentu przyjęcia pierwszej dawki DEN wynosił od 85 do 498 dni;
- ⊙ u 99% analizowanych chorych dla co najmniej jednego punktu czasowego odnotowano najlepszą odpowiedź na leczenie jako co najmniej stabilizację choroby;
- ⊙ w przypadku 5% chorych wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 36% odpowiedź częściową, u 58% stabilizację choroby oraz u 1% progresję choroby;
- ⊙ korzyść kliniczną odnotowano u 41%;
- ⊙ zmniejszenie nasilenia bólu wykazano natomiast w przypadku 28% chorych, zwiększenie sprawności ruchowej u 22% oraz usprawnione funkcjonowanie u 19%.

⊕ Kohorta 2.:

- ⊙ w przypadku 74% chorych (określonych jako chorzy operacyjni) z uwagi na wykazanie odpowiedzi na leczenie w czasie trwania badania, możliwe było uniknięcie wykonania zabiegu chirurgicznego;
- ⊙ wśród pozostałych 26% chorych, u których przeprowadzono zabieg, u 61,5% wykonano zabieg mniej okaleczający niż planowano, u 34,6% zabieg zgodny z zaplanowanym oraz u 3,8% zabieg wiążący się z większym okaleczeniem (tj. resekcję zamiast łyżeczkowania);
- ⊙ mediana czasu od wykonania zabiegu chirurgicznego do nawrotu wynosiła 723 dni;

- ⊗ korzyść kliniczną odnotowano u 61% chorych;
- ⊗ zmniejszenie nasilenia bólu wykazano u 50% chorych, zwiększenie sprawności ruchowej u 33% oraz usprawnione funkcjonowanie u 23%.
- ⊗ **Łączna populacja chorych (kohorta 1., 2. i 3.):**
 - ⊗ obiektywną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie na podstawie wyników badań radiograficznych wykazano u 72% chorych,
 - ⊗ odpowiedź nowotworu na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów RECIST³³ odnotowano u 25% chorych;
 - ⊗ mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 3,1 miesiąca (odpowiedź ta była utrzymana przez co najmniej 24 tygodnie u 67% chorych, dla których przeprowadzono analizę w dodatkowych punktach czasowych).

Analiza bezpieczeństwa

- ⊗ u 84% chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w tym: ból stawów (20%), ból głowy (18%), nudności (17%), zmęczenie (16%), ból pleców (15%), ból kończyn (15%);
- ⊗ ogółem zdarzenia niepożądane o 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 18% chorych, w tym: hipofosfatemia (3%), hipokalcemia (5%), oraz występujące z częstością wynoszącą 1%, niedokrwistość, ból pleców, ból kończyn, ból stawów, depresja, ból głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, zapalenie szpiku kostnego szczęki, martwica kości szczęki oraz zwiększenie masy ciała;
- ⊗ martwica kości szczęki wystąpiła w czasie od 13 do 20 miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania DEN (zdarzenie to ustąpiło u 2 z 3 chorych);
- ⊗ ciężkie zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 9% chorych;
- ⊗ ciężkie zakażenie odnotowano u 2% chorych, natomiast rozwój nowego pierwotnego nowotworu u 1% chorych;
- ⊗ w przypadku 1 chorego wystąpił zgon (spowodowany niewydolnością oddechową).

Na podstawie analizy wyników dla badania *Chawla 2013*, przedstawionych we włączonym przeglądzie systematycznym, można stwierdzić, iż podanie DEN u ok. 40% i 60% chorych,

³³ ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych

odpowiednio u chorych z nieoperacyjnym i operacyjnym GCTB wiąże się z wystąpieniem korzyści klinicznej (m.in. zmniejszenia nasilenia bólu, zwiększenia sprawności ruchowej, usprawnienia funkcjonowania). Progresa choroby w kohorcie 1. została odnotowana jedynie u niewielkiego odsetka chorych. Na podstawie wyników badań radiograficznych wykazano, iż obiektywna odpowiedź całkowita lub częściowa na leczenie wystąpiła u ponad połowy wszystkich chorych. Istotnym jest również fakt, iż w przypadku większości chorych z kohorty 2. możliwe było uniknięcie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, natomiast u ponad połowy chorych, u których przeprowadzono zabieg, był on mniej okaleczający niż pierwotnie planowano. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 84% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane o 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 18% chorych, a w przypadku przeważającej większości, ich częstość nie przekraczała 1%.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w Załączniku 16.6.

7.9. Włączone badania pierwotne

7.9.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności włączonych badań pierwotnych

W ramach analizy nie przeprowadzono porównania pośredniego. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, jej celem było przedstawienie wyników dla zestawienia badań jednoramiennych. Nie odnaleziono jednak badań oceniających radioterapię zbliżonych pod względem metodyki, okresów obserwacji i punktów końcowych do badań dla denosumabu. Przyjęto, że **nie ma danych dla komparatora, a zestawienie badań jednoramiennych dla denosumabu i radioterapii nie jest możliwe**. W związku z tym, zdecydowano jedynie o przedstawieniu dostępnych wyników zarówno dla denosumabu, jak i radioterapii. Należy przy tym podkreślić, że denosumab i radioterapia cechuje całkowicie odmienna specyfika leczenia, a zaprezentowanie wyników dla radioterapii ma jedynie charakter poglądowy. Z tego względu przeprowadzenie oceny homogeniczności dla badań włączonych do analizy wydaje się niezasadne. Poniżej zamieszczono jednak krótką charakterystykę analizowanych publikacji.

7.9.1.1. Badania oceniające denosumab

Do analizy włączono dwa eksperymentalne, jednoramienne, otwarte badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DEN. Ponieważ w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badań, zaklasyfikowanie ich do odpowiedniej kategorii wg klasyfikacji doniesień naukowych nie było możliwe.

Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali NOS, przyznając po 3 gwiazdki za dobór próby i punkt końcowy. W skali NICE badanie *Chawla 2013* otrzymało 7 punktów spośród 8 możliwych do uzyskania. Badanie *Thomas 2010* otrzymało natomiast 6 punktów.

Badanie *Chawla 2013* nie zostało zakończone w chwili publikacji wyników³⁴. W badaniu *Chawla 2013* mediana czasu uczestnictwa w badaniu dla łącznej populacji (kohorta 1., 2. i 3.) chorych wynosiła 10,4 miesiące. Dla kohorty 1. mediana okresu obserwacji wyniosła 13,0 miesiące, natomiast dla kohorty 2. mediana ta wynosiła 9,2 miesiąca. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Martin-Broto 2014* oraz badaniu *Thomas 2010* maksymalny czas leczenia chorych wynosił odpowiednio 30 i 18 miesięcy.

W obu badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy, u których potwierdzono obecność GCTB. W badaniu *Chawla 2013* uczestniczyła także młodzież z dojrzałym układem kostnym, tj. z obecnością co najmniej jednej dojrzałej kości długiej. Chorzy biorący udział w badaniu *Chawla 2013* zostali podzieleni na 3 kohorty: chorzy z nieoperacyjnym GCTB (kohorta 1.), chorzy, u których przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego wiąże się z okaleczeniem (kohorta 2.) oraz chorzy uczestniczący w poprzednim badaniu dla DEN (kohorta 3.³⁵). Do badania *Thomas 2010* włączono chorych z nawrotowym GCTB lub uważanym za nieoperacyjny.

Liczebność populacji w badaniach była stosunkowo wysoka jak na tak rzadko występującą jednostkę chorobą i wynosiła 282 w badaniu *Chawla 2013* oraz 37 w badaniu *Thomas 2010*.

W obu badaniach chorzy otrzymywali denosumab (120 mg) podawany podskórnym co 4 tygodnie. Zastosowano także dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Zarówno w badaniu *Chawla 2013*, jak i badaniu *Thomas 2010* chorzy otrzymywali również suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) oraz witaminą D (w dawce ≥ 400 j.m.).

³⁴ część chorych z badania *Thomas 2010* kontynuowała leczenie w ramach badania *Chawla 2013*

³⁵ tj. badanie *Thomas 2010*

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 16.7).

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Chawla 2013</i> wraz z publikacją <i>Martin-Broto 2014</i>	Prospektywne ³⁶ , eksperymentalne, jednoramienne, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/d [^]	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Badanie <i>Chawla 2013</i> : mediana (roz. ćwiart.) czasu uczestnictwa w badaniu wynosiła dla łącznej populacji chorych 10,4 mies. (5,3; 16,7). Mediana (roz. ćwiart.) okresu obserwacji wynosiła: Kohorta 1.: 13,0 mies. (5,8; 21,0) Kohorta 2.: 9,2 mies. (4,2; 12,9)*. Publikacja <i>Martin-Broto 2014</i> : maksymalny czas leczenia chorych w badaniu wynosił 30 mies.*	Dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym i z obecnością co najmniej jednej dojrzałej kości długiej, u których potwierdzono obecność GCTB w badaniu histologicznym.	Kohorta 1.: N=170 Kohorta 2.: N=101 Kohorta 3.: N=11 (uwzględniona w ramach wyników łącznych dla kohorty 1. i 2.)	DEN (120 mg) podawany podskórnice co 4 tyg. (kohorta 1., 2 i 3). Chorzy otrzymali dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Mediana (roz. ćwiart.) liczby dawek DEN wynosiła 13,0 (7,0; 20,0). Publikacja <i>Martin-Broto 2014</i> : w publikacji podano dodatkowo informację, że chorzy otrzymywali DEN do 30 miesiąca. Leczenie towarzyszące : zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce ≥500 mg) oraz witaminą D (w dawce ≥400 j.m.).
<i>Thomas 2010</i>	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/d [^]	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Do chwili opublikowania danych maksymalny czas uczestnictwa chorych w badaniu wynosił 18 mies.	Dorośli chorzy, u których potwierdzono obecność nawrotowego lub uważanego za nieoperacyjny GCTB.	N=37	DEN (120 mg) podawany podskórnice co 4 tyg. Chorzy otrzymali dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Leczenie towarzyszące : zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce 500 mg) oraz witaminą D (w dawce 400 j.m.).

* badanie nie zostało zakończone w chwili publikacji wyników

[^] w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa

Źródło: opracowanie własne

³⁶ w badaniu jedynie analiza wyników badań obrazowych została przeprowadzona na podstawie retrospektywnego, niezależnego przeglądu danych w oparciu o określone uprzednio kryteria

7.9.1.2. Badania oceniające radioterapię

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa RTH włączono 22 retrospektywne, jednoramienne badania³⁷. W klasyfikacji AOTMiT badania retrospektywne zaklasyfikowano do kategorii IVB. Wyjątek stanowiło badanie *Sharma 1990*, będące badaniem opisowym, w którym dane zbierano zarówno przed i po zastosowaniu ocenianego postępowania, przyporządkowane do kategorii IVA.

Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali NOS, przyznając większości analizowanych badań po 3 gwiazdki za dobór próby i punkt końcowy. Dwie gwiazdki za punkt końcowy przyznano jedynie badaniom *Xu 2013*, *Kriz 2012*, *Bhatia 2011*, *Miszczyk 2001*, *Turcotte 1993* oraz *Sharma 1990*. W skali NICE badania otrzymały po 7 lub 6 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów, zależnie od liczby ośrodków oraz spełnienia lub nie kryterium dotyczącego włączania kolejno chorych do udziału w badaniu.

Badania dla radioterapii były zróżnicowane pod względem okresu obserwacji chorych. Najkrótszy średni okres obserwacji odnotowano w badaniu *Sharma 2002* (wynosił on 2,3 roku), natomiast najkrótsza mediana okresu obserwacji wyniosła 2,2 roku (badanie *Xu 2013*). Najdłuższy okres obserwacji wykazano natomiast w badaniu *Malone 1995*, tj. maksymalnie 35 lat.

We wszystkich analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy na GCTB. Liczebność populacji w badaniach była zróżnicowana. Najmniej liczna populacja chorych uczestniczyła w badaniu *Sharma 2002* (N=10 chorych). Natomiast w badaniu *Xu 2013* analizie poddano aż 102 chorych, przy czym jedynie 61 chorych stosowało radioterapię jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu (pozostali chorzy zostali poddani jedynie leczeniu chirurgicznemu). Największa liczba chorych (N=77) stosujących radioterapię w została włączona do badania *Ruka 2010*.

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy chorzy otrzymywali leczenie z zastosowaniem radioterapii. Badania różniły się jednak między sobą pod względem rodzaju podawanej radioterapii, stosowanej dawki oraz wykorzystywanych źródeł promieniowania. Do badań, w których stosowano radioterapię w monoterapii, zalicza się

³⁷ część badań dodatkowo zawierała przegląd literatury, tj. badania: *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Chakravarti 1999*, *Nair 1999*, *Bennett 1993*

badania *Ruka 2010*, *Bennett 1993* i *Sharma 1990*. Jednak w większości badań radioterapia mogła stanowić także leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu. Do badań tych zaliczono badania (*Xu 2013*, *Boriani 2012*, *Ruggieri 2012*, *Ruggieri 2010*, *Junming 2008*, *Sharma 2002* oraz *Bertoni 1992*, *Kriz 2012*, *Bhatia 2011*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Miszczyk 2001*, *Chakravarti 1999*, *Miszczyk 1999*, *Nair 1999*, *Hart 1997*, *Malone 1995* i *Turcotte 1993*).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 16.8).

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (zakres) [lata]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
RTH w monoterapii						
<i>Ruka 2010</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Przeciwwskazania do SR z powodu przyczyn medycznych, trudności w przeprowadzeniu zabiegu (tj. umiejscowienia guza), nieakceptowalnego okaleczenia lub nawrotu guza, chorzy stosujący RTH w celu uzyskania kontroli miejscowej guza.	N=77 (RTH)	RTH MV w dawce mediana (zakres) 56 (26; 89) podawana przez 5-7 tyg. Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 2,0 Gy.
<i>Bennett 1993</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Min. 2,7 lat (63% chorych min. 5 lat, 44% chorych min. 10 lat)	Chorzy na GCTB (pojedyncza zmiana)	N=16 (RTH)	RTH MV w dawce 42,8 Gy (średnia, zakres: 35; 54). Naświetlanie stosowano przez 5 dni na tydzień. Zakres dziennej frakcji promieniowania wynosił od 169 do 233 cGy. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰ Co, promieniowanie rentgenowskie oraz dodawano elektrony w ramach potrzeby.
<i>Sharma 1990</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVA	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:**; Skala NICE: 6/8	Średnia 9,2 (5; 24)	Chorzy na GCTB	N=30 (RTH)	RTH w dawce średnia (zakres) b/d (45; 56,3), minimalny schemat RTH wynosił 15 frakcji przez 17 dni, 6 dni w tyg.; maksymalny schemat RTH wynosił 18 frakcji przez 22 dni. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano kobalt.
RTH w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące SR						
<i>Xu 2013</i>	Retrospektywne, jednoramienne,	Skala NOS: Dobór próby:***;	Mediana 2,2 (0,2; 12,8)	GCTB w kręgosłupie, chorzy stosujący SR.	N=102 w tym RTH +	RTH w dawce mediana (zakres) b/d (40; 55)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (zakres) [lata]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
	IVB	Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:**; Skala NICE: 6/8			SR (n=61)	
<i>Boriani 2012</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	GCTB w kręgosłupie, chorzy stosujący SR.	N=17 (RTH + SR)	RTH w dawce mediana (zakres) b/d (32; 44).
<i>Kriz 2012</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:**; Skala NICE: 7/8	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Chorzy na GCTB	N=35 (RTH+SR) z czego RTH (n=19)	RTH w dawce mediana (zakres) 42 (35; 60). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰ Co lub akcelerator liniowy (5-15 MV). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,0 do 3,0 Gy (mediana 2,0 Gy).
<i>Ruggieri 2012</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Mediana 10 (3; 23)	GCTB lub struniak, chorzy, u których zastosowano resekcję kości krzyżowej (struniak) lub wycięcie (GCTB).	N=27 RTH+SR (n=20)	RTH w dawce mediana (zakres) 40 (36; 56).
<i>Bhatia 2011</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:**; Skala NICE: 7/8	Mediana 8 (0,3; 28,2)	Chorzy na GCTB po brzeżnej resekcji, nawrocie lub z guzem nieoperacyjnym.	N=58 w tym RTH (n=13), RTH+SR (n=45)	RTH mediana (zakres) 50 (20,0; 64,8). Mediana dawki w pojedynczej frakcji wynosiła 2 Gy. Mediana (zakres) liczby frakcji 25 (5; 36). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰ Co, promieniowanie rentgenowskie, akcelerator liniowy.
<i>Ruggieri 2010</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Mediana 9 (3; 23)	GCTB w kości krzyżowej, chorzy stosujący SR oraz leczenie adjuwantowe.	N=21 (RTH + SR)	RTH w dawce mediana (zakres) 40 (36; 56).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (zakres) [lata]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
<i>Junming 2008</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Średnia 5,7 (3; 10,3)	GCTB w kręgosłupie, chorzy stosujący SR.	N=18 (RTH + SR)	RTH w dawce mediana (zakres) b/d (30; 50) podawana 4 do 6 tygodni po SR.
<i>Leggon 2004</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Średnia 8 (0,9; 21,2)	GCTB w miednicy lub kości krzyżowej.	N=11 RTH (n=9) RTH+SR (n=2)	RTH w dawce mediana (zakres) 47,8 (40; 60).
<i>Caudell 2003</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 7/8	Mediana 8,8 (0,7; 34)	Chorzy na GCTB	N=25 RTH (n=10) RTH+SR (n=15)	RTH MV w dawce mediana (zakres) 46 (25; 65).
<i>Feigenberg 2003</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Średnia 12 (2,4; 25,8)	Chorzy na GCTB	N=24 RTH (n=13) RTH+SR (n=11)	RTH w dawce mediana (zakres) 43 (35; 55), podawana w przypadku większości chorych przez 5 dni w tygodniu. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. 60Co lub fotony (MV). Zakres dziennej frakcji promieniowania wynosił od 1,67 do 2,33 Gy (mediana 1,80 Gy). W razie potrzeby dodatkowo stosowano naświetlanie wiązką elektronów.
<i>Sharma 2002</i>	Retrospektywne, jednoramienne; IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Średnia 2,3 (1; 10)	Chorzy na GCTB	N=10 (RTH + SR)	RTH (brak danych dotyczących dawki).
<i>Miszczyk 2001</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***;	Średnia 5 (b/d)	Chorzy na GCTB	N=37 RTH (n=14), RTH+SR (n=23)	RTH w dawce średnia (zakres) 51,5 (39; 64). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 3,0 Gy. Okres leczenia wynosił średnio (zakres) 36 dni (17; 75). W ramach

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (zakres) [lata]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
		Skala NICE: 6/8				źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰ Co, promieniowanie rentgenowskie, fotony o wysokiej energii.
<i>Chakravarti 1999</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***, Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***, Skala NICE: 6/8	Mediana 9,3 (3; 19)	Chorzy na GCTB	N=20 RTH (n=7) RTH+SR (n=13)	RTH MV w dawce mediana (zakres) 52 (40; 70) podawana przez 5-7 tyg. Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 2,0 Gy. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰ Co lub akcelerator liniowy.
<i>Miszczyk 1999</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***, Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***, Skala NICE: 7/8	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Chorzy na GCTB	N=41 w tym RTH (n=11) RTH+SR (n=21)	RTH w dawce średnia (zakres) b/d (39; 66). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 3,0 Gy. Okres leczenia wynosił średnio (zakres) 36 dni (17; 75). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. promieniowanie rentgenowskie, fotony i promieniowanie gamma.
<i>Nair 1999</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***, Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***, Skala NICE: 6/8	Mediana 4 (0,3; 13)	Chorzy na GCTB	N=20 RTH (n=12) RTH+SR (n=8)	RTH MV w dawce mediana (zakres) 50 (40,0; 60,0) podawana przez 3-6 tyg. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano akcelerator liniowy i kobalt.
<i>Hart 1997</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***, Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***, Skala NICE: 7/8	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	GCTB w kręgosłupie, chorzy, u których dostępne były pełne wyniki badań trójwymiarowych i z możliwością klasyfikacji guza według sytemu Weinstein, Boriani i Biagini oraz którzy ukończyli cały cykl	N=14 RTH (n=1) RTH+SR (n=13)	RTH w dawce mediana (zakres) 43 (2,4; 50,8).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (zakres) [lata]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja
				leczenia.		
<i>Malone 1995</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Średnia 15,4 (2; 35)	Miejscowy i łagodny GCTB	N=21 RTH (n=7) RTH+SR (n=14)	RTH MV w dawce mediana (zakres) 35 (10,8; 55). Zakres czasu podawania radioterapii wynosił 1-5 tyg.
<i>Turcotte 1993</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:**; Skala NICE: 6/8	Średnia 7,8 (0,5; 25)	GCTB w kości krzyżowej	N=26 w tym RTH (n=5), RTH+SR (n=16)	RTH w dawce średnia (zakres) 48 (30; 60).
<i>Bertoni 1992</i>	Retrospektywne, jednoramienne, IVB	Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***; Skala NICE: 6/8	Maks. 34 lata	GCTB w czaszce	N=11 (RTH+SR)	RTH (brak danych dotyczących dawki).

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badań oceniających denosumab. Z kolei w przypadku badań oceniających radioterapię oceniano jedynie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, które w ocenie analityków, wydawały się istotne klinicznie oraz punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa radioterapii (nie uwzględniano punktów końcowych odnoszących się do powikłań okołoperacyjnych). Nie uwzględniano także punktów, przedstawiających wyniki w podgrupach w zależności od rozmiaru guza, płci, wieku oraz innych czynników prognostycznych. Ponadto założono, że w badaniu udział powinno brać co najmniej 50% chorych na GCTB stosujących radioterapię (lub radioterapię jako leczenie towarzyszące zabiegowi chirurgicznemu), o ile nie podano wyników w podgrupach umożliwiających analizę zgodnie z przyjętymi kryteriami. Zgon związany z chorobą zaliczano do oceny skuteczności leczenia, natomiast zgon z innych przyczyn kwalifikowano jako ocenę bezpieczeństwa.

7.9.2.1. Badania oceniające denosumab

Analizie poddano następujące punkty końcowe pochodzące z badań dla denosumabu:

- ⊕ progresja choroby;
 - ⊕ czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu;
 - ⊕ odpowiedź na leczenie;
 - ⊕ czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej;
 - ⊕ czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
 - ⊕ korzyść kliniczna;
 - ⊕ zmiana nasilenia bólu;
 - ⊕ czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia lub zwiększenia nasilenia bólu;
 - ⊕ zmiana stosowanych leków przeciwbólowych;
 - ⊕ przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych;
 - ⊕ zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego;
 - ⊕ czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;
 - ⊕ regeneracja kości;
 - ⊕ zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy;
-

-
- ⊕ zmiana N-telopeptydu w moczu;
 - ⊕ profil bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje (Tabela 7).

Tabela 6.
Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla denosumabu

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Populacja ³⁸		
			Nieoperacyjny GCTB	Operacyjny GCTB	Operacyjny i nieoperacyjny GCTB
Ocena skuteczności					
Progresja choroby		<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR ³⁹ 5,8; 21,0)	NIE	Mediana 8,0 mies. (IQR 4,3; 14,6) oraz Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu		<i>Chawla 2013</i>	Estymowany na 132 tyg.*	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Odpowiedź na leczenie	Najlepsza odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby)	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
	Odpowiedź całkowita	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
	Odpowiedź częściowa	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE

³⁸ NIE – jeśli nie oceniano w badaniu punktu końcowego

³⁹ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Populacja ³⁸		
			Nieoperacyjny GCTB	Operacyjny GCTB	Operacyjny i nieoperacyjny GCTB
Stabilizacja choroby	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
Progresja choroby	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
Obiektywna odpowiedź nowotworu na leczenie	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
Odpowiedź nowotworu na leczenie	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	25 tyg.	
Odpowiedź nowotworu na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów RECIST	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
Odpowiedź nowotworu na leczenie według kryteriów EORTC ⁴⁰	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
Odpowiedź nowotworu na leczenie według kryteriów Choi	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	

⁴⁰ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Nowotworów

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Populacja ³⁸			
			Nieoperacyjny GCTB	Operacyjny GCTB	Operacyjny i nieoperacyjny GCTB	
	Odpowiedź nowotworu na leczenie w ocenie histologicznej	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	maks. 18 mies.	
	Kontrola nowotworu	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
	Brak progresji choroby	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
	Odpowiedź nowotworu na leczenie (brak progresji) w ocenie radiologicznej	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	25 tyg.	
	Czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej	<i>Chawla 2013</i>	Estymowany na 132 tyg.	Estymowany na 132 tyg.	NIE	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	
	Korzyść kliniczna	Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)
			<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Korzyść kliniczna ogółem		<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	maks. 18 mies.	
Zmniejszenie nasilenia bólu		<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE	
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE	

Punkt końcowy		Badanie (publikacja)	Populacja ³⁸		
			Nieoperacyjny GCTB	Operacyjny GCTB	Operacyjny i nieoperacyjny GCTB
Zwiększona sprawność ruchowa Usprawnione funkcjonowanie Inna	Zwiększona sprawność ruchowa	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
	Usprawnione funkcjonowanie	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
	Inna	<i>Chawla 2013</i>	Mediana 13 mies. (IQR 5,8; 21,0)	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Zmiana nasilenia bólu		<i>Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)</i>	1 tydz., 1 mies., 2 mies., 27 mies. oraz maks. 30 mies.	1 tydz., 1 mies., 2 mies., 27 mies. oraz maks. 30 mies.	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu		<i>Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)</i>	9 mies.	9 mies.	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Czas do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu		<i>Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)</i>	maks. 30 mies.	maks. 30 mies.	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Zmiana stosowanych leków przeciwbólowych		<i>Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)</i>	maks. 30 mies.	maks. 30 mies.	NIE
		<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych		<i>Chawla 2013</i>	NIE	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Populacja ³⁸		
		Nieoperacyjny GCTB	Operacyjny GCTB	Operacyjny i nieoperacyjny GCTB
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego	<i>Chawla 2013</i>	NIE	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego	<i>Chawla 2013</i>	NIE	Mediana 9,2 mies. (IQR 4,2; 12,9)	NIE
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	NIE
Regeneracja kości	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	maks. 18 mies.
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	maks. 18 mies.
Zmiana stężenia N-telopeptydu w moczu	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	21 mies.
Zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	NIE
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	21 mies.
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<i>Chawla 2013</i>	NIE	NIE	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)
	<i>Thomas 2010</i>	NIE	NIE	41 tyg. oraz maks. 18 mies.

* lub zgonu

Źródło: opracowanie własne

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Chawla 2013 (wraz z publikacją Martin-Broto 2014), Thomas 2010

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	Chawla 2013	<p>Obiektywną odpowiedź nowotworu na leczenie definiowano jako odpowiedź całkowitą lub częściową, stabilizację lub progresję choroby na podstawie dowolnego z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmodyfikowane kryteria RECIST, wersja 1.1, kryteria służące do oceny rozmiaru guza na podstawie sumy najdłuższych średnic zmian wyznaczonych w czasie badania MRI; ⊗ zmodyfikowane kryteria EORTC, kryteria służące do oceny odpowiedzi metabolicznej nowotworu na podstawie standaryzowanej wartości wychwytu F¹⁸-fluorodeoksyglukozy w trakcie badania metodą PET⁴¹; ⊗ zmodyfikowane kryteria Choi służące do oceny gęstości i rozmiaru zmiany (w czasie badania TK⁴² stosowano jednostki Hounsfielda, na podstawie badania TK i MRI wyznaczano najdłuższą średnicę). <p>Zmodyfikowane kryteria Choi służyły do pomiaru wzrostu gęstości zmiany zamiast pomiaru obniżenia gęstości związanej z odpowiedzią na leczenie w ocenie guzów innych niż GCTB. Modyfikacja kryteriów ukierunkowana na ocenę GCTB została oparta na zmianach w wynikach badań histologicznych w czasie odpowiedzi na leczenie denosumabem (tj. mineralizacja, wapnienie) oznaczających tworzenie nowej kości.</p> <p>Odpowiedź częściową według kryteriów RECIST definiowano jako co najmniej 30% obniżenie sumy najdłuższych średnic względem wartości początkowej. Według zmodyfikowanych kryteriów Choi odpowiedź częściową definiowano jako obniżenie o co najmniej 10% rozmiaru najdłuższych średnic lub zwiększenie średniej gęstości o 15% względem wartości początkowej. Według zmodyfikowanych kryteriów EORTC odpowiedź częściowa oznaczała obniżenie o co najmniej 25% wartości sumy maksymalnej standaryzowanego wychwytu.</p>	<p>Wystąpienie odpowiedzi nowotworu na leczenie świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie stanowi kluczową miarę oceny skuteczności leczenia. Omawiane kryteria oceniają zmianę wielkości guza, która może wpływać na objawy odczuwalne przez chorego. W związku z tym, odpowiedź na leczenie wydaje się istotna klinicznie.</p>

⁴¹ ang. *positron emission tomography* – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa

⁴² tomografia komputerowa

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź nowotworu na leczenie	Thomas 2010	<p>Odpowiedź nowotworu na leczenie w ocenie histologicznej definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ eliminację po czterech dawkach leczenia, ale przed przyjęciem dawki dziewiątej (tj. między 5. a 25. tygodniem leczenia) co najmniej 90% komórek olbrzymich (czyli komórek zawierających trzy lub więcej oddzielne jądra) względem wartości początkowych; ⊕ całkowitą eliminację komórek olbrzymich w przypadku chorych, u których komórki te stanowiły mniej niż 5% komórek nowotworowych w chwili kwalifikacji do badania. <p>W przypadku chorych, u których ocena histopatologiczna nie była możliwa odpowiedź nowotworu na leczenie w ocenie radiologicznej (na podstawie wyników badania TK i MRI) definiowano jako brak progresji w zmianie docelowej do 25. tygodnia. Progresję definiowano jako co najmniej 20% zwiększenie zmiany docelowej względem wartości początkowej (tj. zmianę w pojedynczym najdłuższym wymiarze guza na podstawie wyników badania TK i MRI).</p>	Wystąpienie odpowiedzi nowotworu na leczenie świadczy o skuteczności leczenia	Pozytywny wynik definiowano jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie u co najmniej 23% chorych. Jeśli wskaźnik rzeczywistej odpowiedzi nowotworu na leczenie wynosił co najmniej 30%, prawdopodobieństwo skuteczności leczenia z zastosowaniem DEN wynosiło 85%. W przypadku gdy wskaźnik odpowiedzi wynosił 11% lub mniej, prawdopodobieństwo skuteczności leczenia było mniejsze niż 5%.
Zmiana nasilenia bólu	Chawla 2013 (publikacja Martin-Broto 2014)	<p>Ocena bólu oparta została na podstawie skali BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>). Chorzy dokonywali oceny stopnia nasilenia bólu w 11-punktowej skali, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 0 – brak bólu; ⊕ 1-4 – ból o łagodnym nasileniu wymagający stosowania łagodnych leków przeciwbólowych (np. paracetamolu lub leków z grupy NLPZ); ⊕ 5-6 – ból o umiarkowanym nasileniu wymagający stosowania silnych leków przeciwbólowych; ⊕ 7-10 – ból o ciężkim nasileniu wymagający stosowania silnych leków przeciwbólowych. 	Zmniejszenie nasilenia bólu świadczy o skuteczności leczenia	Istotność kliniczna zmiany wyniku względem wartości początkowych została oparta na najmniejszej istotnej różnicy (MID, ang. <i>minimally important difference</i>), czyli najmniejszej różnicy, którą chorzy uważali za istotną i która prowadziła do konieczności rozważenia przez badaczy zmiany sposobu leczenia chorego. MID w badaniu definiowano jako zmianę wyniku o 2 punkty. Przykładowo istotne klinicznie zmniejszenie lub zwiększenie nasilenia bólu definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie wyniku o 2 punkty.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana stosowanych leków przeciwbólowych	Chawla 2013 (publikacja Martin-Broto 2014)	<p>Zmianę stosowanych leków przeciwbólowych oceniano na podstawie na podstawie skali służącej do oceny stopnia nasilenia działania przeciwbólowego leków opioidowych (AQA, ang. <i>Analgesic Quantification Algorithm</i>). W 8 punktowej skali AQA wynik wynoszący ≤ 2 punktów definiowano jako brak stosowania leczenia przeciwbólowego lub przyjmowanie słabo działających leków, natomiast wynik ≥ 3 punktów oznaczał stosowanie silnych leków przeciwbólowych.</p> <p>Skala AQA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 0 – brak leczenia przeciwbólowego; ⊗ 1 – stosowanie leków nieopiodowych; ⊗ 2 – stosowanie jedynie słabo działających opioidów; ⊗ 3 – przyjmowanie silnych leków opioidowych (tj. ≤ 75 mg ekwiwalentu przeliczeniowego doustnej morfiny/dobę); ⊗ 4 – przyjmowanie silnych leków opioidowych (tj. >75 -150 mg przeliczeniowego ekwiwalentu doustnej morfiny/dobę); ⊗ 5 – przyjmowanie silnych leków opioidowych (tj. 150-300 mg ekwiwalentu przeliczeniowego doustnej morfiny/dobę); ⊗ 6 – przyjmowanie silnych leków opioidowych (tj. >300-600 mg ekwiwalentu przeliczeniowego doustnej morfiny/dobę); ⊗ 7 – przyjmowanie silnych leków opioidowych (tj. >600 mg ekwiwalentu przeliczeniowego doustnej morfiny/dobę). 	Zmniejszenie nasilenia działania przeciwbólowego stosowanych leków świadczy o skuteczności leczenia	Zmiana stosowanych leków przeciwbólowych w skali AQA stanowi punkt końcowy zbliżony do oceny w skali BPI-SF, w związku z czym można wnioskować o podobnej istotności klinicznej, także w skali AQA.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Chawla 2013	<p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg aktualnych w momencie rozpoczęcia badania kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) - wersja 3.0.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zagrażające życiu (tj. związane z bezpośrednim ryzykiem zgonu), wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu, skutkujące trwałym lub istotnym klinicznie upośledzeniem lub niepełnosprawnością, wadami wrodzonymi, uszkodzeniem płodu bądź innymi zagrożeniami istotnymi medycznie.</p> <p>W badaniu za zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu uznano martwicę kości szczęki i hipokalcemię.</p>	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]

Źródło: opracowanie własne

7.9.2.2. Badania oceniające radioterapię

Analizie poddano następujące punkty końcowe pochodzące z badań dla radioterapii:

- ⊕ zgon;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby;
- ⊕ czas przeżycia wolny do nawrotu miejscowego;
- ⊕ czas kontroli miejscowej;
- ⊕ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ stan sprawności;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ sprawność stawów;
- ⊕ przerzuty odległe (czas do wystąpienia, odsetek chorych);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje (Tabela 7).

Tabela 8.
Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej w monoterapii

Punkt końcowy	Badanie ⁴³													
	<i>Ruka 2010</i> mediana 4,8 (0,5; 32,8)	<i>Kriz 2012</i> mediana 5,4 (0,5; 29,8)	<i>Leggion 2004</i> średnia 8,0 (0,9; 21,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Miszczuk 2001</i> średnia 5,0 (b/d)	<i>Chakravarti 1999</i> mediana 9,3 (3,0; 19,0)	<i>Miszczuk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Hart 1997</i> średnia 8,4 (2,0; 19,0)	<i>Malone 1995</i> średnia 15,4 (2,0; 35,0)	<i>Bennett 1993</i> min. 2,7*	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)	<i>Sharma 1990</i> średnia 9,2 (5; 24)
Ocena skuteczności														
Zgon	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
OS ⁴⁴ (estymowany odsetek)	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
PFS ⁴⁵ (mediana)	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
PFS (estymowany odsetek)	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas przeżycia wolny od objawów choroby (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas kontroli miejscowej (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

⁴³ TAK – jeśli w badaniu oceniano punkt końcowy, NIE – jeśli nie oceniano w badaniu punktu końcowego

⁴⁴ ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

⁴⁵ ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby

Punkt końcowy	Badanie ⁴³													
	<i>Ruka 2010</i> mediana 4,8 (0,5; 32,8)	<i>Kriz 2012</i> mediana 5,4 (0,5; 29,8)	<i>Leggon 2004</i> średnia 8,0 (0,9; 21,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Miszczyk 2001</i> średnia 5,0 (b/d)	<i>Chakravarti 1999</i> mediana 9,3 (3,0; 19,0)	<i>Miszczyk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Hart 1997</i> średnia 8,4 (2,0; 19,0)	<i>Malone 1995</i> średnia 15,4 (2,0; 35,0)	<i>Bennett 1993</i> min. 2,7*	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)	<i>Sharma 1990</i> średnia 9,2 (5; 24)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (mediana)	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Zabiegi ratujące	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
Stan sprawności	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK 2 lata
Korzyść z leczenia	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK 2 i 5 lat
Brak korzyści z leczenia	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Nasilenie bólu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK 5 lat
Sprawność stawów	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
DMFS ⁴⁶ (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Przerzuty odległe	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
Ocena bezpieczeństwa														
Profil bezpieczeństwa	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

*u 63% chorych, m.in. 5, u 44% chorych min. 10

Źródło: opracowanie własne

⁴⁶ ang. distant metastasis free survival – czas przeżycia wolny od przerzutów odległych

Tabela 9.
Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Punkt końcowy	Badanie ⁴⁷																
	<i>Xu 2013</i> mediana 2,2 (0,2; 12,8)	<i>Boriani 2012</i> mediana 12,1 (1,6; 27,3)	<i>Ruggieri 2012</i> mediana 10,0 (3,0; 23,0)	<i>Ruggieri 2010</i> mediana 9,0 (3,0; 23,0)	<i>Junming 2008</i> średnia 5,7 (3,0; 10,3)	<i>Leggon 2004</i> średnia 8,0 (0,9; 21,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34,0)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Sharma 2002</i> średnia 2,3 (1,0; 10,0)	<i>Miszczuk 2001</i> średnia 5,0 (b/d)	<i>Chakravarti 1999</i> mediana 9,3 (3,0; 19,0)	<i>Miszczuk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Hart 1997</i> średnia 8,4 (2,0; 19,0)	<i>Malone 1995</i> średnia 15,4 (2,0; 35,0)	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)	<i>Bertoni 1992</i> maks. 34
Ocena skuteczności																	
Zgon	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
OS (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
PFS (mediana)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas przeżycia wolny od objawów choroby (estymowany odsetek)	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

⁴⁷ TAK – jeśli w badaniu oceniano punkt końcowy, NIE – jeśli nie oceniano w badaniu punktu końcowego

Punkt końcowy	Badanie ⁴⁷																
	<i>Xu 2013</i> mediana 2,2 (0,2; 12,8)	<i>Boriani 2012</i> mediana 12,1 (1,6; 27,3)	<i>Ruggieri 2012</i> mediana 10,0 (3,0; 23,0)	<i>Ruggieri 2010</i> mediana 9,0 (3,0; 23,0)	<i>Junming 2008</i> średnia 5,7 (3,0; 10,3)	<i>Leggon 2004</i> średnia 8,0 (0,9; 21,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34,0)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Sharma 2002</i> średnia 2,3 (1,0; 10,0)	<i>Miszczyk 2001</i> średnia 5,0 (b/d)	<i>Chakravarti 1999</i> mediana 9,3 (3,0; 19,0)	<i>Miszczyk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Hart 1997</i> średnia 8,4 (2,0; 19,0)	<i>Malone 1995</i> średnia 15,4 (2,0; 35,0)	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)	<i>Bertoni 1992</i> maks. 34
Czas kontroli miejscowej (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Zabiegi ratujące	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
Korzyść z leczenia	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
Brak korzyści z leczenia	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
Nasilenie bólu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
DMFS (estymowany odsetek)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Przerzuty odległe	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
Ocena bezpieczeństwa																	
Profil bezpieczeństwa	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Źródło: opracowanie własne

Tabela 10.
Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Punkt końcowy	Badanie ⁴⁸							
	<i>Kriz 2012</i> mediana 5,4 (0,5; 29,8)	<i>Bhatia 2011</i> mediana 8,0 (0,3; 28,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34,0)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Miszczuk 2001</i> Średnia 5,0 (b/d)	<i>Miszczuk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)
Ocena skuteczności								
Zgon	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
OS (estymowany odsetek)	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas przeżycia wolny od objawów choroby (estymowany odsetek)	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas przeżycia wolny do nawrotu miejscowego (mediana)	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czas kontroli miejscowej (estymowany odsetek)	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Zabiegi ratujące	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
Korzyść z leczenia	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
Brak korzyści z leczenia	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
Nasilenie bólu	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
DMFS (estymowany odsetek)	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Przerzuty odległe (odsetek)	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK

⁴⁸ TAK – jeśli w badaniu oceniano punkt końcowy, NIE – jeśli nie oceniano w badaniu punktu końcowego

Punkt końcowy	Badanie ⁴⁸							
	<i>Kriz 2012</i> mediana 5,4 (0,5; 29,8)	<i>Bhatia 2011</i> mediana 8,0 (0,3; 28,2)	<i>Caudell 2003</i> mediana 8,8 (0,7; 34,0)	<i>Feigenberg 2003</i> średnia 12,0 (2,4; 25,8)	<i>Miszczyk 2001</i> Średnia 5,0 (b/d)	<i>Miszczyk 1999</i> średnia 4,0 (0,3; 18,2)	<i>Nair 1999</i> mediana 4,0 (0,3; 13,0)	<i>Turcotte 1993</i> średnia 7,8 (0,5; 25,0)
Czas do wystąpienia przerzutów odległych (mediana)	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Ocena bezpieczeństwa								
Profil bezpieczeństwa	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Źródło: opracowanie własne

Tabela 11.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Xu 2013, Kriz 2012, Ruka 2010, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Malone 1995, Bennett 1993 oraz Sharma 1990

Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SKUTECZNOŚĆ			
Czas przeżycia całkowitego			
<i>Ruka 2010</i>	Czas przeżycia całkowitego określano od momentu rozpoczęcia radioterapii do czasu ostatniej wizyty w czasie okresu obserwacji lub zgonu.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach, dotyczących chorób nowotworowych [24], w związku z tym jest on istotny klinicznie.

Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia wolny od progresji choroby			
<i>Ruka 2010</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby estymowano od momentu rozpoczęcia radioterapii do czasu ostatniej wizyty w podczas okresu obserwacji lub miejscowej progresji choroby (na podstawie oceny klinicznej lub radiologicznej).	Im dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	W badaniu potwierdzono związek pomiędzy PFS i OS. Oznacza to, że czas przeżycia wolny od progresji choroby wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy [24]. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby lub czasu leczenia
Czas przeżycia wolny od objawów choroby			
<i>Xu 2013</i>	Czas przeżycia wolny od objawów choroby definiowano jako czas od przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego do momentu wystąpienia wznowy.	Im dłuższy czas przeżycia wolny od objawów choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia wolny od objawów choroby jest punktem końcowym zbliżonym do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, należy zatem przyjąć analogiczną interpretację dotyczącą istotności klinicznej.
Czas do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie			
<i>Ruka 2010</i>	Czas do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie określano od momentu podania ostatniej frakcji radioterapii do wystąpienia pierwszego objawu odpowiedzi w ocenie radiologicznej.	Im krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi radiologicznej, tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie stanowi kluczową miarę oceny skuteczności leczenia. W związku z tym, czas do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie wydaje się istotny klinicznie.
Kontrola miejscowa			

Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Ruka 2010</i>	Kontrolę miejscową definiowano jako powtórne uwapnienie kości, zwłaszcza miejsc graniczących z guzem oraz przywrócenie funkcji stawów.	Wystąpienie kontroli miejscowej świadczy o skuteczności leczenia.	Kontrola miejscowa stanowić może istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ w miarodajny sposób ocenia skuteczność leczenia, a co za tym idzie, zmniejszenie objawów odczuwalnych przez chorego.
<i>Miszczyk 2001</i>	Korzyść z zastosowania radioterapii definiowana była jako stabilizacja rozmiaru guza w czasie pierwszych 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, a następnie powolne ponowne kostnienie zmiany bez mierzalnej regresji.		
<i>Miszczyk 1999</i>	Kontrola miejscowa oznaczała brak objawów wznowy po zabiegu chirurgicznym lub leczeniu skojarzonym oraz stagnację procesu ze stopniowym uwapnianiem się zmiany po leczeniu z zastosowaniem RTH.		
<i>Nair 1999</i>	Kontrolę miejscową definiowano jako brak objawów progresji choroby zarówno w ocenie klinicznej, jak i radiologicznej.		
<i>Malone 1995</i>	Kontrolę miejscową definiowano jako wystąpienie w ocenie radiologicznej i klinicznej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.		
<i>Bennett 1993</i>	W odniesieniu do mierzalnej choroby, kontrolę miejscową guza definiowano jako wystąpienie w ocenie klinicznej lub radiologicznej częściowego zmniejszenia rozmiaru guza bez następującego po nim zwiększenia rozmiaru lub wystąpienie całkowitej regresji po radioterapii bez ponownego wzrostu guza.		
Niepowodzenie leczenia			
<i>Malone 1995</i>	Wystąpienie klinicznych, radiologicznych lub patologicznych dowodów wskazujących na wznowę guza w obrębie lub w sąsiedztwie miejsca poddanego leczeniu.	Niepowodzenie leczenia świadczy o braku skuteczności zastosowanej terapii.	Niepowodzenie leczenia stanowić może istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ w miarodajny sposób ocenia skuteczność leczenia, a co za tym idzie, zmniejszenie objawów odczuwalnych przez chorego.
<i>Bennett 1993</i>	Za niepowodzenie leczenia uznawano zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowego guza w obrębie lub w sąsiedztwie miejsca poddanego leczeniu z udziałem radioterapii.		
Wznowa			
<i>Xu 2013</i>	Wznowę rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, wyników badań obrazowych oraz oceny patologicznej po przeprowadzeniu drugiego zabiegu chirurgicznego w ośrodku prowadzącym badanie. U chorych, u których podejrzewano wystąpienie wznowy, ale nie wykonano u nich drugiego zabiegu chirurgicznego, wznowę rozpoznawano na podstawie objawów wskazujących na wystąpienie progresji choroby.	Wystąpienie wznowy świadczy o braku skuteczności leczenia.	Wystąpienie wznowy stanowić może istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ w miarodajny sposób ocenia skuteczność

Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>Leggon 2004</i>	Za wznowę uznawano rozwój nowotworu złośliwego oraz wystąpienie mięsaka związanego ze stosowaniem RTH.		leczenia, a co za tym idzie, zmniejszenie objawów odczuwalnych przez chorego.
<i>Caudell 2003</i>	Nawrót choroby definiowano jako wystąpienie w ocenie klinicznej lub radiologicznej dowodów wskazujących na ponowny wzrost guza lub konieczność zastosowania dodatkowego leczenia.		
<i>Feigenberg 2003</i>	Za niepowodzenie leczenia uznawano zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowego guza w obrębie lub w sąsiedztwie miejsca poddanego leczeniu radioterapią rozpoznane w czasie oceny klinicznej lub radiologicznej.		
Odpowiedź na leczenie			
<i>Kriz 2012</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem definiowano jako odpowiedź całkowitą lub częściową.	Im wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie stanowi kluczową miarę oceny skuteczności leczenia. Omawiane kryteria oceniają zmianę wielkości guza, która może wpływać na objawy odczuwalne przez chorego. W związku z tym, odpowiedź na leczenie wydaje się istotna klinicznie.
<i>Sharma 1990</i>	Wolna odpowiedź na leczenie definiowana była jako zmniejszenie masy guza o mniej niż 30%.	Im większe zmniejszenie masy guza, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Odpowiedź radiologiczna			
<i>Nair 1999</i>	Ocenę radiologiczną przeprowadzano na podstawie wyników badań, stwierdzając obecność lub brak stwardnienia kości w czasie do roku od zakończenia leczenia.	Im wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź radiologiczna na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie stanowi kluczową miarę oceny skuteczności leczenia. Omawiane kryteria oceniają obecność lub brak stwardnienia kości, które może wpływać na objawy odczuwalne przez chorego. W związku z tym, odpowiedź na leczenie wydaje się istotna klinicznie.
Progresja choroby			
<i>Chakravarti</i>	Progresję choroby definiowano jako zwiększenie powierzchni przepuszczającej	Wystąpienie progresji choroby	Wystąpienie progresji

Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
1999	promieniowanie rentgenowskie lub dowolne inne objawy wskazujące na wzrost guza.	świadczy o nieskuteczności leczenia.	choroby, analogicznie do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, należy ocenić jako punkt końcowy.
Brak progresji choroby			
<i>Chakravarti</i> 1999	Brak progresji choroby definiowano jako widoczne zmniejszenie lub stabilizacja rozmiaru guza w ocenie klinicznej lub radiologicznej.	Wystąpienie progresji choroby świadczy o nieskuteczności leczenia.	Brak progresji choroby, analogicznie do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, należy ocenić jako punkt końcowy.
BEZPIECZEŃSTWO			
Profil bezpieczeństwa			
<i>Leggon</i> 2004	<p>Za rozwój nowotworu złośliwego uznawano wznowę GCTB w postaci zmiany złośliwej w czasie 5 lat od podania leczenia początkowego lub rozwój mięsaka w czasie nieleczenia radioterapią.</p> <p>Wystąpienie mięsaka związanego ze stosowaniem RTH definiowano jako wznowę GCTB w postaci zmiany złośliwej w miejscu poddanym radioterapii czasie co najmniej 5 lat od podania leczenia.</p>	Liczba chorych, u których odnotowano rozwój nowotworu złośliwego lub mięsaka związanego ze stosowaniem RTH jest odwrotnie proporcjonalna do bezpieczeństwa leczenia.	<p>Nie znaleziono informacji na temat istotności klinicznej, jednak prawdopodobnie należy uznać rozwój nowotworu złośliwego lub mięsaka związanego ze stosowaniem RTH za zdarzenia/działania istotne klinicznie.</p> <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]</p>

Źródło: opracowanie własne

8. Ocena skuteczności denosumabu

Skuteczność denosumabu została oceniona na podstawie dwóch badań jednoramiennych (3 publikacji), tj. badania *Chawla 2013* wraz z publikacją do tego badania *Martin-Broto 2013* oraz na podstawie badania *Thomas 2010*. Skuteczność oceniano w trzech populacjach:

- ⊕ chorzy z nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości (badanie *Chawla 2013* wraz z publikacją do tego badania *Martin-Broto 2013*);
- ⊕ chorzy z operacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości, u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (badanie *Chawla 2013* wraz z publikacją do tego badania *Martin-Broto 2013*);
- ⊕ chorzy z nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości oraz chorzy z operacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości, u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, tj. populacja mieszana (badanie *Chawla 2013* oraz badanie *Thomas 2010*).

W badaniu *Chawla 2013* okres obserwacji był zależny od podgrupy chorych, tj. w populacji chorych z nieoperacyjnym GCTB mediana okresu obserwacji wyniosła 13 miesięcy, natomiast w populacji chorych z operacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości mediana okresu obserwacji wyniosła 9,2 miesiąca. Z uwagi na brak danych dotyczących okresu obserwacji dla łącznej populacji chorych za okres obserwacji w badaniu przyjęto medianę czasu uczestnictwa chorych w badaniu tj. 10,4 miesiąca.

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) dla części analizowanych punktów końcowych nie przedstawiono dokładnych danych dotyczących okresu obserwacji, w związku z czym dla punktów tych za okres obserwacji przyjęto czas trwania leczenia tj. maksymalnie 30 miesięcy.

Natomiast w badaniu *Thomas 2010* dla punktów końcowych, dla których nie przedstawiono dokładnych danych dotyczących okresu obserwacji, za okres ten przyjęto czas uczestnictwa chorych w badaniu, tj. maksymalnie 18 miesięcy.

Skuteczność denosumabu oceniono na podstawie punktów końcowych wymienionych w podrozdziale 7.9.2.1 (Tabela 6).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.1. Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Nieoperacyjny GCTB określano jako guz umiejscowiony m.in. w obrębie kości krzyżowej lub kręgosłupa bądź guza dającego przerzuty, w tym przerzuty do płuc.

8.1.1. Progresa choroby

8.1.1.1. Częstość występowania progresji choroby

W badaniu *Chawla 2013* brak progresji choroby odnotowano u 163 (96,4%) spośród 169 chorych włączonych do analizy skuteczności. W przypadku pozostałych 6 chorych progresja wystąpiła w czasie od 85 do 498 dni po przyjęciu pierwszej dawki denosumabu. W przypadku 1 (0,6%) chorego progresję wykazano na podstawie wyników badań radiologicznych, ale chory ten z uwagi na dobrą odpowiedź kliniczną (według oceny badaczy), kontynuował leczenie. Przyczyna progresji choroby nie została określona w przypadku 2 (1,2%) chorych, natomiast u 3 (1,8%) pozostałych chorych, odnotowano po jednym przypadku: pogorszenia wyników klinicznych bez progresji w wynikach badań radiologicznych, przerwania leczenia zgodnie z protokołem z uwagi na rozwój martwicy kości szczęki oraz zgonu z powodu rozwoju powikłań w obrębie dróg oddechowych (niezwiązanych z leczeniem).

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Progresa choroby	13 (5,8; 21,0)	6 (3,6)	169

Źródło: opracowanie własne

8.1.2. Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby lub zgonu oceniana w badaniu *Chawla 2013* nie została osiągnięta.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [tyg.]	N
<i>Chawla 2013</i>	Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu	Estymowany na 132 tyg.	Nie osiągnięto*	169

* wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.1.3. Odpowiedź na leczenie

8.1.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Chawla 2013* odpowiedź na leczenie została określona na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wśród chorych, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę po zakończeniu kwalifikacji do badania. Odpowiedź na leczenie odnotowano łącznie u 158 (99,4%) ze 159 chorych poddawanych ocenie. Odpowiedź całkowita wystąpiła u 5% chorych, częściowa u 35,8% chorych, natomiast stabilizacja choroby u 58,5%.

W badaniu *Chawla 2013* u żadnego z chorych, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, do momentu zakończenia zbierania danych nie doszło do rozwoju progresji choroby, miejscowej wznowy lub nawrotu choroby.

W tabeli poniżej znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 14.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Obiektywna odpowiedź nowotworu na leczenie	Odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby	158 (99,4)	159
		Odpowiedź całkowita	8 (5,0)	159
		Odpowiedź częściowa	57 (35,8)	159
		Stabilizacja choroby	93 (58,5)	159
		Progresja choroby	1 (0,6)	159

Źródło: opracowanie własne

8.1.3.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Chawla 2013* estymowana mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 95 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [tyg.]	N
<i>Chawla 2013</i>	Czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej	Estymowany na 132 tyg.	95 (62; niemożliwe do oszacowania)*	169

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.1.4. Korzyść kliniczna

Korzyść kliniczną ocenianą w badaniu *Chawla 2013* definiowano m.in. jako zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększenie sprawności ruchowej bądź usprawnienie funkcjonowania. Korzyść kliniczną ogółem osiągnęło 39,6% chorych, przy czym u 28,4% odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu, u 22,5% zwiększenie sprawności ruchowej, a u 18,9% usprawnione funkcjonowanie. U 3,6% chorych odnotowano inne korzyści kliniczne (w badaniu nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego).

Szczegółowe zestawienie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Korzyść kliniczna ogółem	13 (5,8; 21,0)	67 (39,6)	169
	Zmniejszenie nasilenia bólu		48 (28,4)	169
	Zwiększona sprawność ruchowa		38 (22,5)	169
	Usprawnione funkcjonowanie		32 (18,9)	169
	Inna		6 (3,6)	169

Źródło: opracowanie własne

8.1.5. Nasilenie bólu

8.1.5.1. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) oceniano zmianę nasilenia bólu. Już w 1. tygodniu stosowania denosumabu odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu u 29,0% chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF, a w 1. miesiącu odsetek ten wzrósł do 41,6%. Zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub ciężkiego na początku badania do łagodnego nasilenia lub braku bólu odnotowano u niemal połowy chorych (48%) już po 2 miesiącach.

W czasie maksymalnie 30 miesięcy trwania badania skumulowany odsetek chorych, u których odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu wyniósł 77%. Z kolei klinicznie istotne zwiększenie nasilenia bólu w czasie dowolnej wizyty u chorych, u których nasilenie najgorszego możliwego bólu wyniosło na początku badania ≤ 8 w skali BPI-SF odnotowano z częstością wynoszącą od 6,9 do 30,0%.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)	Istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF	1 tydz.	29 (29,0)	100
		1 mies.	42 (41,6)	101
	Skumulowany odsetek chorych, u których odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu	maks. 30 mies.	87 (77,0)	113
	Zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub ciężkiego na początku badania do łagodnego nasilenia lub braku bólu	2 mies.	36 (48,0)	75
	Klinicznie istotne zwiększenie nasilenia bólu w czasie dowolnej wizyty u chorych, u których nasilenie najgorszego możliwego bólu wyniosło na początku badania ≤ 8 w skali BPI-SF	27 mies.	Zakres: 6,9; 30,0*	143

* odsetek chorych

Źródło: opracowanie własne

8.1.5.2. Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) estymowana mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF wyniosła 30 dni.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 18.

Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (*Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [dni]	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF	9 mies.	30 (16,0 ;57,0)*	113

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.1.5.3. Czas do zwiększenia nasilenia bólu

Estymowana mediana czasu do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu w badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) wyniosła 23,2 miesiąca.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 19.

Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Czas do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu	maks. 30 mies.	23,2 (b/d)*	143

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.1.5.4. Zmiana stosowanych leków przeciwbólowych

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) ok. 39% chorych zastąpiło silny opioid stosowany na początku badania słabym lekiem przeciwbólowym lub w ogóle przestało

stosować leczenie przeciwbólowe. Jedynie u nie więcej niż 5,0% chorych, którzy wcześniej stosowali słaby lek przeciwbólowy lub nie wymagali leczenia przeciwbólowego, wystąpiła konieczność rozpoczęcia stosowania silnego opioidu.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 20.

Częstość zmiany stosowanych leków przeciwbólowych na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Zmiana leku przeciwbólowego z silnego opioidu na początku badania na słaby lek przeciwbólowy lub brak leczenia przeciwbólowego	maks. 30 mies.	≤ 22 (39,3)	56
	Zmiana leku przeciwbólowego ze słabego leku przeciwbólowego lub braku leczenia przeciwbólowego na początku badania na silny opioid		≤ 5,0*	113

* odsetek chorych

Źródło: opracowanie własne

8.2. Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

8.2.1. Zabiegi chirurgiczne

8.2.1.1. Częstość przeprowadzania zabiegów chirurgicznych

W badaniu *Chawla 2013* przed 6. miesiącem trwania badania, zabiegu chirurgicznego nie wykonano u 64 (90,1%) z 71 chorych uczestniczących w badaniu co najmniej 6 miesięcy, u których pierwotnie planowano operację.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu ostatecznie przeprowadzono jedynie 3 poważne zabiegi chirurgiczne, mimo że początkowo planowano przeprowadzić 44 takie zabiegi. Nie przeprowadzono żadnej z planowanych hemipelwektomii ani amputacji. Z 9 planowanych wymian stawu lub protezy przeprowadzono tylko 1, natomiast z 14 planowanych resekcji stawu wykonano zaledwie 2.

W przypadku mniej inwazyjnych zabiegów chirurgicznych planowano przeprowadzić 37 resekcji *en bloc*, jednak ostatecznie wykonano ich 6. Z planowanych 4 wycięć *en bloc* oraz

1 wycięcia marginalnego nie przeprowadzono żadnego z tych zabiegów. W przypadku łyżeczkowania przeprowadzono więcej zabiegów niż początkowo planowano.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość przeprowadzania zabiegów chirurgicznych. Zabiegi wymieniono zgodnie z ich zmniejszającym się wpływem na okaleczenie chorego.

Tabela 21.
Częstość przeprowadzania zabiegów chirurgicznych na podstawie badania Chawla 2013

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n* (%)	N**
Chawla 2013	Ogółem	9,2 (4,2; 12,9)	26 (26,0)	100
	Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w 6. miesiącu u chorych uczestniczących w badaniu przez co najmniej 6 mies.	< 6 mies.	7 (9,9)	71
Poważne zabiegi chirurgiczne				
Chawla 2013	Ogółem	9,2 (4,2; 12,9)	3 (6,8)	44
	Hemipelwektomia (amputacja międzybiodrowo-brzuszna)		0 (0,0)	4
	Amputacja		0 (0,0)	17
	Wymiana stawu lub protezy		1 (11,1)	9
	Resekcja stawu		2 (14,3)	14
Pozostałe zabiegi chirurgiczne				
Chawla 2013	Resekcja <i>en bloc</i>	9,2 (4,2; 12,9)	6 (16,2)	37
	Wycięcie <i>en bloc</i>		0 (0,0)	4
	Wycięcie marginalne		0 (0,0)	1
	Łyżeczkowanie		16 (123,1)	13
	Inne		1 (100,0)	1

* liczba przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych

** liczba planowanych zabiegów chirurgicznych

Źródło: opracowanie własne

8.2.1.2. Zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego

W badaniu Chawla 2013 wśród 26 chorych, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny, u 61,5% wykonano zabieg mniej okaleczający niż pierwotnie planowano. Zabieg zgodny z planowanym wykonano u 34,6% chorych. Tylko u 1 (3,8%) chorego przeprowadzono zabieg związany z większym okaleczeniem niż pierwotnie planowano. Po całkowitej resekcji nie odnotowano progresji choroby.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 22.

Częstość zmiany rodzaju zabiegu chirurgicznego wśród chorych, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
Chawla 2013	Przeprowadzenie zabiegu mniej okaleczającego niż pierwotnie planowano	9,2 (4,2; 12,9)	16 (61,5)	26
	Przeprowadzenie zabiegu zgodnego z planowanym*		9 (34,6)	26
	Przeprowadzenie zabiegu związanego z większym okaleczeniem niż pierwotnie planowano**		1 (3,8)	26

* w tym u 3 (11,5%) chorych łyżeczkowanie, u 4 (15,4%) resekcją *en bloc* guza oraz u 2 (7,7%) chorych resekcją stawu

** zastosowano resekcję *en bloc* zamiast łyżeczkowania

Źródło: opracowanie własne

8.2.1.3. Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego

W badaniu *Chawla 2013* estymowana mediana czasu do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wyniosła 723 dni.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 23.

Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			Mediana (95% CI) [dni]	N
Chawla 2013	Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego	9,2 (4,2; 12,9)	723 (301; niemożliwe do oszacowania)	26

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.2.2. Odpowiedź na leczenie

8.2.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Chawla 2013* odpowiedź na leczenie została określona na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wśród chorych, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę po zakończeniu kwalifikacji do badania lub po przeprowadzeniu zabiegu

chirurgicznego. Odpowiedź na leczenie odnotowano łącznie u 92 (98,9%) z 93 chorych poddawanych ocenie. Odpowiedź całkowita wystąpiła u 18,3% chorych, częściowa u 39,8% chorych, natomiast stabilizacja choroby u 40,9%.

U żadnego z chorych w badaniu *Chawla 2013*, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, do momentu zakończenia zbierania danych nie doszło do rozwoju progresji choroby, miejscowej wznowy lub nawrotu choroby.

W badaniu *Chawla 2013* wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie u 67 chorych, u których nie przeprowadzono zabiegu chirurgicznego i u których dokonano co najmniej jednej oceny stopnia rozwoju choroby po zakończeniu kwalifikacji do badania, były zbliżone do wyników odnotowanych w ogólnej populacji chorych zakwalifikowanych do kohorty 2.

Tabela 24.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie	Odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby	92 (98,9)	93
<i>Chawla 2013</i>		Odpowiedź całkowita	17 (18,3)	93
<i>Chawla 2013</i>		Odpowiedź częściowa	37 (39,8)	93
<i>Chawla 2013</i>		Stabilizacja choroby	38 (40,9)	93
<i>Chawla 2013</i>		Progresja choroby	1 (1,1)	93

Źródło: opracowanie własne

8.2.2.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Chawla 2013* estymowana mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 28 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [tyg.]	N
<i>Chawla 2013</i>	Czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej	Estymowany na 132 tyg.	28 (21; 48)	100

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.2.3. Korzyść kliniczna

Korzyść kliniczną ocenianą w badaniu *Chawla 2013* definiowano m.in. jako zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększenie sprawności ruchowej bądź usprawnienie funkcjonowania. U 61% chorych osiągnięto korzyść kliniczną, przy czym u 50% odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu, u 33,3% zwiększenie sprawności ruchowej, a u 23% usprawnione funkcjonowanie. U 10% chorych odnotowano inne korzyści kliniczne (w badaniu nie podano dokładnej definicji dla tego punktu końcowego).

Szczegółowe zestawienie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Korzyść kliniczna ogółem	9,2 (4,2; 12,9)	61 (61,0)	100
	Zmniejszenie nasilenia bólu		50 (50,0)	100
	Zwiększona sprawność ruchowa		33 (33,0)	100
	Usprawnione funkcjonowanie		23 (23,0)	100
	Inna		10 (10,0)	100

Źródło: opracowanie własne

8.2.4. Nasilenie bólu

8.2.4.1. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) oceniano zmianę nasilenia bólu. Już od 1. tygodnia leczenia denosumabem zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu u 34,7% chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF, natomiast w 1.

miesiącu odsetek ten wyniósł aż 65,6%. Zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub ciężkiego na początku badania do łagodnego nasilenia lub braku bólu odnotowano u wysokiego odsetka chorych (tj. 80,9%) już po 2 miesiącach.

W czasie maksymalnie 30 miesięcy trwania badania skumulowany odsetek chorych, u których odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu wyniósł 78,7%. Natomiast klinicznie istotne zwiększenie nasilenia bólu w czasie dowolnej wizyty u chorych, u których nasilenie najgorszego możliwego bólu wyniosło na początku badania ≤ 8 w skali BPI-SF, odnotowano z częstością wynoszącą od 0 do 8,2%.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF	1 tydz.	25 (34,7)	72
		1 mies.	42 (65,6)	64
	Skumulowany odsetek chorych, u których odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu	maks. 30 mies.	59 (78,7)	75
	Zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub ciężkiego na początku badania do łagodnego nasilenia lub braku bólu	2 mies.	38 (80,9)	47
	Klinicznie istotne zwiększenie nasilenia bólu w czasie dowolnej wizyty u chorych, u których nasilenie najgorszego możliwego bólu wyniosło na początku badania ≤ 8 w skali BPI-SF	27 mies.	Zakres: 0,0; 8,2*	89

* odsetek chorych

Źródło: opracowanie własne

8.2.4.2. Czas do zmniejszenia nasilenia bólu

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) estymowana mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu, u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF, wyniosła zaledwie 15 dni.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [dni]	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Czas do istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF	9 mies.	15 (15,0 ;29,0)*	75

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

8.2.4.3. Czas do zwiększenia nasilenia bólu

Estymowana mediana czasu do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu w badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) nie była możliwa do oszacowania z uwagi na zbyt mały odsetek chorych, u których wystąpiło istotne klinicznie nasilenie bólu w czasie trwania badania.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 29.

Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Czas do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu	maks. 30 mies	Nieemożliwe do estymowania*	89

*wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera; brak możliwości estymowania spowodowany był zbyt małym odsetkiem chorych, u których wystąpiło istotne klinicznie nasilenie bólu w czasie badania, tj. 18,0%

Źródło: opracowanie własne

8.2.4.4. Zmiana stosowanych leków przeciwbólowych

W badaniu *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*) ok. 43% chorych zamieniło silny opioid stosowany na początku badania na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe. Jedynie u nie więcej niż 5,3% chorych, stosujących wcześniej słabe leki przeciwbólowe lub niewymagających leczenia przeciwbólowego, nastąpiła konieczność rozpoczęcia stosowania silnego opioidu.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania zmiany stosowanych leków przeciwbólowych na podstawie badania *Chawla 2013* (publikacja *Martin-Broto 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	Zmiana leku przeciwbólowego z silnego opioidu na początku badania na słaby lek przeciwbólowy lub brak leczenia przeciwbólowego	maks. 30 mies	≤ 6 (42,9)	14
	Zmiana leku przeciwbólowego ze słabego leku przeciwbólowego lub braku leczenia przeciwbólowego na początku badania na silny opioid		≤ 5,3*	86

* odsetek chorych

Źródło: opracowanie własne

8.3. Nieoperacyjny i operacyjny olbrzymiokomórkowy guz kości

W badaniu *Chawla 2013* analiza odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników badań obrazowych została przeprowadzona dla chorych włączonych do analizy, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę (N=190, w tym 114 chorych z kohorty 1., 49 chorych z kohorty 2. oraz 27 chorych z kohorty 3.⁴⁹). Do analizy nie włączono 113 chorych, głównie z uwagi na retrospektywny charakter analizy⁵⁰.

Z uwagi na brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu *Chawla 2013* dla łącznej populacji chorych w analizie za okres obserwacji przyjęto medianę czasu uczestnictwa chorych w badaniu tj. 10,4 miesiąca (rozstęp ćwiartkowy 5,3; 16,7).

⁴⁹ chorzy uczestniczący uprzednio w badaniu *Thomas 2010*

⁵⁰ brak możliwości uzyskania zgody na przeprowadzenie analizy danych dla 40 (35,4%) chorych, utrata wyników badań obrazowych uzyskanych w czasie badania dla 32 (28,3%) chorych, brak możliwości uzyskania wyników badań obrazowych w przypadku 20 (17,7%) chorych, utrata wyników uzyskanych w momencie kwalifikacji do badania dla 10 (8,8%) chorych, wyniki niemożliwe do oceny (np. jedynie wyniki badań radiograficznych) dla 6 (5,3%) chorych lub brak możliwości oceny odpowiedzi dla 5 (4,4%) chorych

8.3.1. Progresja choroby

8.3.1.1. Częstość występowania progresji choroby

W czasie 8 miesięcy (mediana) okresu obserwacji w badaniu *Chawla 2013* częstość występowania progresji choroby wyniosła jedynie 2,8%. Na podstawie oceny wyników badań obrazowych w czasie 10,4 miesięcy (mediana) progresję choroby odnotowano u 5,8% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 31.
Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Progresja choroby	8,0 (4,3; 14,6)	8 (2,8)	282*
	Progresja choroby**	10,4 (5,3; 16,7)	11 (5,8)	190

* łączna populacja chorych włączonych do badania (w tym 170 chorych z kohorty 1., 101 chorych z kohorty 2. oraz 11 chorych z kohorty 3.)

** ocena na podstawie wyników badań obrazowych

Źródło: opracowanie własne

8.3.1.2. Czas do wystąpienia progresji choroby

W badaniu *Chawla 2013* w czasie 10,4 miesięcy okresu obserwacji (mediana) nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia progresji choroby.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Czas do wystąpienia progresji choroby na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Chawla 2013</i>	Czas do wystąpienia progresji choroby*	10,4 (5,3; 16,7)	Nie osiągnięto	190

*ocena na podstawie wyników badań obrazowych

Źródło: opracowanie własne

8.3.2. Odpowiedź na leczenie

8.3.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu *Chawla 2013* obiektywną odpowiedź nowotworu na leczenie wykazano u 71,6% chorych. Odsetki chorych, u którzy uzyskano odpowiedź nowotworu na leczenie, były zbliżone między kohortami. Również w przypadku oceny odpowiedzi nowotworu na leczenie według poszczególnych kryteriów uzyskane odsetki były porównywalne (76-96% chorych). Najmniejszy odsetek chorych wskazano przy ocenie odpowiedzi na leczenie według najbardziej rygorystycznych, zmodyfikowanych kryteriów RECIST (25,1%). Kontrolę nowotworu odnotowano u bardzo wysokiego odsetka chorych (98,2%).

W czasie 25. tygodni okresu obserwacji, w badaniu *Thomas 2010* odpowiedź nowotworu na leczenie na podstawie badań obrazowych odnotowano u 85,7% chorych. Wysoki odsetek wskazano również w przypadku oceny radiologicznej (66,7%). W ocenie histologicznej odpowiedź nowotworu na leczenie odnotowano u wszystkich analizowanych chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 33.

Częstość występowania odpowiedzi nowotworu na leczenie na podstawie badań *Chawla 2013* i *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Obiektywna odpowiedź nowotworu na leczenie	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	136 (71,6)	190
<i>Thomas 2010</i>	Odpowiedź nowotworu na leczenie	25 tyg.	30 (85,7)	35
<i>Chawla 2013</i>	Odpowiedź nowotworu na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów RECIST	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	47 (25,1)	187
	Odpowiedź nowotworu na leczenie według kryteriów EORTC	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	25 (96,2)	26
	Odpowiedź nowotworu na leczenie według kryteriów Choi	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	134 (76,1)	176
<i>Thomas 2010</i>	Odpowiedź nowotworu na leczenie w ocenie histologicznej	25 tyg.	20 (100,0)	20
<i>Chawla 2013</i>	Kontrola nowotworu	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	109 (98,2)	111
<i>Thomas 2010</i>	Odpowiedź nowotworu na leczenie (brak progresji) w ocenie radiologicznej	25 tyg.	10 (66,7)	15

*ocena na podstawie wyników badań obrazowych
Źródło: opracowanie własne

8.3.2.2. Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie

Na podstawie informacji przedstawionych w badaniu *Chawla 2013* stwierdzono, że czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie, oceniany na podstawie wyników badań obrazowych, wyniósł 3,1 miesiąca (mediana). Odpowiedź nowotworu u 68,5% chorych utrzymywała się przez co najmniej 24 tygodnie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy*	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Chawla 2013</i>	Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie**	10,4 (5,3; 16,7)	3,1 (2,9; 3,7)*	190

*ocena na podstawie wyników badań obrazowych

**odpowiedź utrzymana przez co najmniej 24 tygodnie u 76 (68,5%) ze 111 chorych

Źródło: opracowanie własne

8.3.3. Korzyść kliniczna

W ocenie badacza korzyść kliniczną (np. zmniejszenie nasilenia bólu lub usprawnione funkcjonowanie) odnotowano w badaniu *Thomas 2010* u prawie 84% chorych przyjmujących denosumab.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 35.
Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Thomas 2010</i>	Korzyść kliniczna**	maks. 18 mies.	26 (83,9)	31

*w ocenie badacza

** zmniejszenie nasilenia bólu lub usprawnienie funkcjonowania

Źródło: opracowanie własne

8.3.4. Regeneracja kości

W czasie maksymalnie 18 miesięcy regenerację kości w ocenie badacza odnotowano w badaniu *Thomas 2010* u 29,0% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania regeneracji kości na podstawie badania *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Thomas 2010</i>	Regeneracja kości	maks. 18 mies.	9 (29,0)	31

*w ocenie badacza

Źródło: opracowanie własne

8.3.5. Stężenie N-telopeptydu w moczu

W badaniu *Thomas 2010* zmianę stężenia N-telopeptydu odnotowano już po 28 dniach od podania pierwszej dawki DEN. Po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia N-telopeptydu w moczu względem wartości początkowej wyniosła 71,1. Zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość=0,0014) a stężenie to utrzymało się przez cały okres badania. Stężenie tego markera kostnego jest wyznacznikiem resorpcji kości (zwiększone stężenie wskazuje na wzmożoną resorpcję).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Procentowa zmiana stężenia N-telopeptydu w moczu na podstawie badania *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	N
<i>Thomas 2010</i>	Procentowa zmiana stężenia w porównaniu z wartością początkową*	2 mies.	-71,1 (-22,9; -79,9)	37

*znaczną i szybką zmianę stężenia N-telopeptydu w moczu w porównaniu z wartością początkową odnotowano już po 28 dniach od podania pierwszej dawki denosumabu, po 2 miesiącach odnotowano zmianę istotną statystycznie (p-wartość=0,0014)

Źródło: opracowanie własne

8.3.6. Stężenie C-telopeptydu typu 1 w surowicy

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu *Thomas 2010*, tak jak w przypadku stężenia N-telopeptydu, zmianę stężenia C-telopeptydu odnotowano już po 28 dniach od podania pierwszej dawki DEN. Po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy względem wartości początkowej wyniosła 79,2. Zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość <0,0001) a stężenie to utrzymało się przez cały okres badania. Stężenie tego markera kostnego jest wyznacznikiem resorpcji kości (zwiększone stężenie wskazuje na wzmożoną resorpcję).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Procentowa zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy na podstawie badania *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	N
<i>Thomas 2010</i>	Procentowa zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy*	2 mies.	-79,2 (-71,32; -85,71)	33

*znaczną i szybką zmianę stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy w porównaniu z wartością początkową odnotowano już po 28 dniach od podania pierwszej dawki denosumabu, po 2 miesiącach odnotowano istotną statystycznie zmianę (p-wartość <0,0001)

Źródło: opracowanie własne

8.4. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność denosumabu w dawce 120 mg oceniono na podstawie dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych (3 publikacji), tj. *Chawla 2013* wraz z publikacją *Martin-Broto 2014* oraz *Thomas 2010*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania denosumabu oceniono według zaleceń GRADE [8].

Badania *Chawla 2013* (wraz z publikacją *Martin-Broto 2014*) i *Thomas 2010* to eksperymentalne badania jednoramienne. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe. Nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. Ze względu na metodykę badania jakość danych z badań oceniono jako niską. Nie zidentyfikowano poważnych ograniczeń

związanych z metodyką tych badań, które uzasadniałyby obniżenie oceny do bardzo niskiej. Należy podkreślić, że ze względu na brak zbliżonej, alternatywnej technologii medycznej (innej niż radioterapia), możliwość przeprowadzenia badania z grupą kontrolną jest znikoma. W związku z tym, słusznym wydaje się uznać, że analizowane badania, mimo niskiej oceny dokonanej według zaleceń GRADE, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe w tej populacji chorych.

Waga następujących punktów końcowych została określona jako krytyczna:

- ⊕ korzyść kliniczna (ogółem, zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększona sprawność ruchowa, usprawnione funkcjonowanie, inna korzyść kliniczna);
- ⊕ zmiana nasilenia bólu;
- ⊕ czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia lub zwiększenia nasilenia bólu;
- ⊕ przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych;
- ⊕ zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wyżej wymienione punkty końcowe wydają się najbardziej miarodajnymi wyznacznikami skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu u chorych na GCTB. Waga pozostałych punktów końcowych została określona jako wysoka.

Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

U chorych leczonych denosumabem progresję raportowano bardzo rzadko (jedynie 3,6% chorych). Niemal u wszystkich chorych uzyskano stabilizację choroby, odpowiedź całkowitą lub częściową. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosiła 95 tygodni. U ok. 40% chorych zaobserwowano korzyść kliniczną (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększenie sprawności ruchowej, usprawnienie funkcjonowania). Co ważne, u większości chorych odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu. Część chorych odczuła zmniejszenie nasilenia bólu już po 1 tygodniu leczenia, natomiast mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF wyniosła 30 dni. Z kolei mediana czasu do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu wyniosła aż 23,3 miesiąca. Niemal 40% chorych, dzięki stosowaniu denosumabu, zmieniło dotychczas stosowany silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Chorych w tej grupie początkowo planowano poddać zabiegom chirurgicznym, jednak po zastosowaniu leczenia denosumabem, ostatecznie przeprowadzono jedynie 26% zabiegów. Spośród 44 planowanych poważnych zabiegów chirurgicznych przeprowadzono zaledwie 3. Natomiast z pozostałych 56 mniej inwazyjnych planowanych zabiegów, przeprowadzono jedynie 23. U ponad połowy chorych przeprowadzono zabieg mniej okaleczający niż początkowo planowano (61,5%), natomiast u ok. 35% przeprowadzono zabieg zgodny z planowanym. Mediana czasu do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego była stosunkowo długa i wyniosła 723 dni. Niemal u wszystkich chorych odnotowano stabilizację choroby, odpowiedź całkowitą lub częściową. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosiła zaledwie 28 tygodni. U ok. 60% chorych wystąpiła korzyść kliniczna (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększona sprawność ruchowa, usprawnione funkcjonowanie). Istotnym jest fakt, że u większości chorych zaobserwowano istotnie kliniczne zmniejszenie nasilenia bólu. Część chorych odczuła zmniejszenie nasilenia bólu już po 1 tygodniu leczenia, natomiast mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF wyniosła jedynie 15 dni. Ponad 40% chorych zmieniło dotychczas stosowany silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Nieoperacyjny i operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Progresję choroby odnotowano u nieznacznego odsetka chorych (2,8%). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, był zależny od sposobu definiowania odpowiedzi. Obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową), odpowiedź definiowaną według kryteriów Choi oraz odpowiedź w ocenie radiologicznej uzyskało około 67-76% chorych. Z kolei odpowiedź definiowaną m.in. jako eliminację co najmniej 90% komórek olbrzymich zaobserwowano u niemal 86% chorych. Zgodnie z kryteriami EORTC odpowiedź odnotowano u prawie wszystkich chorych, natomiast w ocenie histologicznej – u wszystkich chorych. Kontrolę nowotworu odnotowano u wysokiego odsetka chorych (98,2%). Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,1 miesiąca. Korzyść kliniczną odnotowano u niemal 84% chorych. U części chorych (niemal 30%) wystąpiła regeneracja kości. Zaobserwowano także ponad 71% spadek stężenia N-telopeptydu w moczu oraz znaczny (niemal 80%) spadek stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy.

Skuteczność denosumabu we wszystkich analizowanych podgrupach należy ocenić jako bardzo wysoką. Ze względu na brak możliwości porównania tego leczenia z inną, alternatywną opcją terapeutyczną, nie obliczano parametrów NNT⁵¹, które mogłyby wskazać na siłę interwencji. Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wyniki uzyskane w czasie badań *Chawla 2013* (wraz z publikacją *Martin-Broto 2014*) oraz *Thomas 2010*, jednoznacznie wskazują na dużą siłę analizowanej interwencji.

⁵¹ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

9. Ocena bezpieczeństwa denosumabu

Według Cochrane Handbook [16] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane. W związku z tym 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 podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa denosumabu w ogólnej populacji chorych (tj. chorzy na nieoperacyjny i operacyjny GCTB).

9.1. Nieoperacyjny i operacyjny olbrzymiokomórkowy guz kości

W badaniu *Chawla 2013*, z uwagi na brak danych dotyczących okresu obserwacji dla łącznej populacji chorych w analizie bezpieczeństwa, za okres obserwacji w badaniu przyjęto medianę czasu uczestnictwa chorych w badaniu tj. 10,4 miesiąca (rozstęp ćwiartkowy 5,3; 16,7). W badaniu tym przedstawiono wyniki dla trzech kohort łącznie (tj. kohorta 1. – nieoperacyjny GCTB, kohorta 2. – operacyjny GCTB, kohorta 3. – chorzy biorący uprzednio udział w badaniu *Thomas 2010* – populacja mieszana – nieoperacyjny i operacyjny GCTB).

9.1.1. Zgony

Zarówno w badaniu *Chawla 2013*, jak i badaniu *Thomas 2010* odnotowano po jednym przypadku zgonu (odpowiednio 0,4 i 2,7% chorych). W obu przypadkach zgon związany był z upośledzeniem czynności układu oddechowego.

Szczegółowe zestawienie znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Chawla 2013* i *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Zgon*	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
<i>Thomas 2010</i>	Zgon**	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37

* zgon nastąpił w wyniku niewydolności oddechowej niezwiązanej ze stosowaniem denosumabu

**zdarzenie odnotowano u chorej z nawrotowym, nieoperacyjnym GCTB z przerzutami do płuc, u której w czasie leczenia wystąpiła depresja. Po leczeniu denosumabem u chorej wykonano całkowitą resekcję nawrotowej zmiany w płucu, po 8 mies. odnotowano nowe zmiany w płucu. Rozpoznanie patologiczne potwierdziło wystąpienie złośliwego GCTB, po zakończeniu okresu obserwacji u chorej wystąpiły duszność oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej ostatecznie prowadzące do zgonu

Źródło: opracowanie własne

9.1.2. Działania niepożądane

W badaniu *Chawla 2013* w czasie 10,4 miesięcy (mediana) odnotowano po jednym przypadku (0,4%) działań niepożądanych, w tym martwicę kości szczęki, należącą do rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem denosumabu, oraz ból stawów.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Chawla 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana (IQR) [mies.]	DEN	
			n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Chawla 2013</i>	Bóle stawów	10,4 (5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
	Martwica kości szczęki		1 (0,4)	281

Źródło: opracowanie własne

9.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Chawla 2013* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 8,9% chorych, przy czym najczęściej obserwowano zakażenia ogółem (1,8%), rozwój nowego nowotworu pierwotnego (1,1%), zapalenie szpiku kostnego szczęki oraz martwicę kości szczęki (każde ze zdarzeń wystąpiło z częstością 0,7%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane

występowały z częstością 0,4%. Żadne z odnotowanych zdarzeń nie wystąpiło w podgrupie chorych poniżej 18 r. ż.

Zgonie z informacjami przedstawionymi w badaniu *Thomas 2010*, w czasie maksymalnie 18 miesięcy, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano łącznie u 13,5% chorych. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń nie przekraczała 2,7% (były to pojedyncze przypadki). Wśród 3 chorych, u których odnotowano zdarzenia związane z upośledzeniem czynności układu oddechowego, zdarzenia te ustąpiły samoistnie lub po podaniu antybiotyków.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 41.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Chawla 2013* i *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	n (%)
<i>Chawla 2013</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)*	25 (8,9)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	5 (13,5)	37
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Chawla 2013</i>	Zakażenia ogółem	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	5 (1,8)	281
	Zakażenie związane z użytym wyrobem medycznym (ang. <i>device-related</i>)		1 (0,4)	281
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Chawla 2013</i>	Nowy pierwotny nowotwór**	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	3 (1,1)	281
	Ból nowotworowy		1 (0,4)	281
	Guz olbrzymiokomórkowy kości		1 (0,4)	281
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Chawla 2013</i>	Niedokrwistość	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
Zaburzenia endokrynologiczne				
<i>Chawla 2013</i>	Nadczynność przytarczyc	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
	Wole guzkowe toksyczne		1 (0,4)	281
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Chawla 2013</i>	Złamanie kompresyjne kręgu	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	n (%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Chawla 2013	Ganglioneuroma	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
	Obwodowa neuropatia czuciowa		1 (0,4)	281
	Stan przedomdleniowy		1 (0,4)	281
	Ucisk na nerw		1 (0,4)	281
	Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym		1 (0,4)	281
Zaburzenia naczyniowe				
Chawla 2013	Okaleczenie żyły głównej	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
Zaburzenia serca				
Thomas 2010	Duszność i ucisk w klatce piersiowej ^{##}	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Thomas 2010	Zakażenie dolnych dróg oddechowych [#]	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Chawla 2013	Niewydolność oddechowa	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
Zaburzenia żołądka i jelit				
Thomas 2010	Nudności ^{***}	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Chawla 2013	Zapalenie wyrostka robaczkowego	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
	Zapalenie żołądka i jelit		1 (0,4)	281
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Chawla 2013	Kamienie żółciowe	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Chawla 2013	Martwica kości szczęki	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	2 (0,7)	281
	Zapalenie szpiku kostnego szczęki		2 (0,7)	281
	Ból mięśniowo-szkieletowy		1 (0,4)	281
	Ból stawów		1 (0,4)	281
	Martwica kości		1 (0,4)	281
	Mięsak wrzecionowatokomórkowy		1 (0,4)	281
	Złamanie kości piszczelowej		1 (0,4)	281
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Chawla 2013	Kamienie nerkowe	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	n (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Thomas 2010</i>	Ból***	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
<i>Chawla 2013</i>	Niesprawność wyrobu medycznego (ang. <i>device failure</i>)	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>Thomas 2010</i>	Nagły napad duszności po przeprowadzeniu toraktomii wraz z resekcją guzków w płucu###	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
<i>Chawla 2013</i>	Powikłania intubacji dotchawiczej	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	1 (0,4)	281
	Rana		1 (0,4)	281
	Rana postrzałowa		1 (0,4)	281
	Rozejście się brzegów rany		1 (0,4)	281

*żadne ze zdarzeń nie zostało odnotowane w podgrupie chorych poniżej 18 r. ż. (N=10)

**w przypadku 2 (0,7%) chorych odnotowano rozwój mięsaka (przypuszczalnie u 1 chorego mięsak występował w momencie kwalifikacji do badania, natomiast u drugiego chorego doszło do zezłośliwienia nowotworu), a u 1 (0,4%) chorego nowotwór tarczycy z obecnym w zmianie mięsakiem o wysokim stopniu zezłośliwienia związanym ze stosowaną uprzednio radioterapią; w opinii badaczy żadne z wymienionych zdarzeń nie było związane ze stosowaniem denosumabu

***zdarzenie ustąpiło po krótkim okresie hospitalizacji

#zdarzenie wystąpiło u chorego na astmę w wywiadzie oraz z przerzutami do płuc, zdarzenie ustąpiło po dożylnym zastosowaniu antybiotyków

##po iniekcji izotopu przed badaniem obrazowym PET głowy, zdarzenie ustąpiło

###zdarzenie wystąpiło u chorego na przerzutowego GCTB, u chorego rozpoznano lewostronne zapalenie płuc, które ustąpiło po dożylnym zastosowaniu antybiotyków

Źródło: opracowanie własne

9.1.4. Zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia

W czasie 10,4 miesięcy (mediana) w badaniu *Chawla 2013* zdarzenia niepożądane o 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia wystąpiły łącznie u 17,8% chorych. Do najczęstszych z nich zaliczono hipofosfatemię (3,2%) oraz niedokrwistość, ból pleców i ból kończyny (każde ze zdarzeń wystąpiło z częstością 1,1%). Pozostałe zdarzenia odnotowano z częstością nieprzekraczającą 0,7%.

W czasie trwania badania *Thomas 2010* łącznie zdarzenia niepożądane o 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 13,5% chorych, przy czym każde z wymienianych zdarzeń wystąpiło jedynie u 1 (2,7%) chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia na podstawie badań Chawla 2013 i Thomas 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Zdarzenia niepożądane o 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia ogółem	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	50 (17,8)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	5 (13,5)	37
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Thomas 2010</i>	Mięsak kości w 3. stopniu nasilenia	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
	Przerzuty do płuc w 5. stopniu nasilenia		1 (2,7)	37
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Chawla 2013</i>	Niedokrwistość	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	3 (1,1)	281
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Chawla 2013</i>	Hipofosfatemia	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	9 (3,2)	281
	Zwiększenie masy ciała		2 (0,7)	281
	Hipokalcemia w 3. stopniu nasilenia		1 (0,4)	281
Zaburzenia psychiczne				
<i>Chawla 2013</i>	Depresja	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	2 (0,7)	281
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Chawla 2013</i>	Ból głowy	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	2 (0,7)	281
Zaburzenia serca				
<i>Thomas 2010</i>	Duszność w 3. stopniu nasilenia	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Thomas 2010</i>	Zakażenie dolnych dróg oddechowych w 3. stopniu nasilenia	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej w 4. stopniu nasilenia		1 (2,7)	37
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Thomas 2010</i>	Nudności w 3. stopniu nasilenia	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Thomas 2010</i>	Złamanie stawu skokowego w 4. stopniu nasilenia	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
	Ból pleców w 3. stopniu nasilenia		1 (2,7)	37

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
Chawla 2013	Ból kończyny	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	3 (1,1)	281
	Ból pleców		3 (1,1)	281
	Ból mięśniowo-szkieletowy		2 (0,7)	281
	Ból stawów		2 (0,7)	281
	Martwica kości szczęki		2 (0,7)	281
	Zapalenie szpiku kostnego szczęki		2 (0,7)	281
Badania diagnostyczne				
Thomas 2010	Obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej niezwiązanej z ciążą (w 3. stopniu nasilenia)*	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37

*zdarzenie prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem; przerwano leczenie denosumabem, po przeprowadzeniu resekcji zmiany w górnej kończynie wykryto mięsaka w wysokim stopniu zaawansowania

Źródło: opracowanie własne

9.1.5. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniach *Chawla 2013* i *Thomas 2010* odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, były zbliżone w obu analizowanych badaniach (odpowiednio 84,0% i 89,2%). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń nie przekroczyła w żadnym z badań 19,6%.

Wśród zdarzeń raportowanych zarówno w badaniu *Chawla 2013*, jak i *Thomas 2010* należy wymienić ból głowy (odpowiednio 18,1% i 10,8%), ból pleców (14,9% i 10,8%) oraz ból kończyny (14,6% i 18,9%).

W badaniu *Chawla 2013* w podgrupie chorych poniżej 18 r.ż. (N=10) nie odnotowano przypadków progresji złośliwego procesu nowotworowego lub potwierdzonej martwicy kości szczęki.

Wśród raportowanych w badaniu *Chawla 2013* zdarzeń niepożądanych odnotowano przypadki hipokalcemii oraz potwierdzonej martwicy kości szczęki. Martwicę wykazano u 3 (1,1%) chorych, około 13-20 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku 2 (0,7%) chorych martwicę kości szczęki odnotowano w 3. stopniu nasilenia (w obu przypadkach martwica związana była z niedawnym zabiegiem usunięcia zęba), natomiast w przypadku

1 (0,4%) chorego zdarzenie odnotowano w 2. stopniu nasilenia. U wszystkich trzech chorych podano doustnie antybiotyki, u 1 chorego zastosowano kilka drobnych zabiegów stomatologicznych, natomiast u jednego 1 chorego przeprowadzono operację szczęki z rekonstrukcją kości. W wyniku zastosowanego leczenia martwica ustąpiła w przypadku 2 chorych, natomiast u 1 chorego nadal występowała w momencie zakończenia zbierania danych w badaniu.

Żaden z przypadków hipokalcemii nie został uznany za ciężki. Hipokalcemia przebiegała bezobjawowo we wszystkich przypadkach z wyjątkiem 1 (0,4%) chorego, u którego odnotowano skurcze mięśni i drżenie pęczkowe mięśni. U 10 (3,6%) chorych hipokalcemia wystąpiła tylko raz w czasie trwania badania i u większości nie zastosowano żadnego leczenia lub podano dodatkową dawkę wapnia (oprócz codziennej dawki wapnia podawanego doustnie w ramach suplementacji).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Chawla 2013* i *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	236 (84,0)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	33 (89,2)	37
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Thomas 2010</i>	Prześciowe zmniejszenie stężenia wapnia skorygowanego o albuminy poniżej 2,0 mmol/l (1,9 mmol/l)	maks. 18 mies.	1 (2,7)	37
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Chawla 2013</i>	Ból głowy	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	51 (18,1)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	4 (10,8)	37
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Chawla 2013</i>	Nudności	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	48 (17,1)	281

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Chawla 2013</i>	Ból stawów	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	55 (19,6)	281
<i>Thomas 2010</i>	Ból kończyny	maks. 18 mies.	7 (18,9)	37
<i>Chawla 2013</i>		Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	41 (14,6)	281
<i>Chawla 2013</i>	Ból pleców	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	42 (14,9)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	4 (10,8)	37
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Chawla 2013</i>	Zmęczenie	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	45 (16,0)	281
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu				
<i>Chawla 2013</i>	Potwierdzona martwica kości szczęki	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	3 (1,1)	281
<i>Chawla 2013</i>	Hipokalcemia (inne niż ciężkie)	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	15 (5,3)	281

Źródło: opracowanie własne

9.1.6. Obecność przeciwciał hamujących wiązanie denosumabu

Zarówno w badaniu *Chawla 2013*, jak i badaniu *Thomas 2010* nie odnotowano przypadków obecności przeciwciał wiążących denosumab.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 44.
Częstość występowania przeciwciał wiążących denosumab na podstawie badań *Chawla 2013* i *Thomas 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	DEN	
			n (%)	N
<i>Chawla 2013</i>	Obecność przeciwciał wiążących denosumab	Mediana 10,4 mies. (IQR 5,3; 16,7)	0 (0,0)	281
<i>Thomas 2010</i>		maks. 18 mies.	0 (0,0)	37

Źródło: opracowanie własne

9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo denosumabu w dawce 120 mg zostało ocenione na podstawie dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych (*Chawla 2013* i *Thomas 2010*).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA⁵².

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania denosumabu oceniono według zaleceń GRADE [8]. Szczegółową ocenę zamieszczono w rozdziale 8.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

W czasie leczenia denosumabem odnotowano pojedyncze zgony, przy czym nie były one związane ze stosowaniem denosumabu. Działania niepożądane (w tym bóle stawów oraz martwicę kości szczęki) odnotowano u pojedynczych chorych (0,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u ok. 9-14% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia ogółem występowały z częstością nieprzekraczającą 18%. Z kolei zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84-90%, przy czym do najczęstszych zaliczono ból stawów, ból głowy, nudności i zmęczenie (ok. 16-20%). Spośród zdarzeń o szczególnym zainteresowaniu odnotowano hipokalcemię (jako inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane) u 5,3% chorych oraz potwierdzoną martwicę kości szczęki u 1,1%. Nie odnotowano przypadków obecności przeciwciał wiążących denosumab.

⁵² ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

10. Ocena skuteczności radioterapii

Jak wcześniej wspomniano, nie odnaleziono badań oceniających radioterapię, które mogłyby zostać wykorzystane w ramach zestawienia badań jednoramiennych dla porównania DEN vs RTH. Uniemożliwiły to w szczególności odmienne okresy obserwacji badań oceniających analizowane opcje terapeutyczne, a także metodyka i punkty końcowe analizowane w badaniach. Znaczne różnice są spowodowane całkowicie odmienną specyfiką leczenia z zastosowaniem denosumabu lub radioterapii. Dodatkowo, uwzględnione w analizie badania oceniające RTH, zostały przeprowadzone na przestrzeni niemal 30 lat. Niemniej jednak, mimo istotnych różnic, zdecydowano się przedstawić wyniki badań oceniających radioterapię, przy czym wnioski pochodzące z ich analizy mogą mieć charakter jedynie pogładowy.

Skuteczność radioterapii została oceniona na podstawie 21 badań jednoramiennych (*Xu 2013, Boriani 2012, Kriz 2012, Bhatia 2011, Ruggieri 2010, Ruka 2010, Junming 2008, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Sharma 2002, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995, Bennett 1993, Turcotte 1993, Bertoni 1992 oraz Sharma 1990*). Ze względu na fakt, że w analizowanych badaniach nie zawsze było możliwe dokładne określenie populacji, a tym samym zastosowanie analogicznego podziału na subpopulacje, jak w przypadku denosumabu (nieoperacyjny GCTB, operacyjny GCTB lub populacja mieszana), zdecydowano o przedstawieniu wyników w podziale na rodzaj zastosowanego leczenia. W ten sposób wyłonione zostały 3 podgrupy:

- ⊕ **radioterapia stosowana w monoterapii** (badania *Kriz 2012, Ruka 2010, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995, Bennett 1993, Turcotte 1993, Sharma 1990*);
- ⊕ **radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu** (badania *Xu 2013, Boriani 2012, Ruggieri 2010, Junming 2008, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Sharma 2002, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995, Bertoni 1992*);

- ⊕ **radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu**, w przypadku, gdy wyniki były podane łącznie dla obu podgrup, a analiza danego wyniku nie była możliwa w wyżej wymienionych podgrupach (badania *Kriz 2012, Bhatia 2011, Caudell 2003, Miszczyk 2001, Miszczyk 1999, Nair 1999, Turcotte 1993*).

Należy podkreślić, że wyodrębnione podgrupy często są zbieżne z subpopulacjami wskazanymi w badaniach dla denosumabu. Tym samym podgrupa „radioterapia stosowana w monoterapii” może częściowo odpowiadać subpopulacji „nieoperacyjny GCTB”, natomiast podgrupa „radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu” subpopulacji „operacyjny GCTB”. Ostatnia z analizowanych podgrup, tj. „radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu” może częściowo odpowiadać trzeciej wskazanej subpopulacji w badaniach dla denosumabu, tj. „nieoperacyjny i operacyjny GCTB”.

W analizie skuteczności radioterapii przyjęto następujące założenia:

- ⊕ Ze względu na znaczną liczbę badań oceniających radioterapię oraz fakt, że wnioski płynące z analizowanych publikacji, mają jedynie charakter poglądowy, zdecydowano o uwzględnieniu jedynie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności, które, w opinii analityków, mogą być istotne klinicznie.
- ⊕ Dopuszczono możliwość analizy wyników dla radioterapii także w podgrupach mniejszych niż 10 chorych, o ile badanie spełniało kryteria włączenia odnoszące się do populacji i metodyki⁵³.
- ⊕ Jeżeli w badaniu wskazano, że wynik dotyczy skuteczności leczenia chirurgicznego, nie zaś radioterapii, wynik ten nie był uwzględniany (wyjątek stanowił zgon).
- ⊕ Nie uwzględniano wyników dotyczących skuteczności leczenia po nawrocie choroby (w tym po zabiegu chirurgicznym), wyjątek stanowił zgon.

⁵³ tj. co najmniej 10 chorych na GCTB stosujących radioterapię; jeśli wyniki podano w podziale na podgrupy, np. radioterapia stosowana w monoterapii oraz radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu, wyniki te również były przedstawiane, nawet jeśli podgrupa liczyła mniej niż 10 chorych

- ⊕ Nie uwzględniano wyników w podziale na rozmiar guza, płeć, wiek oraz inne czynniki prognostyczne.
- ⊕ Nie uwzględniano wyników z badań, w których RTH stosowało mniej niż 50% chorych uczestniczących w badaniu lub chorzy na GCTB stanowili mniej niż 50% populacji badanej, o ile nie wyodrębniono wyników jedynie dla analizowanej populacji.
- ⊕ Mediany lub średnie okresów obserwacji oraz zastosowanych dawek radioterapii (a także ich zakresy) podawano, o ile było to możliwe, dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. Nie w każdym z badań możliwe było uwzględnienie dokładnych danych dla analizowanych podgrup, w związku z tym przyjęto spójne podejście opisane powyżej dla wszystkich analizowanych badań oceniających radioterapię.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenianych w wyżej wymienionych badaniach znajduje się w podrozdziale 7.9.2.2 (Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Radioterapia stosowana w monoterapii

10.1.1. Zgon

W większości analizowanych badań nie odnotowano zgonów z powodu GCTB. Wyjątek stanowiły badania *Ruka 2010* oraz *Caudell 2003*, w których odnotowano pojedyncze zgony, odpowiednio 1 zgon (1,3%) i dwa zgony (20%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Liczba zgonów na podstawie badań *Miszczyk 1999*, *Ruka 2010*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 200* i *Malone 1995*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Miszczyk 1999</i>	Zgon	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	0 (0,0)	11

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Ruka 2010</i>		SR ⁵⁴ nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	1 (1,3)	77
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34)	Mediana 46 (25; 65)	2 (20,0)	10
<i>Feigenberg 2003</i>		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	0 (0,0)	13
<i>Malone 1995</i>		SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	7

Źródło: opracowanie własne

10.1.2. Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego w większości badań przedstawiono jako estymowany odsetek chorych. Pięcioletni czas przeżycia całkowitego wynosił od 80 do 100%, podobne wyniki odnotowano w przypadku 10-letniego czasu przeżycia całkowitego, tj. od 81% do ok. 95%. Piętnastoletni czas przeżycia całkowitego raportowano u 75%, natomiast dwudziestoletni u 33%.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań *Ruka 2010*, *Caudell 2003* i *Sharma 1990*

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek	N
5-letni czas przeżycia całkowitego					
<i>Ruka 2010</i>	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	97,5*	77
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	80,0*	10

⁵⁴ ang. *surgery* – zabieg chirurgiczny

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek	N
<i>Sharma 1990</i>	Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	100,0	30
10-letni czas przeżycia całkowitego					
<i>Ruka 2010</i>	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	94,5*	77
<i>Sharma 1990</i>	Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	81,0	21
15-letni czas przeżycia całkowitego					
<i>Sharma 1990</i>	Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	75,0	12
Co najmniej 20-letni czas przeżycia całkowitego					
<i>Sharma 1990</i>	Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	33,3	6

*wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

10.1.3.1. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła od 27 do 123 miesięcy. Różnice te mogą wynikać ze znacznej rozbieżności w liczbie chorych uczestniczących w badaniu oraz w długości okresów obserwacji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań *Ruka 2010* i *Chakravarti 1999*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Ruka 2010</i>	Czas przeżycia wolny od progresji choroby	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	27 (4; 75)	77

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	123 (5; 207)	7

*charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.1.3.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Estymowany odsetek chorych, u których odnotowano 5-letni lub 10-letni czas przeżycia wolnego od miejscowej progresji choroby, wynosił odpowiednio 83% i 78%.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Czasu przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *Ruka 2010*

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Ruka 2010</i>	5-letni czas przeżycia wolny od miejscowej progresji choroby	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	83,0	77
	10-letni czas przeżycia wolny od miejscowej progresji choroby				78,0	77

* wynik estymowany

**brak dokładnych danych, u ilu chorych guz umiejscowiony był w szkielecie osiowym

Źródło: opracowanie własne

10.1.4. Czas przeżycia wolny od objawów choroby

Estymowany 5-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby odnotowano u 60% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 49.
Czas przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badania Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Caudell 2003</i>	5-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby	Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	60,0	10

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.1.5. Czas kontroli miejscowej

W czasie 5 lat estymowany odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę miejscową wynosił ok. 60-70%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 50.
Czas kontroli miejscowej guza na podstawie badań Miszczyk 2001 i Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Miszczyk 2001</i>	5-letni czas kontroli miejscowej	RTH jako leczenie radykalne	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	69,0	14
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	60,0	10

*wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.1.6. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie wyniosła 4 miesiące.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Mediana czasu do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Ruka 2010*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Ruka 2010</i>	Czas do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	4 (2; 16)	77

Zródło: opracowanie własne

10.1.7. Zabiegi ratujące

Zabiegi chirurgicznie przeprowadzono z częstością nieprzekraczającą 25%. Do wykonanych zabiegów zaliczano m.in. resekcję, amputację lub wymianę stawu.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących po niepowodzeniu leczenia na podstawie badań *Bennett 1993, Ruka 2010, Feigenberg 2003, Nair 1999, Turcotte 1993, Leggon 2004, Chakravarti 1999* i *Malone 1995*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Zabiegi ratujące ogółem						
<i>Bennett 1993</i>	Zabiegi ratujące ogółem	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	4 (25,0)	16
<i>Ruka 2010</i>		SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	9 (11,7)	77
<i>Feigenberg 2003</i>		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3 (23,1)	13
Amputacja						
<i>Bennett 1993</i>	Amputacja	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych	Średnia 42,8 (35; 54)	2 (12,5)	16

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
		umiejscowienie zmiany	min. 10)			
<i>Nair 1999</i>		SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie; nawrót guza	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (8,3)	1 2
<i>Ruka 2010</i>		SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	7 (9,1)	7 7
<i>Feigenberg 2003</i>		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	2 (15,4)	1 3
Resekcja						
<i>Bennett 1993</i>	Resekcja	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	1 (6,3)	1 6
<i>Turcotte 1993</i>		Nieleczeni SR	7,8 (0,5; 25)	Średnia 48 (30; 60)	1 (20,0)	5
<i>Leggon 2004</i>		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	2 (22,2)	9
<i>Feigenberg 2003</i>	Resekcja oraz wymiana stawu kolanowego	Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (7,7)	1 3
Pozostałe zabiegi chirurgiczne						
<i>Bennett 1993</i>	Korpektomia	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	1 (6,3)	1 6
<i>Ruka 2010</i>	Wymiana protezy	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	2 (2,6)	7 7
<i>Chakravarti 1999</i>	Sakrektomia	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	1 (14,3)	7
<i>Malone 1995</i>	Zabieg chirurgiczny	SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35	1 (14,3)	7

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
	**	znacznego okaleczenia		(10,8; 55)		

*charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

**nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących rodzaju zabiegu

Źródło: opracowanie własne

10.1.8. Stan sprawności

Poprawę wyniku w skali Karnofsky’ego do co najmniej 60 punktów odnotowano u ponad 63% chorych.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Częstość występowania poprawy stanu sprawności w skali Karnofsky’ego na podstawie badania Sharma 1999

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Sharma 1990	Poprawa wyniku w skali Karnofsky’ego do co najmniej 60 punktów	Nieleczeni SR	2 (n/d)	b/d (45; 56,3)	19 (63,3)	30

Źródło: opracowanie własne

10.1.9. Korzyść z leczenia

Kontrolę miejscową lub brak progresji choroby wykazano u bardzo wysokiego odsetka chorych, tj. od ok. 73% do ok. 92%. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u ponad 50% chorych, natomiast stabilizację choroby u ponad 30% chorych. Całkowity zanik guza wykazano u ok. 27% w czasie 5 lat, natomiast u 70% chorych zaobserwowano zmniejszenie masy guza o co najmniej 75%.

Niepowodzenie leczenia odnotowano u od ok. 8% do ok. 29%. Z kolei wznowa nie występowała wcale lub raportowano ją z częstością nieprzekraczającą 27,3%. Objawy progresji miejscowej lub progresję obserwowano u nie więcej niż 20% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań *Nair 1999, Miszczyk 1999, Ruka 2010, Leggon 2004, Malone 1995, Bennett 1993, Kriz 2013, Chakravarti 1999, Sharma 1990, Hart 1997, Feigenberg 2003* i *Turcotte 1993*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Korzyść z leczenia						
Kontrola miejscowa						
<i>Nair 1999</i>	Kontrola miejscowa	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie; nawrót guza	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	11 (91,7)	12
<i>Miszczyk 1999</i>		Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	8 (72,7)	11
<i>Ruka 2010</i>		SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	65 (84,4)	77
<i>Leggon 2004</i>		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	7 (77,8)	9
<i>Malone 1995</i>		SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	6 (85,7)	7
<i>Bennett 1993</i>		SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	12 (75,0)	16
Odpowiedź na leczenie						
<i>Kriz 2012</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem (odpowiedź całkowita/ częściowa)	Guz nieoperacyjny; nawrót guza	Mediana: 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42, (35; 60)	10 (52,6)	19
	Stabilizacja choroby	Guz nieoperacyjny; nawrót guza			6 (31,6)	19
<i>Leggon 2004</i>		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	3 (33,3)	9

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Korzyść z leczenia						
<i>Chakravarti 1999</i>	Brak progresji choroby	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	6 (85,7)	7
<i>Sharma 1990</i>	Zmniejszenie masy guza o co najmniej 50%*	Nieleczeni SR	2 (n/d)	b/d (45; 56,3)	16 (53,3)	30
<i>Sharma 1990</i>	Zmniejszenie masy guza o 30-50%	Nieleczeni SR	2 (n/d)	b/d (45; 56,3)	8 (26,7)	30
<i>Sharma 1990</i>	Zmniejszenie masy guza o mniej niż 30% (wolna odpowiedź na leczenie)	Nieleczeni SR	2 (n/d)	b/d (45; 56,3)	6 (20,0)	30
<i>Sharma 1990</i>	Zmniejszenie masy guza o co najmniej 75%	Nieleczeni SR	5 (n/d)	b/d (45; 56,3)	21 (70,0)	30
<i>Sharma 1990</i>	Całkowity zanik guza**	Nieleczeni SR	5 (n/d)	b/d (45; 56,3)	8 (26,7)	30
Brak korzyści z leczenia						
Niepowodzenie leczenia lub wznowa						
<i>Nair 1999</i>	Niepowodzenie leczenia	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie; nawrót guza	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (8,3)	12
<i>Miszczuk 2001</i>		RTH jako leczenie radykalne	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	4 (28,6)	14
<i>Malone 1995</i>		SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	1 (14,3)	7

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Korzyść z leczenia						
<i>Bennett 1993</i>		SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	4 (25,0)	16
<i>Miszczuk 1999</i>	Wznowa	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	3 (27,3)	11
<i>Leggon 2004</i>		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	2 (22,2)	9
<i>Hart 1997</i>		SR niemożliwe ze względu na umiejscowienie guza	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	0 (0,0)	1
<i>Sharma 1990</i>		Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	2 (6,7)	30
<i>Feigenberg 2003</i>		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3 (23,1)	13
Progresja						
<i>Ruka 2010</i>	Objawy progresji miejscowej	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie; nawrót guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	12 (15,6)	77
<i>Kriz 2012</i>	Progresja choroby	Guz nieoperacyjny; nawrót guza	Mediana: 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42, (35; 60)	3 (15,8)	19
<i>Turcotte 1993</i>		Nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	1 (20,0)	5
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu***	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	1 (14,3)	7

*zmniejszenie masy guza z towarzyszącymi zwapnieniami

**u pozostałych chorych, stwardnienie i zwapnienie guza uniemożliwiło uzyskanie całkowitego zmniejszenia masy guza, jednak chorzy byli wolni od choroby

***charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.1.10. Nasilenie bólu

W dwóch analizowanych badaniach ból całkowicie ustąpił u ok. 97% i ok. 14%. Znaczne różnice w odsetkach mogą wynikać z odmiennego umiejscowienia guza bądź stopnia jego zaawansowania, różnych okresów obserwacji i liczebności grup. Ponadto nie można wywnioskować, czy w badaniu *Chakravarti 1999* zmianę nasilenia bólu przedstawiono dla wszystkich chorych, czy jedynie u pojedynczych przypadków.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badań *Sharma 1990* i *Chakravarti 1999*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Sharma 1990</i>	Całkowite ustąpienie bólu	Nieleczeni SR	5 (n/d)	b/d (45; 56,3)	29 (96,7)*	30
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu**	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	1 (14,3)	7

*u 30% chorych odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu przed zakończeniem leczenia, u 50% całkowite ustąpienie bólu odnotowano w czasie 4 tygodni od zakończenia leczenia, u pozostałych chorych ból ustąpił w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji

**charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.1.11. Sprawność stawów

Sprawność stawów nie została przywrócona jedynie u 13,3% chorych, co było związane z obecnością choroby resztkowej lub rozległego stwardnienia zajętej kości.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 56.

Częstość występowania braku przywrócenia sprawności stawów na podstawie badania Sharma 1990

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Sharma 1990	Brak przywrócenia sprawności stawów*	Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (5; 24)	b/d (45; 56,3)	4 (13,3)	30

*ze względu na chorobę resztkową lub rozległe stwardnienie zajętej kości

Źródło: opracowanie własne

10.1.12. Przerzuty odległe

10.1.12.1. Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych

Estymowany odsetek chorych, u których odnotowano 5-letni czas przeżycia wolny od przerzutów odległych wynosił 89%.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Czasu przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badania Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
Caudell 2003	5-letni DMFS	Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	89,0	10

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.1.12.2. Częstość występowania przerzutów odległych

Przerzuty odległe do płuc raportowano z częstością nieprzekraczającą 17%. W pozostałych badaniach oceniających występowanie przerzutów nie odnotowano przerzutów odległych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań *Nair 1999, Ruka 2010, Leggon 2004, Bennett 1992, Miszczyk 1999, Chakravarti 1999, Feigenberg 2003* i *Malone 1995*

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Przerzuty do płuc					
<i>Nair 1999</i>	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie; nawrót guza	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	2 (16,7)	12
<i>Ruka 2010</i>	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie lub w przypadku nawrotów guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	3 (3,9)	77
<i>Leggon 2004</i>	Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	1 (11,1)	9
<i>Bennett 1993</i>	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	1 (6,3)	16
Przerzuty odległe					
<i>Miszczyk 1999</i>	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	0 (0,0)	11
<i>Chakravarti 1999</i>	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	0 (0,0)	7
<i>Feigenberg 2003</i>	Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	0 (0,0)	13
<i>Malone 1995</i>	SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	7

*charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.2. Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

10.2.1. Zgon

W części analizowanych badań nie odnotowano zgonów z powodu GCTB. W pozostałych badaniach oceniających wystąpienie tego punktu końcowego, zgon raportowano u nie więcej niż 17% chorych, przy czym były to pojedyncze przypadki, a ich wysoka częstość może wiązać się z niską liczebnością grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Nair 1999, Miszczyk 1999, Junming 2008, Leggon 2004, Hart 1997, Feigenberg 2003, Boriani 2012, Malone 1995 i Bertoni 1992*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Nair 1999</i>	Zgon	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (12,5)	8
<i>Miszczyk 1999</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	0 (0,0)	21
<i>Junming 2008</i>		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3,0; 10,3)	b/d (30; 50)	3 (16,7)	18
<i>Leggon 2004</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	0 (0,0)	2
<i>Hart 1997</i>		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza lub po nawrocie	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	1 (11,1)	9
<i>Feigenberg 2003</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	0 (0,0)	11
<i>Boriani 2012</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	1 (5,9)	17

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Malone 1995</i>		Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	14
<i>Bertoni 1992</i>		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	maks. 34	b/d	0 (0,0)	11

Źródło: opracowanie własne

10.2.2. Czas przeżycia całkowitego

Zgodnie z wynikami badania *Caudell 2003* wszyscy chorzy przeżyli 5 lat.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania *Caudell 2003*

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek	N
<i>Caudell 2003</i>	5-letni OS	SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	100,0	15

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.2.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 84 miesiące.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania Chakravarti 1999

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
Chakravarti 1999	Czas przeżycia wolny od progresji choroby	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	84 (8; 231)	13

*charakterystyka dotyczy 95% chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.2.4. Czas przeżycia wolny od objawów choroby

Szacowany czas przeżycia wolny od objawów choroby odnotowano u ok. 67% chorych (mediana okresu obserwacji 2,2 roku), natomiast 2-letni szacowany czas przeżycia wolny od objawów choroby wykazano u ok. 79% chorych. Pięcioletni szacowany czas przeżycia wolny od objawów choroby osiągnęło od 57% do 91% chorych. Dziesięcioletni czas przeżycia wolny od objawów choroby wystąpił u 91%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 62.
Czas przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badań Xu 2013, Caudell 2003 i Ruggieri 2010

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
Xu 2013	Czas przeżycia wolny od objawów choroby	RTH jako leczenie towarzyszące SR w leczeniu guza w obrębie kręgosłupa	Mediana 2,2 (0,2; 12,8)	Średnia b/d (40; 55)	67,2	61
	2-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby				78,7	61
	5-letni czas przeżycia				70,5	61

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Caudell 2003</i>	wolny od objawów choroby	SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	57,0	15
<i>Ruggieri 2010</i>	10-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 9,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	91,0	21
					91,0	21

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.2.5. Czas kontroli miejscowej

Estymowany 5-letni czas kontroli miejscowej osiągnęło od 65% do 83% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Czas kontroli miejscowej guza na podstawie badań *Miszczyk 2001* i *Caudell 2003*

Badanie	Punkt końcowy*	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Miszczyk 2001</i>	5-letni czas kontroli miejscowej	RTH jako leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	83,0	23
<i>Caudell 2003</i>		SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	65,0	15

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.2.6. Zabiegi ratujące

Zabiegi chirurgicznie przeprowadzono z częstością nieprzekraczającą ok. 27%. Wyjątek stanowiło badanie *Leggon 2004*, w którym resekcja została przeprowadzona u 1 (50%)

z 2 chorych w analizowanej podgrupie, jednak wynik ten może nie być miarodajny ze względu na bardzo niską liczebność podgrupy. Do wykonanych zabiegów zaliczano m.in. resekcję, amputację i sakrektomię.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących na podstawie badań Junming 2008, Feigenberg 2003, Malone 1995, Chakravarti 1999 i Leggon 2004

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Junming 2008	Zabiegi ratujące ogółem	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3; 10,3)	b/d (30; 50)	2 (11,1)	1 8
Feigenberg 2003		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3 (27,3)	1 1
Malone 1995		Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	1 (7,1)	1 4
Chakravarti 1999	Amputacja	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	1 (7,7)	1 3
Leggon 2004	Resekcja	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	1 (50,0)	2
Chakravarti 1999	Sakrektomia	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	2 (15,4)	1 3
Feigenberg 2003	Korpsektomia z przeszczepieniem allograficznym	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	2 (18,2)	1 1
Feigenberg 2003	Hemipelwektomia	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (9,1)	1 1

*charakterystyka dotyczy 95% chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.2.7. Korzyść z leczenia

Kontrolę miejscową lub brak progresji choroby wykazano u stosunkowo wysokiego odsetka chorych mieszczącego się w zakresie od ok. 50% do ok. 93%.

Niepowodzenie leczenia odnotowano u od ok. 5% do ok. 36%, natomiast wznowa nie wystąpiła lub wykazano ją u nie więcej niż 50% chorych. Należy przy tym podkreślić, że znaczne różnice w częstości występowania wznowy mogą wynikać z różnych okresów obserwacji i niskiej liczebności grup. Progresję choroby odnotowano u ok. 15% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 65.

Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań *Nair 1999, Junming 2008, Boriani 2012, Malone 1995, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Miszczyk 2001, Hart 1997, Bertoni 1992, Xu 2013, Sharma 2002, Leggon 2004, Ruggieri 2010 i Feigenberg 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Korzyść z leczenia						
Kontrola miejscowa						
<i>Nair 1999</i>	Kontrola miejscowa	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	7 (87,5)	8
<i>Junming 2008</i>		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3; 10,3)	b/d (30; 50)	14 (77,8)	18
<i>Leggon 2004</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	1 (50,0)	2
<i>Boriani 2012</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	11 (64,7)	17
<i>Bertoni 1992</i>		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	maks. 34	b/d	7 (63,6)	11
<i>Malone 1995</i>		Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	13 (92,9)	14
Odpowiedź na leczenie						
<i>Chakravarti 1999</i>	Brak progresji choroby	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	11 (84,6)	13
Brak korzyści z leczenia						
Niepowodzenie leczenie lub wznowa						
<i>Nair 1999</i>	Niepowodzenie leczenia	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (12,5)	8
<i>Miszczyk 1999</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	1 (4,8)	21

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Miszczyk 2001		RTH jako leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	2 (8,7)	23
Hart 1997		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza lub po nawrocie	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	1 (11,1)	9
Bertoni 1992		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	maks. 34	b/d	4 (36,4)**	11
Malone 1995		Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	1 (7,1)	14
Xu 2013	Wznowa	RTH jako leczenie towarzyszące SR w leczeniu guza w obrębie kręgosłupa	Mediana 2,2 (0,2; 12,8)	Średnia b/d (40; 55)	38 (37,3)	102
Sharma 2002		RTH jako leczenie towarzyszące SR w leczeniu guza w obrębie czaszki lub kręgosłupa	Średnia 2,3 (1,0; 10,0)	b/d	0 (0,0)	10
Junming 2008		RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3; 10,3)	b/d (30; 50)	4 (22,2)	18
Leggon 2004		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	1 (50,0)	2
Ruggieri 2010		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 9,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	2 (9,5)^	21
Feigenberg 2003		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3 (27,3)	11
Boriani 2012		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	6 (35,3)	17
Progresja						
Chakravarti 1999	Progresja choroby	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	2 (15,4)	13

*charakterystyka dotyczy 95% chorych włączonych do badania

**chorzy z obecnością guza, nawrotem lub progresją

Źródło: opracowanie własne

10.2.8. Nasilenie bólu

Zmniejszenie nasilenia bólu odnotowano u wszystkich chorych uczestniczących w analizowanym badaniu.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Częstość występowania objawy na podstawie badania *Sharma 2002*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Sharma 2002</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu	RTH jako leczenie towarzyszące SR w leczeniu guza w obrębie czaszki lub kręgosłupa	Średnia 2,3 (1,0; 10,0)	b/d	10 (100,0)	10

Źródło: opracowanie własne

10.2.9. Przerzuty odległe

10.2.9.1. Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych

Estymowany odsetek chorych, u których odnotowano 5-letni czas przeżycia wolny od przerzutów odległych wynosił 75%.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badania *Caudell 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
<i>Caudell 2003</i>	5-letni DMFS	SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 Średnia 11,0 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	75,0	15

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.2.9.2. Częstość występowania przerzutów odległych

Przerzuty odległe do płuc raportowano z częstością nieprzekraczającą 18%. W pozostałych badaniach oceniających występowanie przerzutów odległych ich częstość mieściła się w zakresie od ok. 9% do ok. 23% bądź nie zaobserwowano ich u żadnego chorego.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań Junming 2008, Ruggieri 2010, Chakravarti 1999, Boriani 2012, Nair 1999, Miszczyk 1999, Feigenberg 2003 i Malone 1999

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Przerzuty do płuc					
<i>Junming 2008</i>	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3; 10,3)	b/d (30; 50)	1 (5,6)	18
<i>Ruggieri 2010</i>	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 9,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	1 (4,8)	21
<i>Chakravarti 1999</i>	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3; 19)	Mediana 52 (40; 70)	1 (7,7)	13
<i>Boriani 2012</i>	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	3 (17,6)	17
Przerzuty odległe					
<i>Nair 1999</i>	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (12,5)	8
<i>Miszczyk 1999</i>	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	0 (0,0)	21
<i>Chakravarti 1999</i>	SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	3 (23,1)	13
<i>Feigenberg 2003</i>	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (9,1)	11
<i>Malone 1995</i>	Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	14

*charakterystyka dotyczy 95% chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

10.3. Radioterapia stosowana w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

10.3.1. Zgon

W analizowanych badaniach zgony z powodu GCTB odnotowano u niewielkiego, zbliżonego odsetka chorych, nieprzekraczającego 4%.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniżej.

Tabela 69.
Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Turcotte 1993* i *Bhatia 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Turcotte 1993</i>	Zgon	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	1 (3,8)	26
<i>Bhatia 2011</i>	Zgon	Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	2 (3,4)	58

Źródło: opracowanie własne

10.3.2. Czas przeżycia całkowitego

Pięcioletni czas przeżycia całkowitego wykazano u co najmniej 90% chorych, natomiast 10-letni czas przeżycia całkowitego u 84%.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań *Kriz 2012*, *Bhatia 2011* i *Caudell 2003*

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
5-letni czas przeżycia całkowitego*					
<i>Kriz 2012</i>	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	90,0	35
<i>Bhatia 2011</i>	Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	94,0	58

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
10-letni czas przeżycia całkowitego*					
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 Średnia 11,0 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	84,0	25

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.3.3. Czas przeżycia wolny od objawów choroby

Pięcioletni estymowany czas przeżycia wolny od objawów choroby osiągnęło od 59% do 81% chorych. Z kolei 10-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby wystąpił u 45% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 71.

Czasu przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badań *Kriz 2012*, *Bhatia 2011* i *Caudell 2003*

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
5-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby					
<i>Kriz 2012</i>	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	59,0	35
<i>Bhatia 2011</i>	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	81,0	54
10-letni czas przeżycia wolny od objawów choroby					
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 Średnia 11,0 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	45,0	25

* wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

10.3.4. Czas do wystąpienia nawrotu miejscowego

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wynosiła 11 miesięcy.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Mediana czasu do wystąpienia nawrotu miejscowego na podstawie badania Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Caudell 2003</i>	Czas przeżycia wolny do nawrotu miejscowego	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	11 (b/d)	25

Źródło: opracowanie własne

10.3.5. Czas kontroli miejscowej

Estymowany 5-letni czas kontroli miejscowej osiągnęło od 60% do 85% chorych, natomiast 10-letni czas kontroli miejscowej odnotowano u od 57% do 77% chorych.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Czas kontroli miejscowej na podstawie badań Kriz 2012, Bhatia 2011, Miszczyk 2001 i Caudell 2003

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
5-letni czas kontroli miejscowej*					
<i>Kriz 2012</i>	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	60,0	35
<i>Bhatia 2011</i>	Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	85,0	54
10-letni czas kontroli miejscowej*					
<i>Miszczk 2001</i>	SR jako leczenie radykalne lub leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	77,0	37
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	57,0	25

* wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

10.3.6. Zabiegi ratujące

Zabiegi chirurgicznie przeprowadzano z częstością nieprzekraczającą ok. 13%. Do wykonanych zabiegów zaliczano m.in. amputację oraz łyżeczkowanie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących na podstawie badań *Miszczyk 1999*, *Caudell 2003* i *Bhatia 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Zabiegi ratujące ogółem						
<i>Miszczyk 1999</i>	Zabiegi ratujące ogółem	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR; RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	4 (12,5)	32
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	2 (8,0)	25
Amputacja						
<i>Miszczyk 1999</i>	Amputacja	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR; RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	3 (9,4)	32
<i>Caudell 2003</i>	Amputacja	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	1 (4,0)	25
Pozostałe zabiegi chirurgiczne						
<i>Miszczyk 1999</i>	Łyżeczko- wanie	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR; RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	1 (3,1)	32
<i>Bhatia 2011</i>	Zabieg chirurgiczny*	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	3 (5,6)	54
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	2 (8,0)	25

*nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących rodzaju zabiegu

Źródło: opracowanie własne

10.3.7. Korzyść z leczenia

Kontrolę miejscową wykazano u wysokiego odsetka chorych, tj. 84% (lub w zdecydowanej większości guzów). Odpowiedź radiologiczną na leczenie w 6. i 12. miesiącu odnotowano odpowiednio u 30% i 65% chorych.

Niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż 19%. Częstość występowania wznowy mieściła się w zakresie od ok. 48 do 67%.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 75.

Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań *Miszczyk 1999, Kriz 2012, Nair 1999, Bhatia 2011, Turcotte 1993 i Caudell 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Korzyść z leczenia						
Kontrola miejscowa						
<i>Miszczyk 2001</i>	Kontrola miejscowa	SR jako leczenie radykalne lub leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	31 (83,8)	37
<i>Kriz 2012</i>		Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	31*	35
Odpowiedź						
<i>Nair 1999</i>	Odpowiedź radiologiczna w 6 mies.	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	6 (30,0)	20
<i>Nair 1999</i>	Odpowiedź radiologiczna w 12 mies.	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	13 (65,0)	20
Brak korzyści z leczenia						
Niepowodzenie leczenia lub wznowa						
<i>Bhatia 2011</i>	Niepowodzenie leczenia	Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	10 (18,5)	54
<i>Turcotte 1993</i>	Wznowa	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	14 (66,7)	21
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	12 (48,0)	25

*liczba guzów

Źródło: opracowanie własne

10.3.8. Nasilenie bólu

Całkowite lub częściowe zmniejszenie nasilenia bólu wystąpiło odpowiednio u 85% i 10% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono poniżej.

Tabela 76.
Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania Nair 1999

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Nair 1999	Całkowite ustąpienie bólu	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	17 (85,0)	20
	Częściowe ustąpienie bólu				2 (10,0)	20

Źródło: opracowanie własne

10.3.9. Przerzuty odległe

10.3.9.1. Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych

Estymowany odsetek chorych, u których odnotowano 5-letni czas przeżycia wolny od przerzutów odległych, wynosił od 72% do 89%.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badań Kriz 2012 i Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Odsetek*	N
Kriz 2012	5-letni DMFS	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	89,0	35
Caudell 2003		Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	72,0	25

* wynik estymowany metodą Kaplana-Meiera

Źródło: opracowanie własne

10.3.9.2. Częstość występowania przerzutów odległych

Przerzuty do płuc raportowano z częstością nieprzekraczającą 16%. W pozostałych badaniach oceniających występowanie przerzutów odległych ich częstość mieściła się w zakresie od ok. 4% do ok. 11%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78.

Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań Turcotte 1993, Caudell 2003 i Kriz 2012

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Przerzuty do płuc					
<i>Turcotte 1993</i>	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	4 (15,4)	26
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	4 (16,0)	25
Przerzuty odległe					
<i>Kriz 2012</i>	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	4 (11,4)	35
<i>Caudell 2003</i>	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	1 (4,0)	25

Źródło: opracowanie własne

10.3.9.3. Czas do wystąpienia przerzutów odległych

Mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych wynosiła 18 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych na podstawie badania Caudell 2003

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	Mediana (zakres) [mies.]	N
<i>Caudell 2003</i>	Czas do wystąpienia przerzutów odległych	Guz nieoperacyjny; SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	18 (b/d)	25

*80% stanowiły przerzuty do płuc

Źródło: opracowanie własne

10.4. Podsumowanie oceny skuteczności radioterapii

Skuteczność radioterapii została oceniona na podstawie 21 badań jednoramiennych (*Xu 2013, Boriani 2012, Kriz 2012, Bhatia 2011, Ruggieri 2010, Ruka 2010, Junming 2008, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Sharma 2002, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995, Bennett 1993, Turcotte 1993, Bertoni 1992* oraz *Sharma 1990*) w trzech podgrupach:

- ⊕ radioterapia stosowana w monoterapii;
- ⊕ radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu;
- ⊕ radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania radioterapii oceniono według zaleceń GRADE [8].

Badania dotyczące radioterapii to retrospektywne badania jednoramienne. W większości z 22 analizowanych badań⁵⁵ nie utracono chorych. Jedynie w badaniach *Xu 2013, Kriz 2012, Bhatia 2011, Miszczyk 2001, Turcotte 1993* i *Sharma 1990* nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych, przy czym istnieje możliwość, że wszyscy chorzy ukończyli badania (brak przesłanki do obniżenia oceny). We włączonych do analizy badaniach nie zaobserwowano poważnych błędów związanych z kwalifikacją chorych, mimo że kryteria włączenia i wykluczenia nie zostały opisane w sposób szczegółowy. Ze względu na metodykę jakość danych z badań oceniono jako niską. Zidentyfikowane ograniczenia związane z metodyką tych badań nie były na tyle poważne, aby obniżyć ocenę badań do bardzo niskiej.

Waga następujących punktów końcowych została określona jako krytyczna:

- ⊕ zgon;
- ⊕ korzyść lub brak korzyści z leczenia;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ sprawność stawów;
- ⊕ nasilenie bólu;

⁵⁵ ocena dotyczy także badania, uwzględnionego jedynie w ocenie bezpieczeństwa (*Ruggieri 2012*)

- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ stan sprawności;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wyżej wymienione punkty końcowe wydają się najbardziej miarodajnymi wyznacznikami skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii u chorych na GCTB. Waga pozostałych punktów końcowych została określona jako wysoka.

Radioterapia stosowana w monoterapii

Zgony z powodu GCTB nie zostały odnotowane lub występowały w pojedynczych przypadkach. Czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów lub progresji choroby, a także czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Korzyść z leczenia, w tym kontrola miejscowa lub brak progresji, uzyskało większość chorych. Niepowodzenie leczenia wykazano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. Mediana czasu do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie wynosiła 4 miesiące, natomiast mediany czasu wolnego od progresji choroby były zróżnicowane (od 27 do 123 miesięcy). Zróżnicowane były także odsetki chorych, u których wystąpiło zmniejszenie nasilenia bólu (od ok. 14% do 97% chorych). Jedynie u niewielkiej części chorych nie przywrócono sprawności stawów. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) była dość niska. Zabiegi ratujące przeprowadzano u mniej niż 25% chorych. Poprawę wyniku w skali Karnofsky'ego uzyskała ponad połowa chorych.

Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Nie odnotowano zgonów z powodu GCTB lub występowały one w pojedynczych przypadkach. Korzyść z leczenia (kontrola miejscowa lub brak progresji) uzyskano w co najmniej połowie przypadków. Czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów, a także czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 84 miesiące. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) wyniosła maksymalnie 23%, natomiast zabiegów chirurgicznych w większości analizowanych badań do ok. 27%. U wszystkich chorych odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu.

Radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Zgony z powodu GCTB odnotowano u niewielkiego odsetka chorych. Zarówno czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów, jak i czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Większość chorych uzyskała korzyść z leczenia (tj. kontrolę miejscową). Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wynosiła 11 miesięcy. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) nie przekraczała 16%, natomiast mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 18 miesięcy. Zabiegi chirurgicznie wykonano u nie więcej niż 13%. Całkowite zmniejszenie nasilenia bólu wystąpiło u stosunkowo wysokiego odsetka chorych.

11. Ocena bezpieczeństwa radioterapii

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa radioterapii na podstawie 21 badań jednoramiennych (badania *Boriani 2012*, *Kriz 2012*, *Ruggieri 2012*, *Bhatia 2011*, *Ruka 2010*, *Ruggieri 2010*, *Junming 2008*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Sharma 2002*, *Miszczyk 2001*, *Chakravarti 1999*, *Miszczyk 1999*, *Nair 1999*, *Hart 1997*, *Malone 1995*, *Bennett 1993*, *Turcotte 1993*, *Bertoni 1992*, *Sharma 1990*) w podziale na trzy podgrupy:

- ⊕ **radioterapia stosowana w monoterapii** (badania: *Ruka 2010*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Chakravarti 1999*, *Nair 1999*, *Hart 1997*, *Malone 1995*, *Bennett 1993*, *Turcotte 1993*, *Sharma 1990*);
- ⊕ **radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu** (badania *Boriani 2012*, *Ruggieri 2012*, *Ruggieri 2010*, *Junming 2008*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Sharma 2002*, *Chakravarti 1999*, *Nair 1999*, *Hart 1997*, *Malone 1995*, *Turcotte 1993*, *Bertoni 1992*);
- ⊕ **radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu**, w przypadku, gdy wyniki były podane łącznie dla obu podgrup, a analiza danego wyniku nie była możliwa w wyżej wymienionych podgrupach (badania: *Kriz 2012*, *Bhatia 2011*, *Feigenberg 2003*, *Miszczyk 2001*, *Miszczyk 1999*, *Nair 1999*, *Turcotte 1993*).

W ramach wszystkich podgrup ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe założenia dotyczące analizy wyników znajdują się w rozdziale 10.

11.1. Radioterapia stosowana w monoterapii

11.1.1. Zgon

W analizowanych badaniach częstość występowania zgonów nie przekraczała 10%. Jedynie w przypadku badań *Feigenberg 2003* i *Leggon 2004* odnotowano odpowiednio 2 i 3 przypadki zgonów (23,1% i 22,2%).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Bennett 1993*, *Nair 1999*, *Ruka 2010*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003* i *Feigenberg 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Bennett 1993</i>	Zgon	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	1 (6,3)*	16
<i>Nair 1999</i>		SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie; nawrót guza	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (8,3)	12
<i>Ruka 2010</i>		SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie lub w przypadku nawrotów guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	1 (1,3)	77
<i>Leggon 2004</i>		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	2 (22,2)**	9
<i>Caudell 2003</i>		Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	1 (10,0)	10
<i>Feigenberg 2003</i>		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3 (23,1)	13

*zgon nastąpił wtórnie w wyniku zawału serca, 10 lat po naświetlaniu zmiany w kości łódkowatej stępu prawej stopy. Po zabiegu ratującym w obrębie zmiany nie wykryto oznak choroby

**zgony nastąpiły w wyniku rozwoju mięsaka

Źródło: opracowanie własne

11.1.2. Działania niepożądane

W większości analizowanych badań nie odnotowano przypadków zezłośliwienia GCTB lub rozwoju mięsaka. Wyjątek stanowiło badanie *Ruka 2010*, w którym zezłośliwienie

raportowano z częstością 2,6%, oraz badań *Leggon 2004*, *Feigenberg 2003*, a także *Caudell 2003*, w których odnotowano rozwój mięsaka lub kostniakomięsaka odpowiednio z częstością ok. 22%, 8% i 10%. Powikłania o ciężkim nasileniu i niewielkim nasileniu odnotowano u od ok. 8% do 13% chorych. Nie odnotowano ciężkich późnych działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań *Malone 1995, Feigenberg 2003, Ruka 2010, Turcotte 1993, Sharma 1990, Chakravarti 1999, Bennett 1993, Leggon 2004 i Caudell 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Inne działania niepożądane						
<i>Malone 1995</i>	Ciężkie późne działania niepożądane	SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	7
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze						
<i>Feigenberg 2003</i>	Powikłanie o niewielkim nasileniu – zapalenie płuc⁵⁶	Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (7,7)	13
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Zezłośliwienie GCTB						
<i>Ruka 2010</i>	Zezłośliwienie GCTB	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie lub w przypadku nawrotów guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	2 (2,6)	77
<i>Turcotte 1993</i>		Nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	0 (0,0)	5
<i>Sharma 1990</i>		Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (4; 24)	b/d (45; 56,3)	0 (0,0)	30
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	0 (0,0)	7

⁵⁶ w badaniu użyto określenia powikłania (ang. *complications*), a nie zdarzenia niepożądane, jednak nie określono jednoznacznie czy są one związane z radioterapią czy leczeniem chirurgicznym

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Malone 1995		SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	7
Rozwój nowotworu złośliwego						
Bennett 1993	Rozwój mięsaka	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	0 (0,0)	16
Sharma 1990		Nieleczeni SR	Średnia 9,2 (4; 24)	b/d (45; 56,3)	0 (0,0)	30
Leggon 2004		Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	2 (22,2)	9
Chakravarti 1999		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót, rozmiar guza lub przeciwwskazania do zabiegu*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	0 (0,0)	7
Feigenberg 2003		Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (7,7)	13
Caudell 2003	Rozwój kostniakomięsaka	Guz nieoperacyjny	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	1 (10,0)	10
Malone 1995	Rozwój nowotworu złośliwego	SR u większości chorych niemożliwe z powodu nawrotu lub ze względu na możliwość znacznego okaleczenia	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	7
Zaburzenia oka						
Feigenberg 2003	Powikłanie o ciężkim nasileniu – zaćma	Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (7,7)	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Bennett 1993	Ból o ciężkim nasileniu	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	2 (12,5)	16

*charakterystyka wszystkich chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

11.1.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu nie zostały odnotowane w badaniach analizowanych w poniższej tabeli. Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych, z częstością nieprzekraczającą ok .11%.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 82.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Bennett 1993*, *Ruka 2010*, *Hart 1997*, *Leggon 2004* i *Feigenberg 2003*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu						
<i>Bennett 1993</i>	Powikłania o ciężkim nasileniu	SR niemożliwe z powodu nawrotu lub możliwości znacznego okaleczenia ze względu na umiejscowienie zmiany	min. 2,7 (63% chorych min. 5, 44% chorych min. 10)	Średnia 42,8 (35; 54)	0 (0,0)	16
<i>Ruka 2010</i>	Powikłania o ciężkim nasileniu (ostre lub późne)	SR nieodpowiednie m.in. ze względów medycznych, umiejscowienie guza, nieakceptowalne okaleczenie lub w przypadku nawrotów guza	Mediana 4,8 (0,5; 32,8)	Mediana 56 (26; 89)	0 (0,0)	77
<i>Hart 1997</i>	Powikłania	SR niemożliwe ze względu na umiejscowienie guza	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	0 (0,0)	1
Zdarzenia niepożądane						
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>Feigenberg 2003</i>	Ostra białaczka szpikowa prawdopodobnie niewywołana RTH	Nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (7,7)	13
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>Leggon 2004</i>	Niedrożność jelit	Nieleczeni SR	Średnia 8,0 (0,9; 21,2)	Mediana 47,8 (40; 60)	1 (11,1)	9

Źródło: opracowanie własne

11.2. Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

11.2.1. Zgon

W analizowanych badaniach zgony nie zostały odnotowane bądź wystąpiły w pojedynczych przypadkach, nie przekraczając częstości ok. 13%.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniższej tabeli.

Tabela 83.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Sharma 2002, Nair 1999, Hart 1997, Ruggieri 2010, Feigenberg 2003, Boriani 2012 i Bertoni 1992*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Sharma 2002</i>	Zgon	RTH jako leczenie towarzyszące SR w leczeniu guza w obrębie czaszki lub kręgosłupa	Średnia 2,3 (1,0; 10,0)	b/d	0 (0,0)	10
<i>Nair 1999</i>	Zgon	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (12,5)	8
<i>Hart 1997</i>	Zgon [#]	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza lub po nawrocie	Średnia 8,4 (2,0;19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	1 (7,7)	13
<i>Ruggieri 2010</i>	Zgon [*]	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 9,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	1 (4,8)	21
<i>Feigenberg 2003</i>	Zgon ^{***}	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (9,1)	11
<i>Boriani 2012</i>	Zgon [^]	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	1 (5,9)	17
<i>Bertoni 1992</i>	Zgon	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	maks. 34	b/d	0 (0,0)	11

* zgon nastąpił w wyniku rozwoju mięsaka o wysokim stopniu złośliwości

zgon w wyniku złośliwej progresji choroby do mięsaka kościopochodnego

***u chorego nie odnotowano objawów choroby

[^]zgon spowodowany niewydolnością sercowo-naczyniową w okresie pooperacyjnym po przeprowadzeniu wertebraktomii w obrębie kręgu T11

Źródło: opracowanie własne

11.2.2. Działania niepożądane

W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zezłośliwienia GCTB. Wyjątek stanowiło badanie *Turcotte 1993*, w którym wystąpiły 3 przypadki (14,3%). Nie raportowano przypadków rozwoju mięsaka lub kostniakomiesąka bądź występowały one z częstością nie większą niż ok. 8%. Nie odnotowano innych działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 84.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań *Turcotte 1993, Chakravarti 1999, Malone 1995, Junming 2008, Caudell 2003, Ruggieri 2010, Hart 1997 i Boriani 2012*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Inne działania niepożądane						
<i>Malone 1995</i>	Późne ciężkie działania niepożądane	Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	14
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Zezłośliwienie GCTB						
<i>Turcotte 1993</i>	Zezłośliwienie GCTB	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	3 (14,3)	21
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	0 (0,0)	13
<i>Malone 1995</i>		Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	14
Rozwój nowotworu złośliwego						
<i>Junming 2008</i>	Rozwój mięsaka	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3,0; 10,3)	b/d (30; 50)	0 (0,0)	18
<i>Caudell 2003</i>		SR wiąże się z uniemożliwieniem prawidłowego funkcjonowania lub całkowita resekcja guza	Mediana 8,8 (0,7; 34,0)	Mediana 46 (25; 65)	1 (6,7)	15
<i>Ruggieri 2010</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 9,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	1 (4,8)	21
<i>Chakravarti 1999</i>		SR wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub niepełnosprawnością z uwagi na umiejscowienie, nawrót lub rozmiar guza*	Mediana 9,3 (3,0; 19,0)	Mediana 52 (40; 70)	0 (0,0)	13
<i>Hart 1997</i>	Rozwój kostniakomięsaka	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza lub po nawrocie	Średnia 8,4 (2,0; 19,0)	Mediana 43 (2,4; 50,8)	1 (7,7)	13

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Boriani 2012</i>		RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 12,1 (1,6; 27,3)	Średnia b/d (32; 44)	1 (5,8)	17
<i>Malone 1995</i>	Rozwój nowotworu złośliwego	Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	0 (0,0)	14
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>Junming 2008</i>	Mielopatia	RTH zastosowana z powodu niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Średnia 5,7 (3,0; 10,3)	b/d (30; 50)	0 (0,0)	18

*charakterystyka dotyczy 95% chorych włączonych do badania

Źródło: opracowanie własne

11.2.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych z częstością nieprzekraczającą ok. 14%.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 85.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Ruggieri 2012*, *Feigenberg 2003*, *Malone 1995*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze						
<i>Ruggieri 2012</i>	Zakażenia przestrzeni głębokich	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 10,0 (3,0; 23,0)	Mediana 40 (36; 56)	0 (0,0)	20
<i>Feigenberg 2003</i>	Ropień prawdopodobnie niewywołany RTH	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (9,1)	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Malone 1995</i>	Objawowe zapalenie kości i stawów w stawie przylegającym do zmiany	Wysokie ryzyko nawrotu oraz znaczącego okaleczenia na skutek nawrotu lub chirurgicznego leczenia nawrotu	Średnia 15,4 (2,0; 35,0)	Mediana 35 (10,8; 55)	2 (14,3)	14
	Kifoza o łagodnym nasileniu				1 (7,1)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>Feigenberg 2003</i>	Rozejście się brzegów rany prawdopodobnie niewywołane RTH	RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (9,1)	11

Źródło: opracowanie własne

11.3. Radioterapia stosowana w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

11.3.1. Zgon

W analizowanych badaniach odnotowano pojedyncze przypadki zgonów o częstości występowania do 25%, przy czym wysokie odsetki tych zdarzeń mogą być spowodowane niewielką liczebnością grup.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Nair 1999*, *Turcotte 1993* i *Bhatia 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Nair 1999</i>	Zgon*	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	2 (25,0)	8
<i>Turcotte 1993</i>	Zgon	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 7,8 (0,5; 25,0)	Średnia 48 (30; 60)	3 (11,5)	26
<i>Bhatia 2011</i>	Zgon	Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	3 (5,2)	58

*nie odnotowano progresji choroby

Źródło: opracowanie własne

11.3.2. Działania niepożądane

W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zezłośliwienia GCTB lub rozwoju nowotworu złośliwego. Pozostałe działania niepożądane wystąpiły u nie więcej niż ok. 6% chorych. Do działań tych zaliczono m.in. przetokę kostną.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 87.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań Nair 1999, Bhatia 2011, Miszczyk 1999 i Miszczyk 2001

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Zezłośliwienie GCTB						
Nair 1999	Zezłośliwienie GCTB	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	0 (0,0)	20
Bhatia 2011		Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	0 (0,0)	58
Rozwój nowotworu złośliwego						
Nair 1999	Rozwój mięsaka	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	0 (0,0)	20
Kriz 2012		Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	0 (0,0)	35
Bhatia 2011		Brzeżna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	0 (0,0)	58
Kriz 2012	Rozwój nowotworu złośliwego	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	0 (0,0)	35
Inne działania niepożądane						
Kriz 2012	Ostre lub późne działania niepożądane powyżej 2. stopnia nasilenia	Guz nieoperacyjny; nawrót; RTH w przypadku niecałkowitego chirurgicznego usunięcia guza	Mediana 5,4 (0,5; 29,8)	Mediana 42 (35; 60)	0 (0,0)	35
Zaburzenia naczyniowe						
Nair 1999	Ostre lub późne działania niepożądane – obrzęk limfatyczny	SR wiąże się z wysokim ryzykiem okaleczenia ze względu na umiejscowienie lub rozmiar guza; nawrót guza lub RTH jako leczenie towarzyszące SR	Mediana 4,0 (0,3; 13,0)	Mediana 50 (40; 60)	1 (5,0)	20

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Miszczyk 1999	Przetoka kostna	Nieoperacyjny guz lub umiejscowiony w kościach trudnych do SR; RTH jako leczenie towarzyszące SR	Średnia 4,0 (0,3; 18,2)	Mediana b/d (39; 66)	2 (6,3)	32
Miszczyk 2001		SR jako leczenie radykalne lub leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	2 (5,4)	37

Źródło: opracowanie własne

11.3.3. Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono ostre (ang. *acute*) zdarzenia niepożądane, przewlekłe zdarzenia niepożądane oraz nieznaczne powikłania, które wystąpiły z częstością wynoszącą odpowiednio ok. 52%, 21% i 17%. Pozostałe zdarzenia odnotowano u maksymalnie ok. 8% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 88.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Bhatia 2011*, *Feigenberg 2003* i *Miszczyk 2001*

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
<i>Bhatia 2011</i>	Ostre (ang. <i>acute</i>) zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	0 (0,0)	58
<i>Bhatia 2011</i>	Zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	2 (3,4)	58
<i>Feigenberg 2003</i>	Powikłania o ciężkim nasileniu	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	3*	24
<i>Bhatia 2011</i>	Ostre zdarzenia niepożądane**	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	30 (51,7)	58
<i>Bhatia 2011</i>	Przewlekłe zdarzenia niepożądane***	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	12 (20,7)	58
<i>Feigenberg 2003</i>	Nieznaczne powikłania	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	4 (16,7)	24

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji (zakres) [lata]	RTH – dawka (zakres) [Gy]	n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>Bhatia 2011</i>	Rozwój gruczolakoraka szyjki macicy – prawdopodobne działanie niepożądane RTH	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	1 (1,7)	58
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>Bhatia 2011</i>	Zdarzenia niepożądane związane z owulacją w 3. stopniu nasilenia	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	1 (1,7)	58
<i>Bhatia 2011</i>	Nieregularne miesiączki w 3. stopniu nasilenia	Brzeźna resekcja guza; nawrót; guz nieoperacyjny	Mediana 8,0 (0,3; 28,2)	Mediana 50 (20,0; 64,8)	1 (1,7)	58
Zaburzenia neurologiczne						
<i>Feigenberg 2003</i>	Nieznaczne powikłania –zespół Lhermitte'a	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	1 (4,2)	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
<i>Miszczyk 2001</i>	Późna martwica skóry	SR jako leczenie radykalne lub leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	3 (8,1)	37
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
<i>Miszczyk 2001</i>	Niesprawność stawu	SR jako leczenie radykalne lub leczenie towarzyszące nieradykalnemu SR	Średnia 5,0 (b/d)	Średnia 51,5 (39; 64)	2 (5,4)	37
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Feigenberg 2003</i>	Nieznaczne powikłania – ból o ciężkim nasileniu	Leczeni i nieleczeni SR	Średnia 12,0 (2,4; 25,8)	Mediana 43 (35; 55)	2 (8,3)	24

*liczba zdarzeń

**głównie zmiany skórne w 1. lub 2. stopniu nasilenia

***głównie zmiany skórne

Źródło: opracowanie własne

11.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa radioterapii

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa radioterapii na podstawie 21 badań jednoramiennych (badania *Borioni 2012*, *Kriz 2012*, *Ruggieri 2012*, *Bhatia 2011*, *Ruka 2010*, *Ruggieri 2010*, *Junming 2008*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*,

Feigenberg 2003, Sharma 2002, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995, Bennett 1993, Turcotte 1993, Bertoni 1992, Sharma 1990) w podziale na trzy podgrupy:

- ⊕ radioterapia stosowana w monoterapii;
- ⊕ radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu;
- ⊕ radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania radioterapii oceniono według zaleceń GRADE [15]. Szczegółową ocenę zamieszczono w rozdziale 10.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

Radioterapia stosowana w monoterapii

Częstość występowania zgonów nie przekraczała 10% w większości analizowanych badań, jednak w niektórych wynosiła nawet do ok. 23% chorych. Nie raportowano przypadków zezłśliwienia GCTB lub rozwoju mięsaka bądź ich częstość była niska. W większości badań nie odnotowano również zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych (maksymalnie ok. 11%).

Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Zgony nie zostały odnotowane bądź wystąpiły w pojedynczych przypadkach. W większości badań, w których oceniano częstość występowania zezłśliwienia GCTB, nie odnotowano takich przypadków, jednak w jednym z analizowanych badań częstość ta wyniosła 14,3%. Nie zaobserwowano przypadków rozwoju mięsaka lub kostniakomiesąka bądź występowały one z częstością do ok. 8%. Nie odnotowano innych działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych (maksymalnie ok. 14% chorych).

Radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

W analizowanych badaniach odnotowano pojedyncze przypadki zgonów. Nie odnotowano przypadków zezłośliwienia GCTB lub rozwoju nowotworu złośliwego, a pozostałe działania niepożądane (w tym przetoka kostna) wystąpiły maksymalnie u ok 6% chorych. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy wymienić ostre zdarzenia niepożądane, przewlekłe zdarzenia niepożądane oraz nieznaczące⁵⁷ powikłania (odpowiednio ok. 52%, 21% i 17%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u nie więcej niż ok. 8% chorych.

⁵⁷ (ang. *minor*)

12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 3 dokumentów:

- ⊕ *PBRER/PSUR 2013* [66];
- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®* [67];
- ⊕ *FDA 2014* [69].

12.1. PBRER/PSUR dla produktu Xgeva®

[Redacted content]

[Redacted text block]

12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

12.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

U chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości znanym, ale występującym niezbyt często, ryzykiem jest uzłośliwienie guza olbrzymiokomórkowego kości lub progresja do choroby przerzutowej. Chorych należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy. Dostępne dane kliniczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka zezłośliwienia u chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem Xgeva®.

Suplementacja wapniem i witaminą D

U wszystkich chorych konieczna jest suplementacja wapniem i witaminą D, o ile u chorego nie występuje hiperkalcemia.

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Xgeva[®] konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem Xgeva[®]. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić przed podaniem pierwszej dawki produktu Xgeva[®], w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię. Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia chorych z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan chorego.

Chorych należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem Xgeva[®], konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapniem i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem). Większość przypadków występowała w czasie pierwszych tygodni leczenia, jednak mogą one wystąpić także w późniejszym okresie.

Zaburzenia czynności nerek

Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii i towarzyszącego jej zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc jest tym większe, im wyższy jest stopień nasilenia zaburzeń czynności nerek. Regularne kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie chorych jest szczególnie ważne.

Martwica kości szczęki

Martwica kości szczęki występowała często u chorych leczonych produktem Xgeva[®]. W badaniach klinicznych ONJ występowała częściej przy dłuższej ekspozycji na produkt. Większość przypadków obserwowano w okresie 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Znane czynniki ryzyka ONJ obejmują m.in. inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zęba, wszczepianie implantów stomatologicznych, zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej), nieodpowiednią higienę jamy ustnej lub inne występujące wcześniej choroby stomatologiczne, zakażenia, podeszły wiek, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapia, kortykosteroidy, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi), palenie tytoniu i wcześniejsze leczenie bisfosfonianami. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Xgeva[®] należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u każdego chorego z czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Xgeva[®] zalecane jest przeprowadzenie badania i zapobiegawczego leczenia stomatologicznego. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Xgeva[®] u chorych z aktywnymi zmianami w obrębie jamy ustnej i szczęki wymagającymi leczenia chirurgicznego lub u chorych, którzy nie wyzdrowieli całkowicie po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej.

Podczas leczenia produktem Xgeva[®] wszyscy chorzy powinni dbać o właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk. Chorzy powinni zapoznać się z informacjami dotyczącymi objawów ONJ zawartymi w ulotce informacyjnej.

Plan leczenia każdego chorego, u którego wystąpi ONJ powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu Xgeva[®] do czasu wyleczenia i jeśli to możliwe, ograniczyć czynniki ryzyka.

Atypowe złamania kości udowej

U chorych otrzymujących produkt Xgeva[®] zgłaszano atypowe złamania kości udowej. Mogą one wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u chorych z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u chorych stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występowały także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów,

są często obustronne. Dlatego też u chorych leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U chorych leczonych produktem Xgeva®, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego chorego. Podczas leczenia produktem Xgeva® wskazane jest, aby chorzy byli poinformowani o potrzebie zgłaszania wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U chorych, u których występują takie objawy, powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

Inne

Chorzy leczeni produktem Xgeva® nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (ze wskazaniami osteoporotycznymi) oraz nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

12.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva® badano w grupie:

- ⊕ 5931 chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva® w zapobieganiu powikłaniom kostnym w porównaniu z kwasem zoledronowym;
- ⊕ 523 chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości w jednoramiennych badaniach klinicznych badających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Xgeva®.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w trzech badaniach klinicznych III fazy i dwóch badaniach klinicznych II fazy. Klasyfikowano je według następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 89.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych denosumabem

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Rzadko
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Często
	Hipofosfatemia	Często

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Ekstrakcja zęba	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
	Martwica kości szczęki	Często
	Atypowe złamania kości udowej	Rzadko

Źródło: opracowanie własne

Hipokalcemia

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

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

Martwica kości szczęki

W dwóch badaniach klinicznych fazy II prowadzonych bez grupy kontrolnej z udziałem chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości, ONJ wystąpiła u 2,3% (12 z 523) chorych leczonych produktem Xgeva® (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 20,3 miesiący; zakres: 0 – 83,4). Skorygowana o pacjentolata częstość występowania ONJ wyniosła 0,2% w pierwszym roku leczenia i 1,7% w drugim roku leczenia. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 19,4 miesiący (zakres: 11 – 40). Biorąc pod uwagę czas trwania ekspozycji, dostępne dane dotyczące chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości są niewystarczające do dokonania oceny ryzyka ONJ w okresie dłuższym niż 2 lata.

Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, u chorych przyjmujących produkt Xgeva®.

Atypowe złamania kości udowej

W programie badań klinicznych, u chorych leczonych denosumabem rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej.

Ból mięśniowo-szkieletowy

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

Dzieci i młodzież

Produkt Xgeva[®] badano w otwartym badaniu z udziałem 18 pacjentów z dojrzałym układem kostnym, u których występował guz olbrzymiokomórkowy kości. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u chorych dorosłych.

12.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

FDA 2014

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA, wydanym przez producenta leku Xgeva[®], zamieszczono informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych u chorych na GCTB, występującymi co najmniej u 10% chorych, były ból stawów, ból głowy, nudności, ból pleców, zmęczenie oraz ból kończyn.

W badaniach klinicznych dla denosumabu najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi była martwica kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki (0,7% chorych). Profil bezpieczeństwa denosumabu był zbliżony u dorosłych i młodzieży.

Hipokalcemia o umiarkowanym nasileniu (skorygowane stężenie wapnia poniżej 8-7 mg/dl lub poniżej 2-1,75 mmol/l) występowała u 2,6% chorych stosujących denosumab. Hipofosfatemia o ciężkim nasileniu (stężenie fosforu poniżej 2-1 mg/dl lub poniżej 0,6-0,3 mmol/l) występowała u 9,5% chorych.

Martwica kości szczęki została potwierdzona u 4 chorych (1,3%) leczonych denosumabem w badaniach klinicznych.

12.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w szczególności podkreślono istnienie, związanego ze stosowaniem denosumabu, ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki i hipokalcemii. Dodatkowo wśród zagrożeń wymienia się hipofosfatemię, reakcje nadwrażliwości oraz atypowe złamania kości udowej. W przypadku chorych na GCTB wskazuje się na występowanie bólu stawów, głowy, pleców lub kończyn, nudności oraz zmęczenie. Do najcięższych zdarzeń raportowanych w badaniach klinicznych zaliczono wymienioną już wcześniej martwicę kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki. Profil bezpieczeństwa denosumabu u dorosłych i młodzieży jest porównywalny.

Na podstawie dokumentów odnalezionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa można stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xgeva[®] w leczeniu chorych na GCTB ocenia się jako korzystny. Denosumab stanowi ważną i unikalną opcję terapeutyczną w tej rzadkiej chorobie.

13. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab i radioterapię lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;
- ⊕ nie odnaleziono badań oceniających radioterapię zbliżonych do badań dla denosumabu pod względem metodyki, okresów obserwacji i punktów końcowych;
- ⊕ odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla denosumabu i radioterapii, ale z uwagi na całkowicie odmienną specyfikę leczenia dla denosumabu i radioterapii zdecydowano, że zestawienie wyników odnalezionych badań nie jest możliwe;
- ⊕ przedstawione w analizie dostępne wyniki badań dla radioterapii mają jedynie charakter poglądowy;

- ⊕ część wyników w badaniu *Thomas 2010* odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności;
- ⊕ w przypadku badań oceniających radioterapię oceniano jedynie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, które w ocenie analityków, wydawały się istotne klinicznie oraz punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa radioterapii (nie uwzględniano punktów końcowych odnoszących się do powikłań okołoperacyjnych oraz punktów przedstawiających wyniki w podgrupach w zależności od rozmiaru guza, płci, wieku oraz innych czynników prognostycznych);
- ⊕ z uwagi na trudności w jednoznacznym określeniu populacji chorych uczestniczących w badaniach oceniających radioterapię (operacyjny czy nieoperacyjny GCTB), zdecydowano o przedstawieniu wyników w zależności od rodzaju podawanej chorym radioterapii (RTH w monoterapii oraz RTH jako leczenie towarzyszące zabiegom chirurgicznym);
- ⊕ w większości odnalezionych badań dla radioterapii nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;
- ⊕ w badaniu *Leggon 2004* oraz *Sharma 1990* u niewielkiego odsetka chorych zastosowano radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią;
- ⊕ część wyników pochodzących z badania *Xu 2013* odnosi się do chorych, którzy nie stosowali radioterapii (40,2%);
- ⊕ w badaniu *Bhatia 2011* brali udział chorzy na złośliwy guz olbrzymiokomórkowy (6,9%), który nie stanowi populacji docelowej w niniejszej analizie;
- ⊕ część wyników pochodzących z badania *Turcotte 2003* odnosi się do chorych, którzy nie stosowali radioterapii (19,2%);
- ⊕ mediany lub średnie okresów obserwacji oraz zastosowanych dawek radioterapii podawano, o ile było to możliwe, dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, ze względu na fakt, że nie w każdym z badań możliwe było uwzględnienie dokładnych danych dla analizowanych podgrup – w związku z tym przyjęto spójne podejście opisane powyżej dla wszystkich analizowanych badań oceniających radioterapię;
- ⊕ w przypadku niektórych badań oceniających radioterapię, analitycy oceniali niewielkie podgrupy chorych, w związku z czym wyniki dla tych podgrup nie zawsze mogą być miarodajne.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu oraz radioterapii. Ze względu na fakt, że niemożliwe było zestawienie odnalezionych badań jednoramiennych (m.in. całkowicie odmienne okresy obserwacji, metodyka), wyniki dla analizowanych opcji terapeutycznych zaprezentowano niezależnie. Ponadto, należy podkreślić, że wyniki przedstawione dla radioterapii mają wyłącznie charakter poglądowy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie denosumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

OCENA SKUTECZNOŚCI DENOSUMABU

Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

U chorych leczonych denosumabem progresję raportowano bardzo rzadko, a niemal u wszystkich chorych uzyskano odpowiedź całkowitą, częściową lub stabilizację choroby. Korzyść kliniczną ogółem (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększenie sprawności ruchowej, usprawnienie funkcjonowania) odnotowano u ok. 40% chorych. Istotnym jest, że u większości chorych odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu (u części już po 1 tygodniu leczenia), a efekt ten był istotny klinicznie. Mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu wyniosła 30 dni, natomiast mediana czasu do istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu wyniosła aż 23 miesiące. Dzięki leczeniu denosumabem prawie 40% chorych zmieniło dotychczas stosowany silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Spośród planowanych początkowo okaleczających zabiegów chirurgicznych, po leczeniu denosumabem, ostatecznie przeprowadzono jedynie 26% zabiegów. Z 44 planowanych poważnych zabiegów chirurgicznych wykonano zaledwie 3, a w przypadku pozostałych 56 mniej inwazyjnych planowanych zabiegów, przeprowadzono jedynie 23. U ponad połowy chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu wykonano zabieg mniej okaleczający niż początkowo planowano (61,5%), natomiast u ok. 35% przeprowadzono zabieg zgodny

z planowanym. Mediana czasu do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wyniosła 723 dni. Prawie wszyscy chorzy uzyskali odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub stabilizację choroby, a mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosiła 28 tygodni. Korzyść kliniczną odnotowano u ponad połowy analizowanych chorych. Należy podkreślić, że u większości chorych zaobserwowano istotnie kliniczne zmniejszenie nasilenia bólu (odczuwalne u części chorych już po 1 tygodniu leczenia). Mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu wyniosła 15 dni. U ponad 40% chorych stosowanie denosumabu umożliwiło zmianę silnego opioidu na słaby lek przeciwbólowy lub całkowite zaprzestanie stosowania leczenia przeciwbólowego.

Nieoperacyjny i operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Progresję choroby odnotowano u nieznacznego odsetka chorych. Liczba chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, zależała od przyjętych kryteriów. Obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową), odpowiedź definiowaną według kryteriów Choi oraz odpowiedź w ocenie radiologicznej odnotowano u około 67-76% chorych. Odpowiedź definiowana m.in. jako eliminacja co najmniej 90% komórek olbrzymich wystąpiła u prawie 86% chorych. Niemal wszyscy chorzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryteriami EORTC, z kolei wszyscy chorzy odpowiedzieli na leczenie w ocenie histologicznej. U bardzo wysokiego odsetka chorych odnotowano kontrolę nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,1 miesiąca. Korzyść kliniczną zaobserwowano u większości analizowanych chorych (84%). U niemal 30% chorych wystąpiła natomiast regeneracja kości. Dodatkowo zaobserwowano ponad 71% spadek stężenia N-telopeptydu w moczu oraz niemal 80% spadek stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy.

Skuteczność denosumabu we wszystkich analizowanych podgrupach należy ocenić jako bardzo wysoką, a uzyskane wyniki, w opinii analityków, wskazują na dużą siłę analizowanej interwencji.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA DENOSUMABU

Działania niepożądane (w tym bóle stawów oraz martwica kości szczęki) odnotowano u nieznacznego odsetka chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u 9-14% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia ogółem występowały z częstością do 18%. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84-90%

(najczęściej raportowano ból stawów, ból głowy, nudności i zmęczenie). Wśród zdarzeń o szczególnym zainteresowaniu, u niewielkiego odsetka chorych odnotowano hipokalcemię (jako inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane), natomiast potwierdzoną martwicę kości szczęki u 1,1%. W badaniach odnotowano jedynie 2 zgony, a żaden z nich nie wiązał się z leczeniem z zastosowaniem denosumabu. Nie zaobserwowano obecności przeciwciał wiążących denosumab.

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA RADIOTERAPII

Ocena radioterapii została wykonana na podstawie badań o niskiej jakości, z odmiennymi okresami obserwacji, niewielką liczebnością grup i podgrup oraz o zróżnicowanych punktach końcowych. Dodatkowo, badania przeprowadzono na przestrzeni kilkudziesięciu lat. Wyniki odnoszące się do skuteczności radioterapii wydają się zadowalające, jednak wnioskowanie na podstawie zebranych dowodów wiąże się ze znacznymi ograniczeniami. W tym miejscu, ponownie należy podkreślić, że zebrane w analizie dowody odnoszące się do radioterapii mają jedynie charakter poglądowy, a samo leczenie nie jest wskazywane jako terapia z wyboru i nie zawsze jest zalecane. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, zgodnie z ekspertem, którego opinię zamieszczono w Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT [1], jedyną skuteczną terapią w zaawansowanych GCTB jest denosumab.

W odniesieniu do bezpieczeństwa radioterapii należy podkreślić ryzyko rozwoju mięsaka lub zezłośliwienia GCTB bezpośrednio związane ze stosowaniem tej opcji terapeutycznej. Pomimo że w analizowanych badaniach wymienione działania niepożądane występowały stosunkowo rzadko, należy podkreślić, że ich rozwój może bezpośrednio przyczynić się do zgonu (są to nowotwory złośliwe), w przeciwieństwie do GCTB, który jest nowotworem łagodnym i rzadko prowadzi do zgonu chorego.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa denosumabu

W dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa denosumabu podkreślono istnienie ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki i hipokalcemii związanego ze stosowaniem denosumabu. Ponadto wskazano także na hipofosfatemię, reakcje nadwrażliwości oraz atypowe złamania kości udowej. W przypadku chorych na GCTB odnotowano przypadki bólu stawów, głowy, pleców lub kończyn, nudności oraz zmęczenia.

Najcięższe zdarzenia raportowane w badaniach klinicznych to, wskazana uprzednio, martwica kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki. Profil bezpieczeństwa denosumabu u dorosłych i młodzieży jest porównywalny, a stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xgeva® w leczeniu chorych na GCTB oceniany jest jako korzystny.

Wnioski

Denosumab jest leczeniem wysoce skutecznym, zarówno u chorych, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości, jak i u chorych, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Niemal wszyscy chorzy z nieoperacyjnym guzem odpowiedzieli na leczenie, a większość chorych z guzem operacyjnym uniknęła konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Profil bezpieczeństwa denosumabu należy uznać za akceptowalny. W odniesieniu do radioterapii niemożliwe jest wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, mimo że ta opcja terapeutyczna wydaje się stosunkowo skuteczna. Należy przy tym podkreślić, że w czasie stosowania radioterapii istnieje ryzyko rozwoju mięsaka bądź zezłośliwienia guza, co następnie może doprowadzić do zgonu chorego. Dla porównania, do najcięższych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem denosumabu zalicza się martwicę kości szczęki. Należy jednak podkreślić, że u chorych, u których to zdarzenie wystąpiło, występowały istotne czynniki zwiększające ryzyko jego wystąpienia (np. ekstrakcja zęba). Odpowiednia profilaktyka może zapobiec wystąpieniu tego działania.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie denosumabu w praktyce klinicznej i lek ten należy uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii guza olbrzymiokomórkowego kości. Zgodnie z opinią eksperta w Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT [1], denosumab jest jednym z najskuteczniejszych leków w onkologii, dając w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnienie zmian nowotworowych. Należy zaznaczyć, że denosumab u zdecydowanej większości chorych pozwala zachować wysoką lub pełną sprawność, umożliwiającą powrót do praktycznie pełnej aktywności zawodowej i społecznej. Stosowanie denosumabu może zapobiec okaleczeniu na całe życie, tym samym pozbawiając możliwości powrotu do aktywności zawodowej.

15. Dyskusja

Wyniki badań oraz innych odnalezionych dowodów naukowych oceniających denosumab, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, wskazują na bardzo wysoką skuteczność denosumabu w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Profil bezpieczeństwa denosumabu należy uznać za akceptowalny. Dodatkowo należy wspomnieć, że badanie *Chawla 2013* nie zostało do tej pory zakończone, w związku z czym wyniki pochodzące z tego badania są wstępne. Należy jednak podkreślić, że wysoka skuteczność potwierdzona we wcześniejszym badaniu (*Thomas 2010*), pozwala wnioskować, że ostateczne wyniki pochodzące z badania *Chawla 2013* będą równie zadowalające, co wyniki wstępne.

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniano danych z abstraktów i prezentacji konferencyjnych. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności, mają wagę krytyczną lub wysoką, ponieważ wpływają na

istotne klinicznie wyniki oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności denosumabu w populacji docelowej. Wagę wszystkich punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast jako krytyczną. Na podstawie oceny według zaleceń GRADE stwierdzono, iż ze względu na metodykę jakość danych pochodzących z badań jest niska.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki (odnoszące się do denosumabu) oparte zostały na eksperymentalnych badaniach jednoramiennych. Liczebność grup w badaniach była dość wysoka, jak na tak rzadko występującą jednostkę chorobą, a zróżnicowanie populacji w pełni reprezentatywne (chorzy operacyjni i nieoperacyjni, chorzy, u których wystąpił nawrót choroby, chorzy stosujący denosumab jako I linię leczenia). Wiarygodność obniża brak możliwości porównania bezpośredniego, pośredniego bądź nawet zestawienia badań jednoramiennych dla porównania DEN vs RTH. Dodatkowym niesprzyjającym czynnikiem jest przedstawienie wyników dla radioterapii, pochodzących z retrospektywnych badań jednoramiennych, jedynie w charakterze poglądowym. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

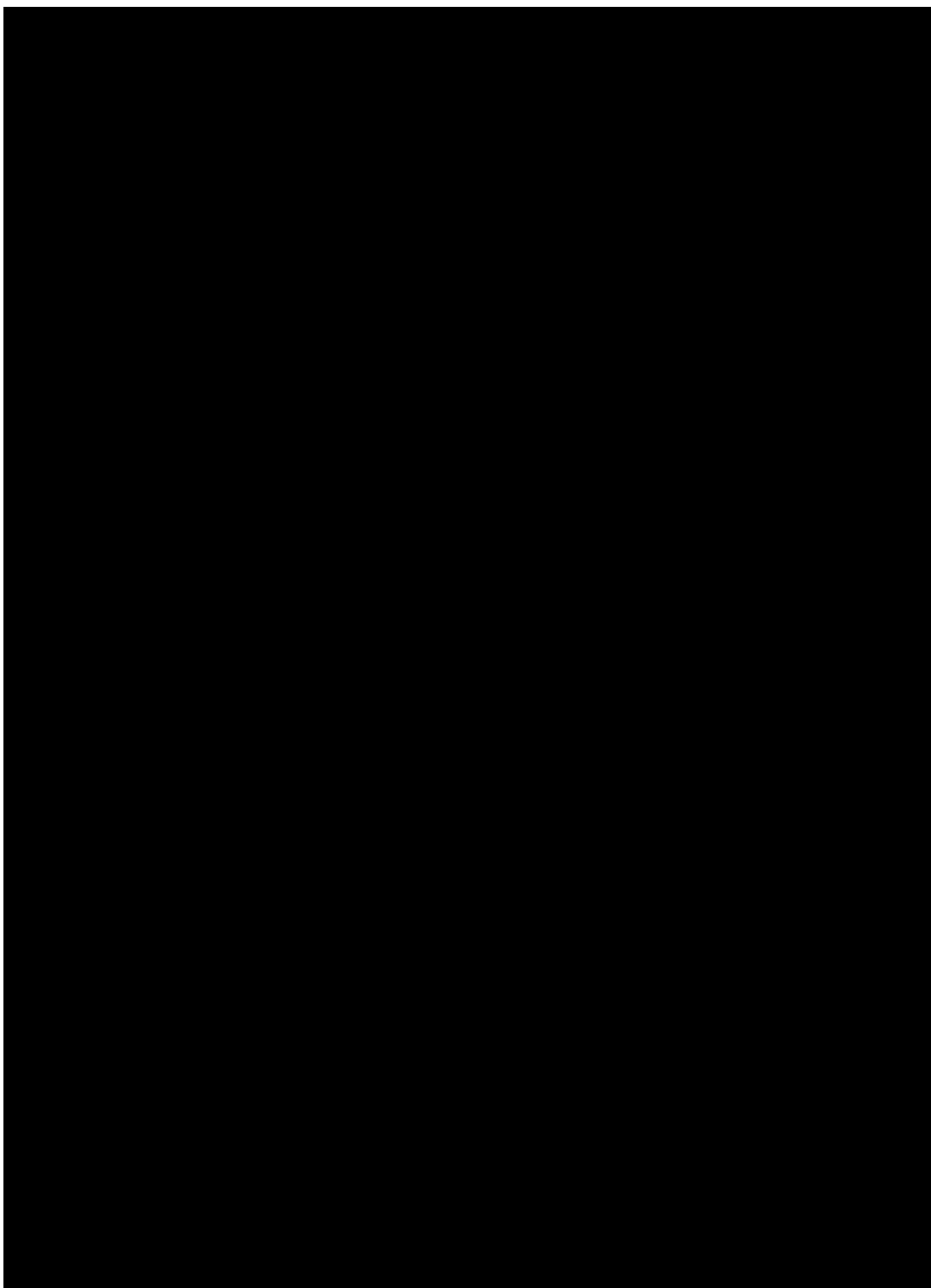
Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono wszystkie dostępne w analizowanej populacji badania dla denosumabu (eksperymentalne) oraz dokumenty umożliwiające dokonanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Przeprowadzenie badania dla denosumabu z grupą kontrolną wydaje się nieuzasadnione, ze względu na brak alternatywnej terapii, która stosowana jest w podobny sposób i dla której wyniki analizuje się w zbliżonym okresie obserwacji. Zgodnie z ekspertem opiniującym w Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT [1], jedyną skuteczną terapią w zaawansowanych GCTB jest denosumab. Badana w analizie populacja, jak wcześniej wspomniano, może zostać uznana za w pełni reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

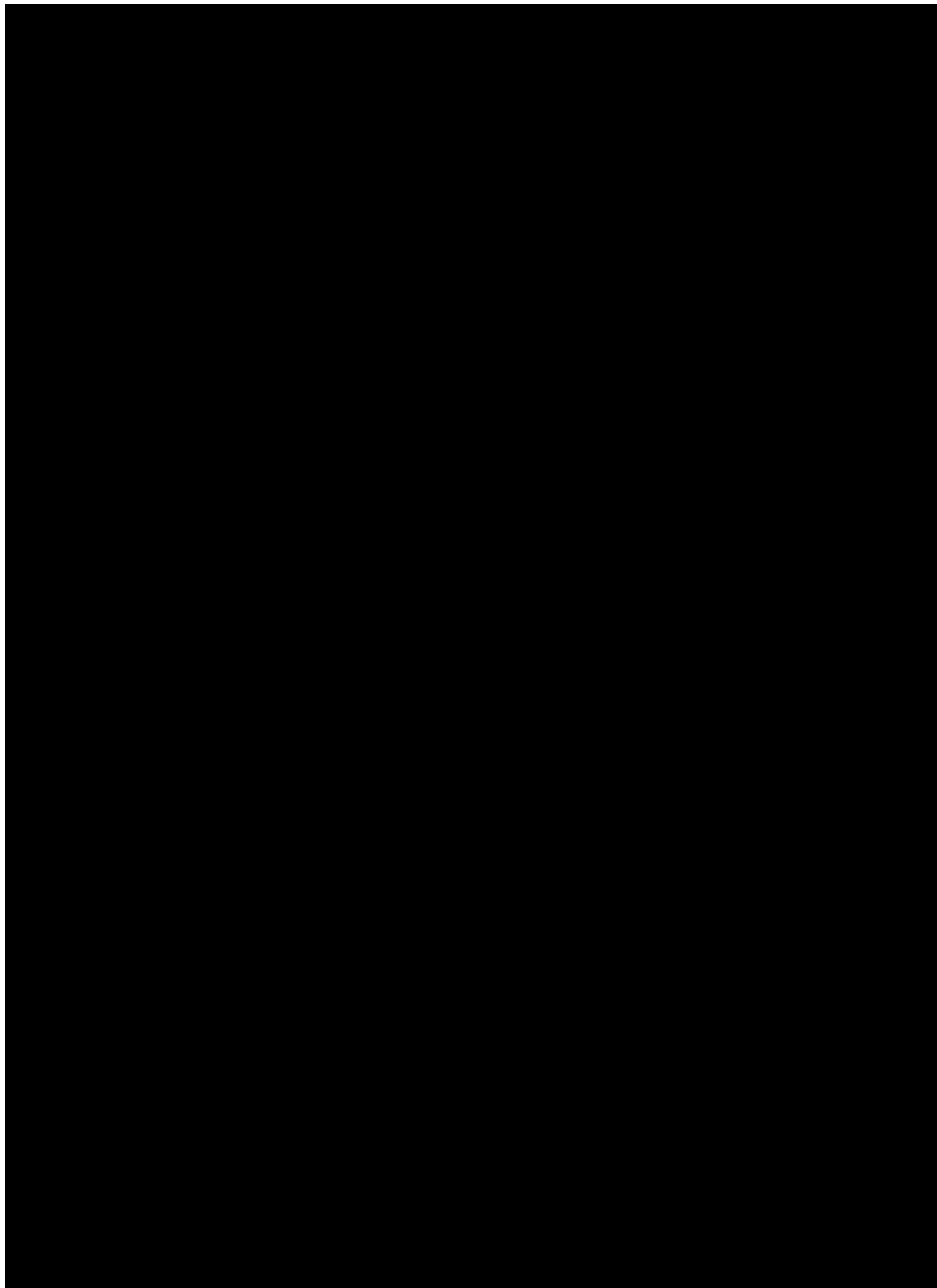
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono jedno opracowanie wtórne, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w analizowanej populacji. Opracowanie to dotyczyło badań, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, a wnioski płynące z badań i opracowania wtórnego należy uznać za spójne.

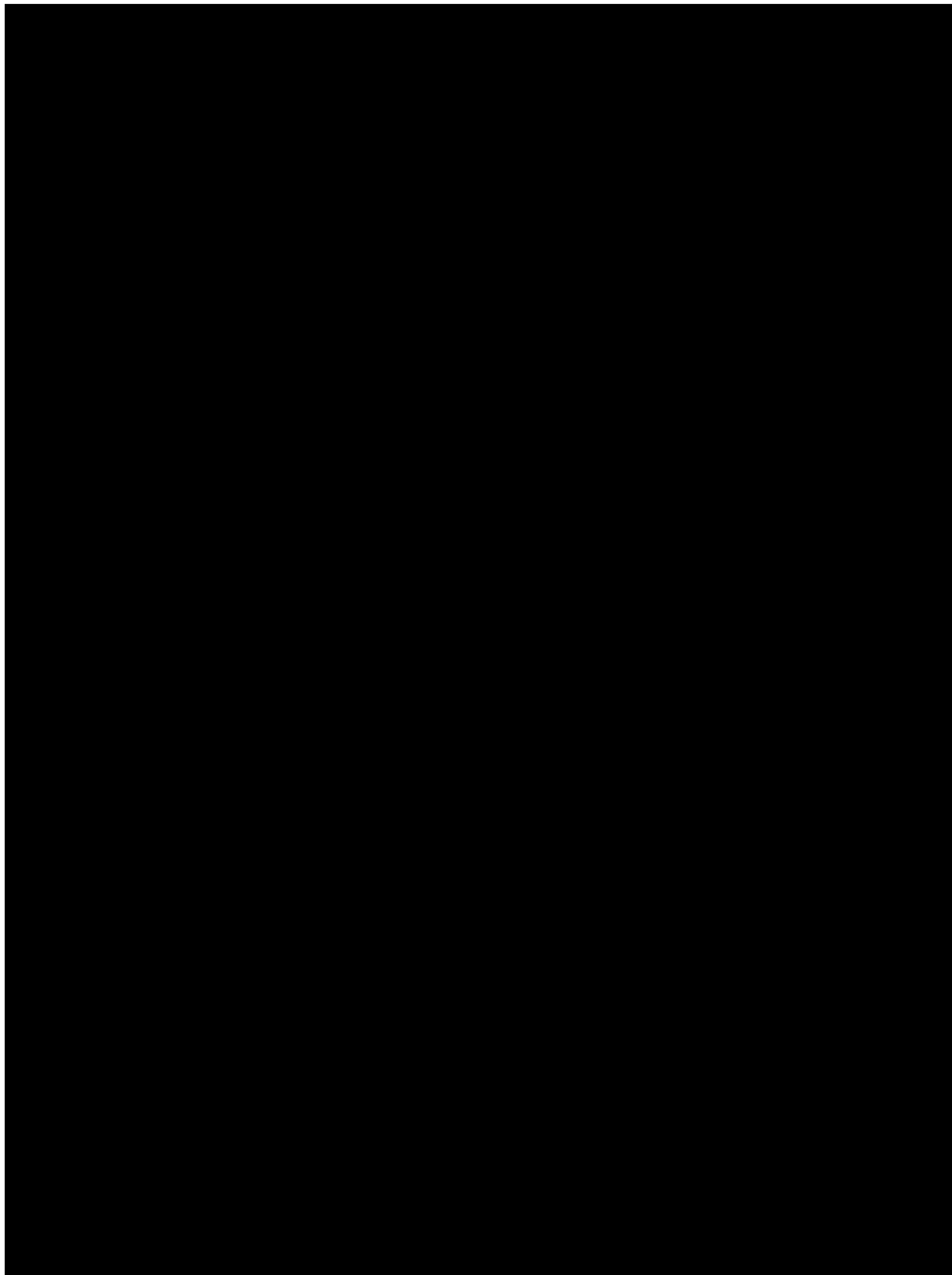
Niniejszej analizie nie należy traktować jako standardowej analizy klinicznej. Nie zawiera ona typowego porównania dwóch opcji terapeutycznych, jednak należy zasadniczo podkreślić, że denosumab stanowi bardzo istotną opcję terapeutyczną w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości. Wskazywana w analizie radioterapia, której wyniki są widoczne po dłuższym czasie, a profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny niż profil bezpieczeństwa denosumabu (ze względu na zezłóśliwienie GCTB lub rozwój mięsaka, których skutek może być nieodwracalny, w porównaniu do zdarzeń lub działań niepożądanych wywoływanych przez denosumab) jest opcją o całkiem odmiennej specyfice. Wyniki badań przeprowadzonych dla radioterapii nie mogą zostać odpowiednio zestawione z wynikami badań dla denosumabu. Mimo to, badania oceniające denosumab, wskazują jednoznacznie na jego wysoką skuteczność, [REDACTED]

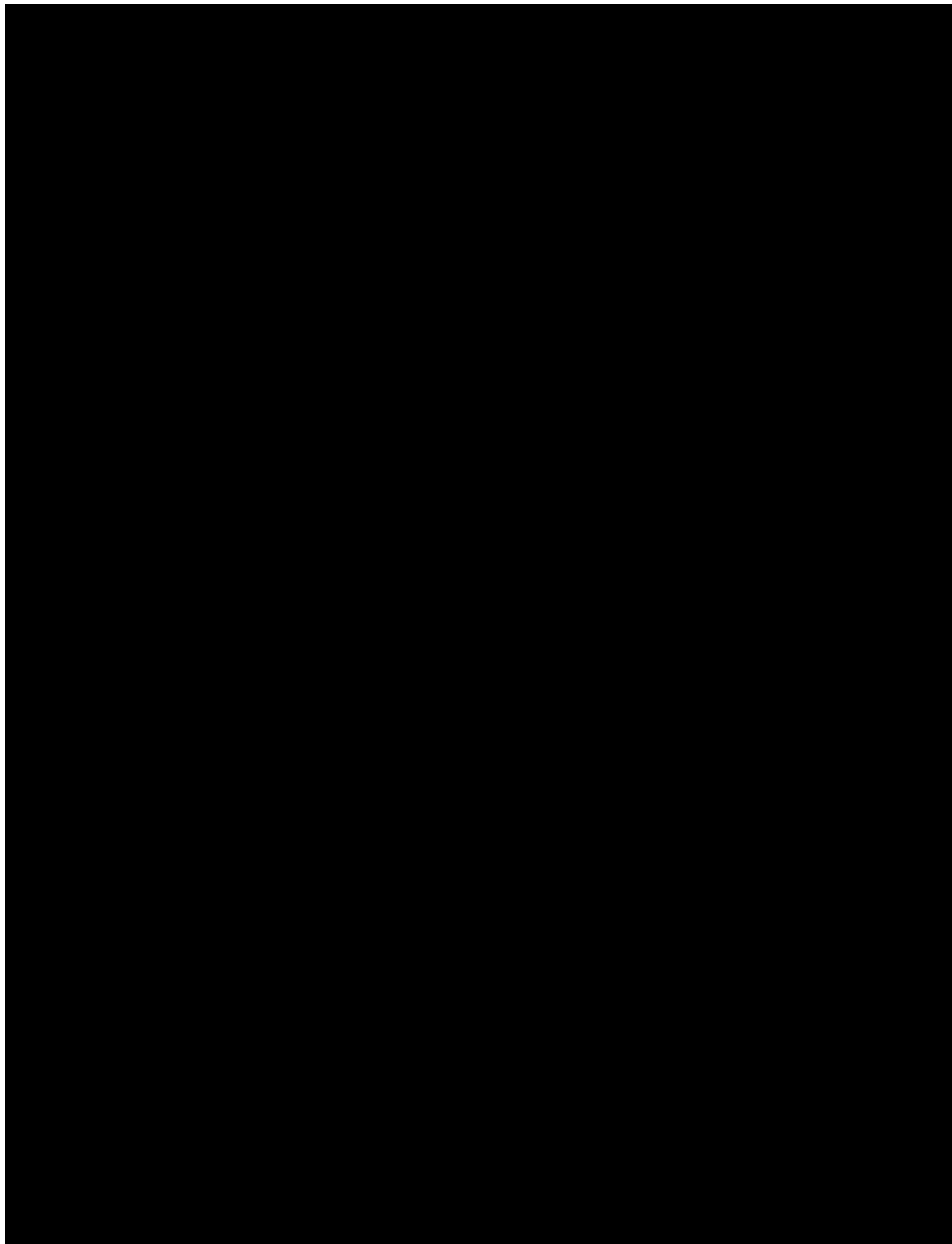
[REDACTED] Dowodzą tego także wnioski ekspertów opiniujących w ramach Raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTMiT [1]. Podkreśla się przy tym, że denosumab w zdecydowanej większości przypadków pozwala chorym zachować wysoką lub pełną sprawność, umożliwiającą powrót do praktycznie pełnej aktywności zawodowej i społecznej, co z kolei przykłada się na zmniejszenie absencji chorobowej w pracy. Fakt ten tym bardziej należy podkreślić, że GCTB dotyczy w szczególności osób młodych bądź w średnim wieku, tj. w wieku 20-40 lat. Stosowanie denosumabu w tej populacji może zapobiec okaleczeniu tych chorych na całe życie, tym samym pozbawiając ich możliwości powrotu do aktywności zawodowej.

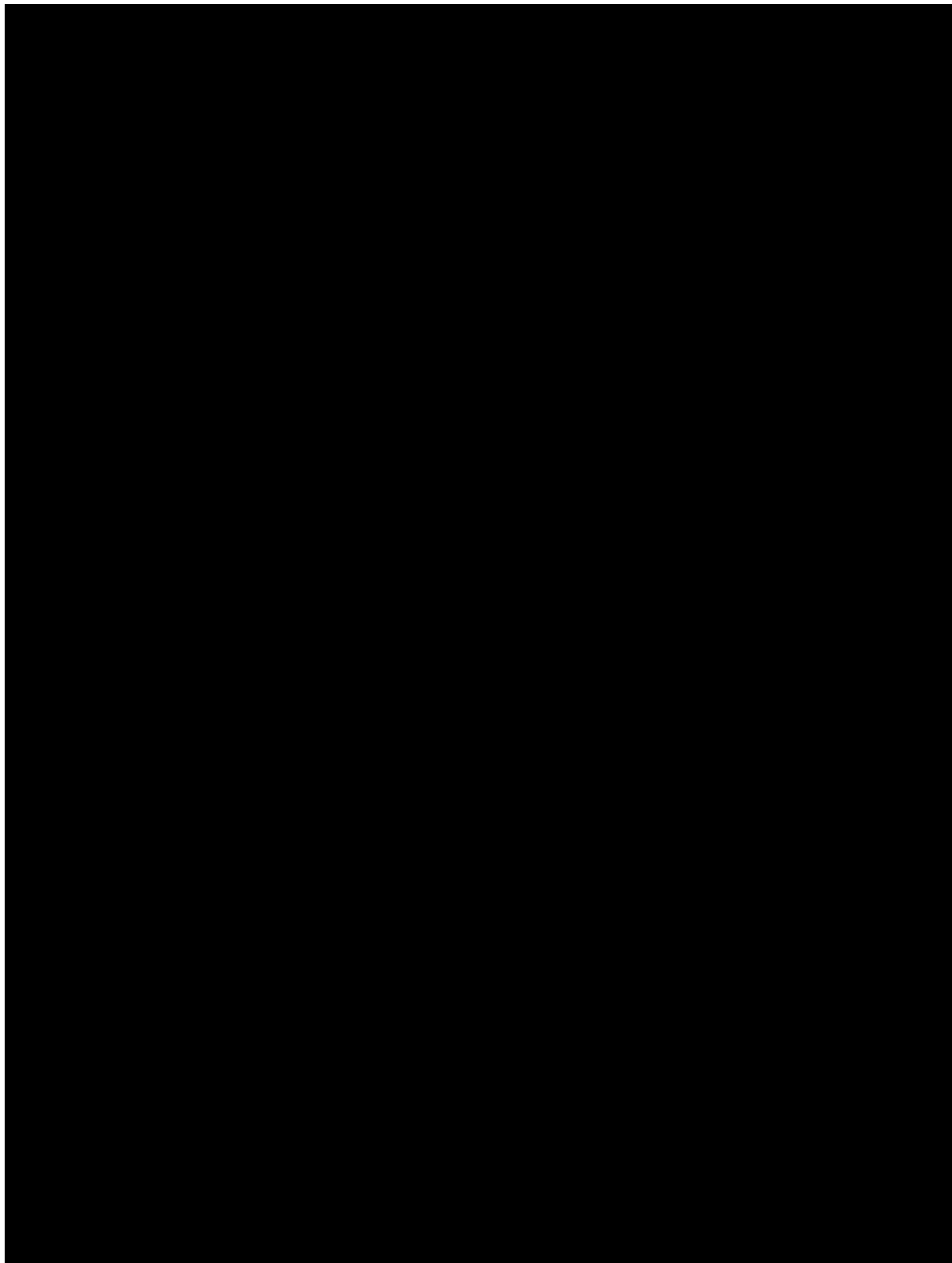
16. Załączniki











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

Tabela 90

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-label, Multi-center, Phase 2 Study of Denosumab in Subjects With Giant Cell Tumor of Bone	NCT00680992	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Amgen	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności denosumabu u chorych na GCTB	Czerwiec 2008	Grudzień 2017

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2015 r.

16.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 91.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Podrozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną 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 	Tak, Podrozdziały 7.4 i 7.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Podrozdział 7.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 10 i 11

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Podrozdział 7.9
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Załącznik 16.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Podrozdziały 7.4 i 7.5 oraz Załącznik 16.9
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Podrozdział 7.9.1 oraz Załączniki 16.7 i 16.8
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, 7.9.2
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Załączniki 16.7 i 16.8
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 8-11
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA	Tak, Rozdział 12

Źródło: opracowanie własne

16.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 92.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw], dla #8 dodatkowo pt
#1	(tumour* OR tumor*)	1 374 389	29 166	1 528 487
#2	(cell AND giant)	42 382	233	25 034
#3	#1 AND #2	10 401	51	9 154
#4	(osteoclastoma* OR GCTB)	422	1	486
#5	#3 OR #4	10 583	51	9 373
#6	(bone OR bones)	1 033 536	29 580	673 046
#7	#5 AND #6	4 447	27	3 550
#8	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	361 409	n/d	400 704
#9	#7 AND #8	89	n/d	84

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (11), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 16

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r.

Tabela 93.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II i III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #8 dodatkowo pt
#1	(tumour* OR tumor*)	1 374 389	29 166	1 528 487
#2	(cell AND giant)	42 382	233	25 034
#3	#1 AND #2	10 401	51	9 154
#4	(osteoclastoma* OR GCTB)	422	1	486
#5	#3 OR #4	10 583	51	9 373
#6	(bone OR bones)	1 033 536	29 580	673 046

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #8 dodatkowo pt
#7	#5 AND #6	4 447	27	3 550
#8	(study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)	10 809 760	n/d	10 425 216
#9	#7 AND #8	2 018	n/d	1 609

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (11), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 16

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r.

16.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 94.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	denosumab OR Xgeva	54
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	denosumab OR Xgeva	558
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	denosumab OR Xgeva	46
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	denosumab OR Xgeva	95
URPLWMPB*	Xgeva	3

Baza	Strategia	Wynik
(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	denosumab	5

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

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 20.01.2015 r.

16.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

<i>Kaiser 2014 [40]</i>
METODYKA
<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (okres wyszukiwania): Medline (od stycznia 1950 do stycznia 2014);</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 6 (w tym 1 jednoramienne badanie dla DEN, pozostałe badania oceniały zastosowanie bisfosfonianów⁵⁸);</p> <p>Sponsor: b/d.</p>
CEL PRZEGLĄDU
<p>Ocena stopnia rekomendacji (słabo, umiarkowanie lub silnie) w obecnych doniesieniach literaturowych celowanej terapii układowej jako standardu leczenia chorych na GCTB.</p>
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dostępne publikacje w języku angielskim; ⊕ przedstawienie wyników w populacji chorych na operacyjny lub nieoperacyjny GCTB, przy czym co najmniej jedna z podgrup otrzymywała leczenie układowe z zastosowaniem inhibitora RANKL lub bisfosfonianów; ⊕ uczestnictwo w badaniu minimum 10 chorych z potwierdzonym histopatologicznie GCTB; ⊕ określenie okresu obserwacji chorych w badaniu; ⊕ w przypadku badań prowadzonych w jednym ośrodku opisujących wyniki dla tej samej grupy chorych na GCTB otrzymujących leczenie układowe, do przeglądu włączano jedynie badanie najnowsze i najliczniejsze. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak danych dla chorych lub wyników dotyczących układowego leczenia GCTB.

⁵⁸ w ramach opisu charakterystyki i wniosków autorów przeglądu systematycznego opisano jedynie badanie dla denosumabu

Kaiser 2014 [40]			
INTERWENCJA	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH	OKRES OBSERWACJI
<p>DEN (120 mg) podawany podskórnie co 4 tyg. (kohorta 1., 2 i 3). Chorzy otrzymali dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Chorzy, u których przeprowadzono SR otrzymali następnie 6 dawek DEN.</p> <p>Mediana liczby dawek DEN wynosiła 13,0 (7,0; 20,0).</p> <p>Leczenie towarzyszące: zalecano codzienną suplementację wapniem (500 mg) oraz witaminą D (400 j.m.).</p>	<p>Chorzy zakwalifikowani do udziału w badaniu zostali podzieleni na 3 kohorty :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kohorta 1. – chorzy z nieoperacyjnym GCTB; ⊕ kohorta 2. – chorzy, u których planowano przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego wiążącego się z okaleczeniem; ⊕ kohorta 3. – chorzy uczestniczący w poprzednim badaniu klinicznym dla DEN w populacji chorych na GCTB (chorzy zarówno z nieoperacyjnym guzem, jak i guzem, którego leczenie chirurgiczne wiąże się z okaleczeniem) 	<p>Kohorta 1.: N=169</p> <p>Kohorta 2.: N=101</p> <p>Kohorta 3.: N=11</p>	<p>Średnia (zakres) [mies.]</p> <p>Ogółem: 10,4 (5,3; 16;7);</p> <p>Kohorta 1.: 13 (b/d);</p> <p>Kohorta 2.: 9,2 (4,2; 12,9)</p>
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • ocena profilu bezpieczeństwa. 			

16.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla denosumabu

Badanie <i>Chawla 2013</i> wraz z publikacją <i>Martin-Broto 2014</i> [41, 42]
METODYKA
<p>Badanie prospektywne⁵⁹, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między wrześniem 2008 a marcem 2011 roku. Chorzy zakwalifikowani do udziału w badaniu zostali podzieleni na 3 kohorty. Do kohorty 1. włączono chorych z nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym (tj. z guzem w obrębie rdzenia kręgowego, kości krzyżowej lub z GCTB dającym przerzuty, m.in. do płuc). Kohorta 2. składała się z chorych, u których planowano przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego wiążącego się z okaleczeniem (np. resekcja stawu, amputacja kończyny, hemipelwektomia). Do kohorty 3. przydzielono natomiast chorych uczestniczących w poprzednim badaniu klinicznym dla DEN w populacji chorych na GCTB⁶⁰;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 41 (14,5%) z 282 włączonych chorych; Z kohorty 1. utracono 21 (12,4%) ze 170 chorych, w tym 7 (4,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,2%) z powodu przeprowadzenia całkowitej resekcji guza⁶¹, 1 (0,6%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,6%) z powodu progresji choroby, 2 (1,2%) chorych z powodu konieczności zastosowania alternatywnej metody leczenia, 1 (0,6%) z powodu zajęcia w ciężę, 2 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,4%) z powodu decyzji administracyjnych oraz 1 (0,6%) chorego utracono z innych powodów. Z kohorty 2. utracono 20 (19,8%) ze 101 chorych, w tym 1 (1,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 10 (9,9%) z powodu przeprowadzenia całkowitej resekcji guza, 2 (2,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,0%) z powodu progresji choroby, 1 (1,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 4 (4,0%) z powodu decyzji administracyjnych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p>Sponsor: Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 29 (Ameryka Północna, Europa, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: Badanie <i>Chawla 2013</i>: mediana (roz. ćwiart.) czasu uczestnictwa w badaniu dla łącznej populacji chorych wynosiła 10,4 mies. (5,3; 16,7); dla kohorty 1. mediana (roz. ćwiart.) okresu obserwacji wynosiła 13,0 mies. (5,8; 21,0), dla kohorty 2. mediana (roz. ćwiart.) okresu obserwacji wynosiła 9,2 mies. (4,2; 12,9) badanie nie zostało zakończone w chwili publikacji wyników; Publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>: do momentu opublikowania danych maksymalny czas leczenia chorych w badaniu wynosił 30 miesięcy; badanie nie zostało zakończone w chwili publikacji wyników;</p>

⁵⁹ jedynie analiza wyników badań obrazowych została przeprowadzona na podstawie retrospektywnego, niezależnego przeglądu danych w oparciu o określone uprzednio kryteria

⁶⁰ do badania *Thomas 2010* włączono dorosłych chorych, u których potwierdzono, na podstawie wyniku badania histopatologicznego, obecność guza olbrzymiokomórkowego (nawrotowego lub uważanego za nieoperacyjny (83,8% chorych) lub operacyjny (16,2% chorych))

⁶¹ z powodu braku obecności guza resztkowego zgodnie z protokołem u chorych przerwano podawanie DEN

Badanie Chawla 2013 wraz z publikacją Martin-Broto 2014 [41, 42]				
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;				
Podejście do testowania hipotezy: n/d.				
POPULACJA				
Kryteria włączenia:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym oraz z obecnością co najmniej jednej dojrzałej kości długiej (tj. kości zamkniętej chrząstką nasadową); ⊕ ≥ 12 r.ż.; ⊕ masa ciała ≥ 45 kg; ⊕ guz olbrzymiokomórkowy kości potwierdzony badaniem histologicznym; ⊕ mierzalna w ocenie radiologicznej aktywna choroba rok przed kwalifikacją do badania; ⊕ stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynoszący $\geq 50\%$. 				
Kryteria wykluczenia:				
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ stosowanie w chwili kwalifikacji do badania alternatywnych metod leczenia GCTB (tj. radioterapia, chemioterapia, embolizacja, bisfosfoniary); ⊕ rozpoznanie lub podejrzenie obecności mięsaka, bogato unaczynionego guza innego niż olbrzymiokomórkowy, brunatnego guza kości, choroby Pageta; ⊕ rozpoznanie innego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 5 lat; ⊕ obecność w chwili kwalifikacji do badania lub w wywiadzie: martwicy kości szczęki lub zapalenia szpiku kostnego szczęki, aktywnej choroby w obrębie jamy ustnej wymagającej przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, niezagojone obszary po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego w obrębie jamy ustnej; ⊕ ciąża. 				
Chawla 2013				
Dane demograficzne		Grupa badana (DEN)		
		Kohorta 1.	Kohorta 2.	Kohorta 3.
Liczba chorych		170	101	11
Mężczyźni, n (%)		68 (40,0)	44 (43,6)	6 (54,5)
Wiek	Mediana (roz. ćwiar.) [lata]	33 (26; 45)	34 (25; 43)	30 (24; 44)
	od ≥ 12 do < 18 r.ż., n (%)	8 (4,7)	2 (2,0)	0 (0,0)
Typ guza olbrzymiokomórkowego, n (%)	Pierwotny, operacyjny	0 (0,0)	63 (62,4)	0 (0,0)
	Nawrotowy, operacyjny	0 (0,0)	38 (37,6)	0 (0,0)
	Pierwotny, nieoperacyjny	48 (28,2)	0 (0,0)	2 (18,2)
	Nawrotowy, nieoperacyjny	122 (71,8)	0 (0,0)	9 (81,8)
Umiejscowienie leczonej zmiany, n (%)	Kość udowa, piszczelowa, strzałkowa, rzepka lub kolano, staw skokowy	14 (8,2)	60 (59,4)	1 (9,1)
	Płuco	43 (25,3)	2 (2,0)	4 (36,4)
	Kość krzyżowa	42 (24,7)	4 (4,0)	2 (18,2)
	Kość miednicy	23 (13,5)	13 (12,9)	0 (0,0)
	Kość ramienna, promieniowa, kość łokciowa, śródreżcze lub paliczki	14 (8,2)	18 (17,8)	1 (9,1)
	Kręgi (szyjny, piersiowy lub lędźwiowy)	21 (12,4)	3 (3,0)	3 (27,3)
	Czaszka	8 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Miednica (wyłącznie tkanka	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie Chawla 2013 wraz z publikacją Martin-Broto 2014 [41, 42]				
	miękką)			
	Inne ⁶²	3 (1,8)	1 (1,0)	0 (0,0)
Rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, n (%)	Zabieg chirurgiczny	130 (76,5)	44 (43,6)	0 (0,0)
	Radioterapia	42 (24,7)	6 (5,9)	0 (0,0)
	Chemioterapia lub immunoterapia	24 (14,1)	2 (2,0)	0 (0,0)
	Bisfosfoniany (i.v.)	32 (18,8)	10 (9,9)	0 (0,0)
	Bisfosfoniany (p.o.)	7 (4,1)	1 (1,0)	0 (0,0)
Chawla 2013 (publikacja Martin-Broto 2014)				
Umiejscowienie leczonej zmiany, n (%)	Kość udowa, piszczelowa, strzałkowa, rzepka lub kolano	14 (8,2)	57 (56,4)	n/d
	Płuco	42 (24,7)	2 (2,0)	
	Kość krzyżowa	42 (24,7)	4 (4,0)	
	Kość miednicy	23 (13,5)	12 (11,9)	
	Kość ramienna, promieniowa lub śródreżcze	11 (6,5)	17 (16,8)	
	Kręgi (szyjny, piersiowy lub lędźwiowy)	21 (12,4)	3 (3,0)	
	Czaszka	7 (4,1)	0 (0,0)	
	Miednica (wyłącznie tkanka miękka)	2 (1,1)	0 (0,0)	
	Inne	8 (4,7)	6 (5,9)	
Nasilenie bólu w skali BPI-SF, n (%)	Łagodne lub brak bólu (0-4)	86 (50,6)	45 (44,6)	n/d
	Umiarkowane (5-6)	26 (15,3)	20 (19,8)	
	Ciężkie (7-10)	50 (29,4)	29 (28,7)	
	Brak danych	8 (4,7)	7 (6,9)	
Stosowanie leków przeciwbólowych, n (%)	Słaby lek przeciwbólowy lub brak leczenia przeciwbólowego (wynik w skali AQA ⁶³ ≤2)	114 (67,1)	87 (86,1)	n/d
	Silny opioid (wynik w skali AQA ≥3)	56 (32,9)	14 (13,9)	
Interwencja badana: denosumab (120 mg) podawany podskórnie co 4 tygodnie (kohorta 1.,2 i 3). Chorzy otrzymali dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia ⁶⁴ .				

⁶² w tym zmiana zlokalizowana w obrębie tkanki miękkiej za odnogą przepony, zaotrzewnowo, w obrębie tkanki miękkiej okolicy kręgów szyjnych i zmiana umiejscowiona w kości gnykowej; każda z wymienionych zmian została odnotowana u 1 chorego

⁶³ ang. *analgesic quantification algorithm* – skala służąca do oceny rodzaju stosowanych leków przeciwbólowych

⁶⁴ dane dotyczące kohorty 3. przedstawiono na podstawie informacji zawartych w badaniu *Thomas 2010*

Badanie Chawla 2013 wraz z publikacją Martin-Broto 2014 [41, 42]

Chorzy, u których przeprowadzono całkowitą resekcję guza otrzymali po resekcji 6 dawek DEN.

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, zalecenia przerwania leczenia przez badacza lub sponsora badania, braku korzyści klinicznych w opinii badacza, decyzji chorego, ciąży lub zastosowania leczenia niedozwolonego w ramach protokołu badania. Dostosowanie dawki DEN nie było dozwolone.

Mediana (roz. ćwiart.) liczby dawek DEN wynosiła 13,0 (7,0; 20,0).

Publikacja *Martin-Broto 2014*: w publikacji podano dodatkowo informację, że chorzy otrzymywali DEN do 30 miesiąca.

Leczenie towarzyszące: zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce ≥ 500 mg) oraz witaminą D (w dawce ≥ 400 j.m.).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ progresja choroby;
- ⊕ czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ korzyść kliniczna;
- ⊕ zmiana nasilenia bólu;
- ⊕ czas do wystąpienia zmniejszenia lub zwiększenia nasilenia bólu;
- ⊕ zmiana stosowanych leków przeciwbólowych;
- ⊕ przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych;
- ⊕ zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego;
- ⊕ czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ brak.

Źródło: opracowanie własne

Badanie <i>Thomas 2010</i> [43]	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między lipcem 2006 a styczniem 2008 roku;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność: n/d Punkt końcowy:***;</p> <p>Skala NICE: 6/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 4 (10,8%) z 37 zrandomizowanych chorych, w tym 2 (5,4%) z powodu progresji złośliwego GCTB, 1 (2,7%) z powodu decyzji administracyjnych oraz 1 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p>Sponsor: Amgen, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 8 (USA, Europa, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: do momentu opublikowania danych maksymalny czas uczestniczenia chorych w badaniu wynosił 18 miesięcy; badanie nie zostało zakończone w chwili publikacji;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ≥ 18 r.ż.; ⊕ guz olbrzymiokomórkowy kości potwierdzony badaniem histologicznym; ⊕ mierzalny i potwierdzony w ocenie radiologicznej GCTB (≥ 10 mm w najszerszym wymiarze); ⊕ guz nawrotowy lub uważany za nieoperacyjny (np. resekcja nie może być wykonana bez uszkodzenia nerwów lub znacznego upośledzenia sprawności stawów); ⊕ stan sprawności w skali ECOG⁶⁵ wynoszący 0, 1 lub 2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zabieg chirurgiczny w obrębie zajętej powierzchni lub kończyny planowany w ciągu 28 dni od podania pierwszej dawki DEN; ⊕ naświetlanie zajętego obszaru w ciągu 28 dni przed kwalifikacją do badania; ⊕ rozpoznanie mięsaka kościopochodnego lub brunatnego guza kości; ⊕ rozpoznanie innego nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkiem nowotworu podstawnokomórkowego lub nowotworu szyjki macicy <i>in situ</i>); ⊕ stosowanie denosumabu w wywiadzie; ⊕ przyjmowanie bisfosfonianów (podawanych i.v. lub p.o.), kalcytoniny lub interferonu alfa-2a w chwili kwalifikacji do badania; ⊕ ciąża. 	
Dane demograficzne	
Dane demograficzne	Grupa badana (DEN)
Liczba chorych	37
Mężczyźni, n (%)	17 (45,9)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	30 (19; 63)

⁶⁵ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Badanie <i>Thomas 2010</i> [43]		
Rasa biała, n (%)		27 (73,0)
Typ guza olbrzymiokomórkowego, n (%)	Pierwotny, nieoperacyjny	13 (35,1)
	Nawrotowy, nieoperacyjny	18 (48,6)
	Nawrotowy, operacyjny	6 (16,2)
Stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1, n (%)		34 (91,9)
Zawartość olbrzymich komórek w tkance guza, wykazana na podstawie biopsji przeprowadzonej podczas kwalifikacji do badania, mediana (roz. ćwiar.) [%]*		30,0 (20,0; 40,0)
Umiejscowienie największej zmiany, n (%)*	Kości miednicy	10 (27,8)
	Kość krzyżowa lub kości kręgosłupa	4 (11,1)
	Płuco	9 (25,0)
	Kości kończyny dolnej	8 (22,2)
	Kości kończyny górnej	5 (13,9)
Rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, n (%)	Zabieg chirurgiczny	28 (75,7)
	Radioterapia	8 (21,6)
	Chemioterapia	6 (16,2)
	Bisfosfoniany (i.v.)	5 (13,5)
	Bisfosfoniany (p.o.)	1 (2,7)
	Interferon	2 (5,4)
	Kalcytonina	0 (0,0)
<p>Interwencja badana: denosumab (120 mg) podawany podskórnym co 4 tygodnie. Chorzy otrzymali dodatkowe dawki DEN w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu całkowitej resekcji guza, progresji choroby bez odniesienia korzyści klinicznej lub decyzji chorego.</p> <p>Leczenie towarzyszące: zalecano codzienną suplementację wapniem (w dawce 500 mg) oraz witaminą D (w dawce 400 j.m.). Inne metody leczenia GCTB nie były dozwolone w badaniu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź nowotworu na leczenie; ⊕ korzyść kliniczna; ⊕ regeneracja kości; ⊕ zmiana stężenia N-telopeptydu w moczu (w 2. mies. badania względem wartości początkowych); ⊕ zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy (w 2. mies. badania względem wartości początkowych); ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmiana stężenia N-telopeptydu w moczu (od 3. do 21. mies.); ⊕ zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy (od 3. do 21. mies.); ⊕ indywidualne oraz średnie stężenie denosumabu po podaniu podskórnym (od 1. do 13. mies.). 		

*dla N=36, ponieważ w przypadku 1 chorego nie przeprowadzono oceny radiologicznej i biopsji
Źródło: opracowanie własne

16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy dla radioterapii

Xu 2013 [65]	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1995 a 2011; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: National Natural Science Foundation of China; Liczba ośrodków: 1 (Chiny); Okres obserwacji: mediana (zakres) 2,2 (0,2; 12,8) lat; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w kręgosłupie; ⊕ leczenie chirurgiczne. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 	
Dane demograficzne*	
Parametr	Grupa badana w tym RTH + SR (n=61)
Liczba chorych	102
Wiek, mediana (zakres) [lata]	32 (11; 65)
Mężczyźni, n (%)	36 (35,3)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kłęgosłup 102 (100,0)
Status choroby, n (%)	Pierwotny 71 (69,6)
	Nawrotowy 31 (30,4)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	31 (30,4)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) b/d (40; 55).</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby; ⊕ brak korzyści z leczenia. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 	

* uwzględnione dane dla 41 (40,2%) chorych nieotrzymujących RTH

Boriani 2012 [47]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1970 do 2005;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: brak sponsora;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres) 12,1 (1,6; 27,3) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w kręgosłupie; ⊕ leczenie chirurgiczne. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH + SR)	
Liczba chorych	17	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	27 (11; 56)	
Mężczyźni, n (%)*	9 (56,3)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	17 (100,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) b/d (32; 44).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

* dane dla N=16 chorych

Kriz 2012 [53]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1975 a 2010; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 7/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 6 (Niemcy); Okres obserwacji: mediana (zakres) 5,4 (0,5; 29,8) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB potwierdzony w ocenie histologicznej. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH+SR) w tym RTH (n=19)	
Liczba chorych	35	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	30 (12; 71)	
Mężczyźni, n (%)	15 (42,9)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kregoslup	16 (45,7)
	Miednica	10 (28,6)
	Kość ramienna	2 (5,7)
	Kość udowa	2 (5,7)
	Kości ręki	2 (5,7)
	Kość skroniowa	1 (2,9)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	16 (45,7)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 42 (35; 60). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co lub akcelerator liniowy (5-15 MV). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,0 do 3,0 Gy (mediana 2,0 Gy).</p>		

Kriz 2012 [53]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby;
- ⊕ czas kontroli miejscowej;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ czas przeżycia wolny od przerzutów odległych
- ⊕ przerzuty odległe (odsetek);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

<i>Ruggieri 2012 [60]</i>	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (w analizie uwzględniono wyniki jedynie dla chorych na GCTB otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1976 do 2005;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 6/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono 1 (3,7%) chorego z 27 chorych na GCTB (brak danych dotyczących podania u chorego RTH);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: brak sponsora;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres) 10 (3; 23) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ potwierdzony histologicznie GCTB lub struniak; ⊕ resekcja kości krzyżowej (struniak) lub wycięcie (GCTB); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana RTH+SR (n=20)
Liczba chorych	27
Radioterapia, n (%)	20 (74,1)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	30 (14; 68)
Mężczyźni, n (%)	6 (22,2)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość krzyżowa 27 (100,0)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	5 (18,5)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 40 (36; 56).</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 	

Bhatia 2011 [46]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania kolejno włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1976 a 2007; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 7/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 9 (Europa, Ameryka Północna); Okres obserwacji: mediana (zakres) 8 (0,3; 28,2) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB po brzeżnej resekcji, po nawrocie lub nieoperacyjny. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana w tym RTH (n=13), RTH+SR (n=45)	
Liczba chorych	58	
Wiek, mediana (zakres) [lata]^	31 (12; 84)	
Mężczyźni, n (%)^^	30 (54,5)	
Rozpoznanie, n (%)	Guz olbrzymiokomórkowy kości	54 (93,1)
	Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy	4 (6,9)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kończyna	30 (51,7)
	Kości twarzoczaszki	2 (3,4)
	Kręgosłup	11 (19,0)
	Żebra/obojczyk	1 (1,7)
	Miednica i odcinek lędźwiowy	4 (6,9)
	Miednica	10 (17,2)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	45 (77,6)
	Nawrotowy	13 (22,4)
Wskazanie do radioterapii w badaniu**, n (%)	Resekcja brzeżna, guz resztkowy	33 (57,9)
	Nieoperacyjny ze względu na zajęcie narządów	13 (22,8)
	Nawrót	9 (15,8)
	Leczenie paliatywne	2 (3,5)

<i>Bhatia 2011 [46]</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: RTH mediana (zakres) 50 (20,0; 64,8). Mediana dawki w pojedynczej frakcji wynosiła 2 Gy. Mediana (zakres) liczby frakcji 25 (5; 36). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co, promieniowanie rentgenowskie, akcelerator liniowy.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ czas przeżycia całkowitego; ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby; ⊕ czas kontroli miejscowej; ⊕ zabiegi ratujące; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

* dane dla N=26

** dane dla N=57

^ dane dla N=56

^^ dane dla N=55

<i>Ruggieri 2010 [59]</i>	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1986 a 2006; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 7/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 2 (b/d); Okres obserwacji: mediana (zakres) 9 (3; 23) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w kości krzyżowej; ⊕ leczenie chirurgiczne oraz leczenie adjuwantowe. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 	
Dane demograficzne*	
Parametr	Grupa badana (RTH + SR)
Liczba chorych	21
Wiek, mediana (zakres) [lata]	31 (14; 68)
Mężczyźni, n (%)	4 (19,0)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość krzyżowa 21 (100,0)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	3 (14,3)
Przerzuty, n (%)	0 (0,0)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 40 (36; 56).</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 	

* nie uwzględniono danych dla 10 (32,3%) chorych nieotrzymujących RTH

Ruka 2010 [61]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania kolejno włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1985 a 2007; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 7/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Polska); Okres obserwacji: mediana (zakres) 4,8 (0,5; 32,8) lat; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego z powodu przyczyn medycznych, trudności w przeprowadzeniu zabiegu (tj. umiejscowienie guza), nieakceptowalnego okaleczenia lub nawrót guza; ⊕ leczenie z zastosowaniem MV RTH w celu uzyskania kontroli miejscowej guza. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH)	
Liczba chorych	77	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (16; 69)	
Mężczyźni, n (%)	35 (45,5)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość udowa	27 (35,1)
	Kość piszczelowa	19 (24,7)
	Kość promieniowa/ kość łokciowa	12 (15,6)
	Kość krzyżowa	9 (11,7)
	Miednica	5 (6,5)
	Inne	5 (6,5)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	56 (72,7)
	Nawrotowy	21 (27,3)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	21 (27,3)	
Zajęcie tkanek miękkich, n (%)	55 (71,4)	
Przerzuty do płuc, n (%)	0 (0,0)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH MV w dawce mediana (zakres) 56 (26; 89) podawana przez 5-7 tygodni. Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 2,0 Gy.</p>		

Ruka 2010 [61]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ zgon;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, estymowany odsetek);
- ⊕ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ przerzuty odległe;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Junming 2008 [52]	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania kolejno włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1990 do 2003;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: brak sponsora;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Chiny);</p> <p>Okres obserwacji: średnia (zakres) 5,7 (3; 10,3) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w kręgosłupie; ⊕ leczenie chirurgiczne. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (RTH + SR)
Liczba chorych	18
Wiek, mediana (zakres) [lata]	35,5 (24; 52)
Mężczyźni, n (%)	12 (66,7)
Umiejscowienie guza, n (%)	Krwęgosłup 18 (100,0)
Status choroby, n (%)	Pierwotny 15 (83,3)
	Nawrotowy 3 (16,7)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	3 (16,7)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) b/d (30; 50) podawana 4 do 6 tygodni po SR.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ zabiegi ratujące; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 	

Leggon 2004 [54]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1961 do 1999;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 6/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA);</p> <p>Okres obserwacji: średnia (zakres) 8 (0,9; 21,2) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w miednicy lub kości krzyżowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH+SR)
Liczba chorych	9	2
Wiek, mediana (zakres) [lata]	30 (21; 50)	32* (25; 39)
Mężczyźni, n (%)	b/d	
Umiejscowienie guza, n (%)	11 (100,0)	
	Kość krzyżowa lub miednica	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 47,8 (40; 60).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ zabiegi ratujące; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

* średnia

Caudell 2003 [48]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania kolejno włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1956 a 2000; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 7/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (USA); Okres obserwacji: mediana (zakres) 8,8 (0,7; 34) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB potwierdzony w badaniu patologicznym; Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana RTH (n=10), RTH+SR (n=15)	
Liczba chorych	25	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	32 (11; 69)	
Mężczyźni, n (%)	9 (36,0)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	12 (48,0)
	Kość skroniowa	1 (4,0)
	Kość krzyżowa	8 (32,0)
	Miednica (kość biodrowa)	1 (4,0)
	Kość ramienna	1 (4,0)
	Kość promieniowa	1 (4,0)
	Kości śródrečna	1 (4,0)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	13 (52,0)
	Nawrotowy	12 (48,0)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	7 (28,0)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH MV w dawce mediana (zakres) 46 (25; 65).</p>		

Caudell 2003 [48]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ zgon;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolny od objawów choroby;
- ⊕ czas przeżycia wolny od nawrotu miejscowego;
- ⊕ czas kontroli miejscowej;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ przerzuty odległe (estymowany odsetek, odsetek, mediana);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Feigenberg 2003 [50]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między kwietniem 1973 a wrześniem 1996; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (USA); Okres obserwacji: średnia (zakres) 12 (2,4; 25,8) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB potwierdzony w ocenie histologicznej. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>			
Dane demograficzne*			
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH + SR)	
Liczba chorych	13	11	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	38 (17; 75)	27 (16; 43)	
Mężczyźni, n (%)	5 (38,5)	3 (27,3)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	2 (15,4)	6 (54,5)
	Kość strzałkowa	1 (7,7)	1 (9,1)
	Stopa (kości stępu/ kość łódkowata)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Kość biodrowa	0 (0,0)	1 (9,1)
	Kość krzyżowa	4 (30,8)	1 (9,1)
	Miednica	0 (0,0)	1 (9,1)
	Czaszka (kość skroniowa, zatoka klinowa, szczeka górna i dolna)	3 (23,1)	1 (9,1)
	Kość ramienna	1 (7,7)	0 (0,0)
	Kość piszczelowa i kość strzałkowa	1 (7,7)	0 (0,0)
	Kość piszczelowa	1 (7,7)	1 (9,1)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	9 (69,2)	7 (63,6)
	Nawrotowy	5 (38,5)	5 (45,5)

<i>Feigenberg 2003 [50]</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 43 (35; 55), podawana w przypadku większości chorych przez 5 dni w tygodniu. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co lub fotony (MV). Zakres dziennej frakcji promieniowania wynosił od 1,67 do 2,33 Gy (mediana 1,80 Gy). W razie potrzeby dodatkowo stosowano naświetlanie wiązką elektronów.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgon; ⊗ zabiegi ratujące; ⊗ brak korzyści z leczenia; ⊗ przerzuty odległe; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

* u 2 chorych w dużym odstępie czasu wystąpiły dwa GCTB, dlatego też tam, gdzie to możliwe podano dane dla obu guzów

Sharma 2002 [62]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy na podstawie przeglądu kart pacjentów;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 6/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 2 (20,0%) z 10 chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: średnia (zakres) 2,3 (1; 10) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB potwierdzony w badaniu histologicznym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH + SR)	
Liczba chorych	10	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	28 (14; 46)	
Mężczyźni, n (%)	8 (80,0)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Czaszka	4 (40,0)
	Kręgosłup	6 (60,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH (brak danych dotyczących dawki).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ nasilenie bólu; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

Miszczyk 2001 [57]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1973 do 1999; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Polska); Okres obserwacji: średnia (zakres) 5 (b/d) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ potwierdzony histologicznie GCTB. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana RTH (n=14), RTH+SR (n=23)	
Liczba chorych	37	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	30 (15; 58)	
Mężczyźni, n (%)	19 (51,4)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość piszczelowa	13 (35,1)
	Kość udowa	12 (32,4)
	Kość promieniowa	6 (16,2)
	Inne (kość ramienna, kość strzałkowa, kość krzyżowa, biodro)	6 (16,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce średnia (zakres) 51,5 (39; 64). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 3,0 Gy. Okres leczenia wynosił średnio (zakres) 36 dni (17; 75). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co, promieniowanie rentgenowskie, fotony o wysokiej energii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: ⊕ czas kontroli miejscowej; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ profil bezpieczeństwa.</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.</p>		

Chakravarti 1999 [49]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między marcem 1973 a marcem 1992; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (USA); Okres obserwacji: mediana (zakres) 9,3 (3; 19) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB potwierdzony w ocenie histopatologicznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroba Pageta kości; ⊕ guz brunatnokomórkowy w przebiegu nadczynności przytarczyc (przypominający GCTB). 			
Dane demograficzne			
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH +SR)	
Liczba chorych	7	13	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	26 (15; 64)	34 (18; 72)	
Mężczyźni, n (%)	4 (57,1)	3 (23,1)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	1 (14,3)	6 (46,2)
	Kość krzyżowa	3 (42,9)	2 (15,4)
	Kość skroniowa	1 (14,3)	0 (0,0)
	Czaszka (kość klinowa)	1 (14,3)	0 (0,0)
	Kość udowa	1 (14,3)	2 (15,4)
	Miednica (kość łonowa)	0 (0,0)	1 (7,7)
	Kość piszczelowa	0 (0,0)	1 (7,7)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	6 (85,7)	8 (61,5)
	Nawrotowy	1 (14,3)	4 (30,8)
Przerzuty, n (%)	0 (0,0)	2 (15,4)	
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: RTH MV w dawce mediana (zakres) 52 (40; 70) podawana przez 5-7 tygodni. Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 2,0 Gy. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co lub akcelerator liniowy.</p>			

Chakravarti 1999 [49]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ przerzuty odległe;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Miszczyk 1999 [56]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono wyniki jedynie dla chorych na GCTB otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1976 do 1998;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: utracono 1 (3,1%) chorego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Polska);</p> <p>Okres obserwacji: średnia (zakres) 4,0 (0,3; 18,2) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (RTH n=11, RTH+SR n=21)	
Liczba chorych	41	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	b/d (15; 72)	
Mężczyźni, n (%)	19 (46,3)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość udowa	17 (41,5)
	Kość piszczelowa	12 (29,3)
	Kość promieniowa	7 (17,1)
	Kość strzałowa	2 (4,9)
	Kość krzyżowa	1 (2,4)
	Kość ramieniowa	1 (2,4)
	Dłoń (palczek)	1 (2,4)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce średnia (zakres) b/d (39; 66). Zakres pojedynczej frakcji promieniowania wynosił od 1,8 do 3,0 Gy. Okres leczenia wynosił średnio (zakres) 36 dni (17; 75). W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. promieniowanie rentgenowskie, fotony i promieniowanie gamma.</p>		

Miszczuk 1999 [56]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ zgon;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ przerzuty odległe;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

* dane przedstawiono dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu

Nair 1999 [58]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1983 a 1993; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1; Okres obserwacji: mediana (zakres) 4 (0,3; 13) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB potwierdzony w badaniu patologicznym.</p> <p>Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>			
Dane demograficzne			
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH +SR)	
Liczba chorych	12	8	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	31,0 (15; 65)	26,5 (21; 40)	
Mężczyźni, n (%)	6 (50,0)	5 (62,5)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	4 (33,3)	4 (50,0)
	Kość udowa	1 (8,3)	2 (25,0)
	Kość promieniowa	3 (25,0)	2 (25,0)
	Kość ramienna	1 (8,3)	0 (0,0)
	Kość piszczelowa	2 (16,7)	0 (0,0)
	Kość strzałkowa	0 (0,0)	0 (0,0)
Status choroby, n (%)	Kość krzyżowa	1 (8,3)	0 (0,0)
	Pierwotny	8 (66,7)	6 (75,0)
	Po nawrocie	4 (33,3)	2 (25,0)
Zajęcie tkanek miękkich, n (%)		7 (35,0)	
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: RTH MV w dawce mediana (zakres) 50 (40,0; 60,0) podawana przez 3-6 tygodni. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano akcelerator liniowy i kobalt.</p>			

Nair 1999 [58]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ zgon;
- ⊕ zabiegi ratujące;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ przerzuty odległe;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Hart 1997 [51]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni od roku 1974 do 1991;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 (USA, Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: średnia (zakres) 8,4 (2,0; 19,0) lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony kręgosłupie; ⊕ dostępne pełne wyniki badań trójwymiarowych przeprowadzonych przed operacją; ⊕ klasyfikacja guza według systemu Weinstein, Boriani i Biagini (w przypadku braku możliwości klasyfikacji guza, nie uwzględniano wyników wpływu rozmiaru guza na rokowania); ⊕ ukończenie całego cyklu leczenia (w tym biopsji lub laminektomii). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH+SR)
Liczba chorych	1	13
Wiek, mediana (zakres) [lata]	20 (n/d)	26 (18; 57)
Mężczyźni, n (%)	0 (0,0)	5 (38,5)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	14 (100,0)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	10 (71,4)
	Nawrotowy	4 (28,6)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce mediana (zakres) 43 (2,4; 50,8).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

Malone 1995 [55]			
METODYKA			
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1959 a 1991; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Kanada); Okres obserwacji: średnia (zakres) 15,4 (2; 35) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia: ⊕ miejscowy łagodny GCTB potwierdzony w ocenie patologicznej. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>			
Dane demograficzne			
Parametr	Podgrupa badana (RTH)	Podgrupa badana (RTH +SR)	
Liczba chorych	7	14	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	38 (18; 49)	24 (13; 71)	
Mężczyźni, n (%)	1 (14,3)	6 (42,9)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość udowa	0 (0,0)	2 (14,3)
	Zatoka szczękowa	1 (14,3)	0 (0,0)
	Miednica	2 (28,6)	1 (7,1)
	Kości śródrečna	1 (14,3)	0 (0,0)
	Kość promieniowa	2 (28,6)	2 (14,3)
	Kręgosłup	0 (0,0)	4 (28,6)
	Paluch (stopa)	0 (0,0)	1 (7,1)
	Kość skroniowa	0 (0,0)	1 (7,1)
	Kość krzyżowa	1 (14,3)	1 (7,1)
	Miednica i kość krzyżowa	0 (0,0)	1 (7,1)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	2 (28,6)	11 (78,6)
	Nawrotowy	5 (71,4)	3 (21,4)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	5 (71,4)	3 (21,4)	

<i>Malone 1995 [55]</i>
INTERWENCJA
Interwencja badana: RTH MV w dawce mediana (zakres) 35 (10,8; 55). Czas podawania radioterapii wynosił 1-5 tygodni.
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgon; ⊗ zabiegi ratujące; ⊗ korzyść z leczenia; ⊗ brak korzyści z leczenia; ⊗ przerzuty odległe; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Bennett 1993 [44]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: chorzy leczeni między marcem 1973 a wrześniem 1988 roku; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie utracono chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Floryda); Okres obserwacji: min. 2,7 lat (63% chorych min. 5 lat, 44% chorych min. 10 lat); Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB (pojedyncza zmiana) potwierdzony w ocenie histologicznej. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH)	
Liczba chorych	16	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	35 (16; 75)	
Mężczyźni, n (%)	6 (37,5)	
Rasa, n (%)	Biała	12 (75,0)
	Czarna	4 (25,0)
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość strzałkowa	2 (12,5)
	Kości stępu (stopa)	1 (6,3)
	Miednica (kość biodrowa)	1 (6,3)
	Kość ramienna	1 (6,3)
	Kręgosłup	4 (25,0)
	Kość skroniowa	1 (6,3)
	Kość krzyżowa	3 (18,8)
	Kość piszczelowa	2 (12,5)
Zatoka szczękowa		1 (6,3)
		1 (6,3)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	10 (62,5)
	Nawrotowy	6 (37,5)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)		6 (37,5)

<i>Bennett 1993 [44]</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: RTH MV w dawce 42,8 Gy (średnia, zakres: 35; 54). Naświetlanie stosowano przez 5 dni na tydzień. Zakres dziennej frakcji promieniowania wynosił od 169 do 233 cGy. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano m.in. ⁶⁰Co, promieniowanie rentgenowskie oraz dodawano elektrony w ramach potrzeby.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zabiegi ratujące; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

Turcotte 1993 [64]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1960 a 1986; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (b/d); Okres obserwacji: średnia (zakres) 7,8 (0,5; 25) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w kości krzyżowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana RTH (n=5), RTH+SR (n=16)	
Liczba chorych	26	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	29 (15; 77)	
Mężczyźni, n (%)	8 (30,8)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kość krzyżowa	26 (100,0)
Status choroby, n (%)	Pierwotny	16 (61,5)
	Nawrotowy	10 (38,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce średnia (zakres) 48 (30; 60).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ zabiegi ratujące; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ przerzuty odległe; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

Bertoni 1992 [45]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla chorych otrzymujących RTH)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy na podstawie przeglądu kart pacjentów;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;</p> <p>Skala NICE: 6/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 1 (9,1%) z 11 chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVB;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (USA);</p> <p>Okres obserwacji: maks. 34 lata;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ GCTB umiejscowiony w czaszce. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH + SR)	
Liczba chorych	11	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	25 (16; 63)	
Mężczyźni, n (%)	3 (27,3)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Czaszka	11 (100,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH (brak danych dotyczących dawki).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgon; ⊕ korzyść z leczenia; ⊕ brak korzyści z leczenia; ⊕ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10. 		

Sharma 1990 [63]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączeni zostali chorzy leczeni między rokiem 1965 a 1984; Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **; Skala NICE: 6/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Indie); Okres obserwacji: średnia 9,2 (5; 24) lat; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia: ⊕ GCTB potwierdzony w ocenie histologicznej. Kryteria wykluczenia: ⊕ b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (RTH)	
Liczba chorych	30	
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (zakres) [lata]	26,8 (18; 40)	
Mężczyźni, n (%)	16 (53,3)	
Umiejscowienie guza, n (%)	Kręgosłup	8 (26,7)
	Czaszka	1 (3,3)
	Kość ramienna	5 (16,7)
	Kość promieniowa	3 (10,0)
	Kość śródrečna	2 (6,7)
	Kość udowa	5 (16,7)
	Kość piszczelowa	5 (16,7)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	3 (10,0)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RTH w dawce średnia (zakres) b/d (45; 56,3), minimalny schemat RTH wynosił 15 frakcji przez 17 dni, 6 dni w tygodniu; maksymalny schemat RTH wynosił 18 frakcji przez 22 dni. W ramach źródeł promieniowania wykorzystywano kobalt.</p>		

Sharma 1990 [63]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ stan sprawności;
- ⊕ korzyść z leczenia;
- ⊕ brak korzyści z leczenia;
- ⊕ nasilenie bólu;
- ⊕ sprawność stawów;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ punkty końcowe niespełniające założeń wymienionych w rozdziale 10.

16.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 95.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abat 2014</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Abdel 2010</i> [71]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Abdelrahman 2009</i> [72]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Aggarwal 2007</i> [73]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Alsulaimani 2013</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Anract 1998</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Asavamongkolkul 2009</i> [77]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Asavamongkolkul 2012</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Athanasian 1997</i> [78]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Ayerza 2009</i> [79]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano rekonstrukcje po leczeniu chirurgicznym
<i>Balke 2008</i> [82]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Balke 2009</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Balke 2010</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Banerjee 2012</i> [83]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym
<i>Bassiony 2009</i> [84]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Beadel 2005</i> [85]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Becker 2008</i> [86]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Bell 1994</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Benevenia 2012</i> [88]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Bhagat 2008</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Bini 1995</i> [90]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Blackley 1999</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Camargo 2005</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Campanacci 1990</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Chanchairujira 2011</i> [94]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Chen 1997</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chen 2005</i> [96]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Chen 2010</i> [97]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięty udział 1 chorego na złośliwą postać GCTB
<i>Chen 2014</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Cho 2010</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Chou 2009</i> [100]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Chung 2013</i> [101]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym
<i>Clarkson 2013</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym
<i>Deheshi 2007</i> [103]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Di Lorenzo 1992</i> [104]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięto mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Domovítov 2010</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Donati 2008</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Duan 2013</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym
<i>Durr 1999</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Errani 2010</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Evaniw 2013</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Eyesan 2009</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Eyesan 2011</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Fain 1993</i> [113]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Faisham 2006</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Fan 1996</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Flouzat-Lachaniette 2013</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Fraquet 2009</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Gao 2014</i> [118]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Gaston 2011</i> [119]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Ghert 2002</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Gitelis 1993</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Goel 1992</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wzięto udział 46 chorych, z czego jedynie 30,4% stanowili chorzy na GCTB. Nie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		przedstawiono wyników osobno dla tej populacji chorych.
<i>Gottsauner-Wolf 1991</i> [123]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Gouin 2013</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Gouin 2014</i> [125]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie kwasem zoledronowym po leczeniu chirurgicznym
<i>Guo 2009</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Guo 2012</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Harness 2004</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Hattori 2010</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Hoch 2006</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Humail</i> [131]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Inoue 2000</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wzięło udział 130 chorych, z czego jedynie 14,6% stanowili chorzy na GCTB. Nie przedstawiono wyników osobno dla tej populacji chorych.
<i>Jamshidi 2008</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Jones 2006</i> [134]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Kaban 2007</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Kafchitsas 2010</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Kang 2010</i> [137]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Khalil 2004</i> [138]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Khan 2004</i> [139]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Khan 2009</i> [140]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Kivioja 2008</i> [141]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Klenke 2011</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Klenke 2011a</i> [142]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Kocher 1998</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Kotrych 2009</i> [145]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Kremen 2012</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Kumta 1998</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kundu 2013</i> [149]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Kundu 2014</i> [148]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Kwan 2005</i> [150]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Labs 2001</i> [151]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Lackman 2005</i> [152]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Lausten 1996</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Lewis 2007</i> [154]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Li 2008</i> [155]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Lim 2005</i> [156]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Lin 2011</i> [157]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Lv 2012</i> [158]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Malawer 1991</i> [160]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Malawer 1999</i> [159]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Malek 2006</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Malhotra 2014</i> [162]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Mankin 2005</i> [163]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Martin 2010</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Maruthainar 2006</i> [165]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody przeszczepień po leczeniu chirurgicznym
<i>Mayilvahanan 2006</i> [166]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>McCarthy 2009</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano cechy histopatologiczne GCTB u starszych chorych
<i>McGough 2005</i> [168]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Ming 2013</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Moon 2013</i> [170]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Morii 2008</i> [171]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Muramatsu 2009</i> [172]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Natarajan 2003</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Natarajan 2009</i> [174]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Ng 2002</i> [175]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Niimi 2012</i> [176]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Niu 2012</i> [177]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Nouri 2011</i> [178]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Oda 1998</i> [179]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>O'Donnell 1994</i> [180]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Oh 2006</i> [181]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>O'Keefe 1995</i> [182]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Oliveira 2013</i> [183]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Ozdemir 1997</i> [184]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Pals 1992</i> [185]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Panchwagh 2007</i> [186]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Peel 2014</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało łącznie 15 chorych, jednak nie podano wyników osobno w populacji docelowej, która stanowiła 12% wszystkich chorych
<i>Peng-Fei 2011</i> [188]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Pietschmann 2010</i> [189]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Puri 2009</i> [191]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie brali udziału chorzy na GCTB
<i>Puri 2010</i> [190]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Puthoor 2007</i> [192]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Rajani 2014</i> [193]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Ramamurthy 2009</i> [194]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Rastogi 2007</i> [195]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Renard 1994</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Rooney 1993 [197]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Saglik 1999 [198]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Saibaba 2014 [199]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Saikia 2010 [201]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Saikia 2011 [200]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Saini 2011 [202]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Saiz 2004 [203]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Sakayama 2007 [204]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Sanjay 1993 [205]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
Seethalakshmi 2010 [206]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Sharil 2013 [207]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Sheth 1995 [208]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Shih 1993 [210]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
Shih 1998 [209]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Siebenrock 1998 [211]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
Spindel 2005 [212]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody uzupełniania ubytków kości po resekcji
Su 2004 [213]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Sun 2011 [215]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
Sun 2014 [214]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Suzuki 2007 [216]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Szalay 2006 [217]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Takeuchi 2011 [218]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Taraz-Jamshidi 2014 [219]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Teixeira 2014 [220]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
Tigani 1996 [221]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano metody rekonstrukcji po leczeniu chirurgicznym
Trieb 2001 [222]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Tse 2008</i> [223]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano wpływ bisfosfonianów na redukcję liczby nawrotów po leczeniu chirurgicznym
<i>Tunn 2003</i> [225]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Tunn 2008</i> [224]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Turcotte 2002</i> [226]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>van der Heijden 2012</i> [228]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>van der Heijden 2013</i> [227]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Van Der Heijden 2013a</i> [229]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>van der Heijden 2014</i> [230]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Vander Griend 1993</i> [231]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Vidyadhara 2007</i> [233]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Vidyadhara 2007a</i> [232]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Vult von Steyern 2006</i> [234]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Wada 2002</i> [235]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Waldrum 1990</i> [236]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Wan 2012</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Wang 2005</i> [238]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Ward 2002</i> [239]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Wijsbek 2014</i> [240]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Williams 2010</i> [241]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Wirbel 2014</i> [242]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na GCTB
<i>Wysocki 2015</i> [243]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Xing 2013</i> [244]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Xu 2013a</i> [245]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu
<i>Yamamoto 2000</i> [246]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło mniej niż 10 chorych na GCTB
<i>Yanagawa 2009</i> [247]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie oceniano radioterapii
<i>Yu 2010</i> [248]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Yu 2013 [249]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne, rekonstrukcje po tym leczeniu oraz skuteczność bisfosfonianów
<i>Zhang 2013 [250]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu radioterapię stosowało mniej niż 10 chorych
<i>Zhen 2004 [251]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano leczenie chirurgiczne oraz rekonstrukcje po tym leczeniu

Źródło: opracowanie własne

16.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 96.
Kryteria Cook

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

Tabela 97.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 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 98.
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

a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać)

w danej społeczności *

b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *

c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)

d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

a) z tej samej co narażona kohorta *

b) z innego środowiska (z innej populacji)

c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

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

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

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 99.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
– badanie z randomizacją = jakość wysoka
– badanie obserwacyjne = jakość niska
– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska

Czynniki obniżające jakość danych:

- 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:

- 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 100.
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 równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest 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

17. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja guza olbrzymiokomórkowego kości wg Campanacciego	21
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości.....	27
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania denosumabu w leczeniu chorych z GCTB.....	29
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	62
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	65
Tabela 6. Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla denosumabu	72
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> (wraz z publikacją <i>Martin-Broto 2014</i>), <i>Thomas 2010</i>	77
Tabela 8. Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej w monoterapii	81
Tabela 9. Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu..	83
Tabela 10. Punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dla radioterapii stosowanej w monoterapii oraz jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.....	85
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Xu 2013</i> , <i>Kriz 2012</i> , <i>Ruka 2010</i> , <i>Leggon 2004</i> , <i>Caudell 2003</i> , <i>Feigenberg 2003</i> , <i>Miszczyk 2001</i> , <i>Chakravarti 1999</i> , <i>Miszczyk 1999</i> , <i>Nair 1999</i> , <i>Malone 1995</i> , <i>Bennett 1993</i> oraz <i>Sharma 1990</i>	86

Tabela 12. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	92
Tabela 13. Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	93
Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	93
Tabela 15. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	94
Tabela 16. Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	94
Tabela 17. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>)	95
Tabela 18. Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (<i>Martin-Broto 2014</i>)	96
Tabela 19. Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>)	96
Tabela 20. Częstość zmiany stosowanych leków przeciwbólowych na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>).....	97
Tabela 21. Częstość przeprowadzania zabiegów chirurgicznych na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	98
Tabela 22. Częstość zmiany rodzaju zabiegu chirurgicznego wśród chorych, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	99
Tabela 23. Czas do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	99
Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	100

Tabela 25. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	101
Tabela 26. Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	101
Tabela 27. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>)	102
Tabela 28. Czas do wystąpienia zmniejszenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>).....	103
Tabela 29. Czas do wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>)	103
Tabela 30. Częstość występowania zmiany stosowanych leków przeciwbólowych na podstawie badania <i>Chawla 2013</i> (publikacja <i>Martin-Broto 2014</i>)	104
Tabela 31. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	105
Tabela 32. Czas do wystąpienia progresji choroby na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	105
Tabela 33. Częstość występowania odpowiedzi nowotworu na leczenie na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	106
Tabela 34. Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	107
Tabela 35. Częstość występowania korzyści klinicznej na podstawie badania <i>Thomas 2010</i>	107
Tabela 36. Częstość występowania regeneracji kości na podstawie badania <i>Thomas 2010</i>	108
Tabela 37. Procentowa zmiana stężenia N-telopeptydu w moczu na podstawie badania <i>Thomas 2010</i>	108

Tabela 38. Procentowa zmiana stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy na podstawie badania <i>Thomas 2010</i>	109
Tabela 39. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	114
Tabela 40. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Chawla 2013</i>	114
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	115
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	118
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	120
Tabela 44. Częstość występowania przeciwciał wiążących denosumab na podstawie badań <i>Chawla 2013</i> i <i>Thomas 2010</i>	121
Tabela 45. Liczba zgonów na podstawie badań <i>Miszczyk 1999</i> , <i>Ruka 2010</i> , <i>Caudell 2003</i> , <i>Feigenberg 200</i> i <i>Malone 1995</i>	125
Tabela 46. Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Ruka 2010</i> , <i>Caudell 2003</i> i <i>Sharma 1990</i>	126
Tabela 47. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>Ruka 2010</i> i <i>Chakravarti 1999</i>	127
Tabela 48. Czasu przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>Ruka 2010</i>	128
Tabela 49. Czas przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	129
Tabela 50. Czas kontroli miejscowej guza na podstawie badań <i>Miszczyk 2001</i> i <i>Caudell 2003</i>	129

Tabela 51. Mediana czasu do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Ruka 2010</i>	130
Tabela 52. Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących po niepowodzeniu leczenia na podstawie badań <i>Bennett 1993, Ruka 2010, Feigenberg 2003, Nair 1999, Turcotte 1993, Leggon 2004, Chakravarti 1999</i> i <i>Malone 1995</i>	130
Tabela 53. Częstość występowania poprawy stanu sprawności w skali Karnofsky’ego na podstawie badania <i>Sharma 1999</i>	132
Tabela 54. Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań <i>Nair 1999, Miszczyk 1999, Ruka 2010, Leggon 2004, Malone 1995, Bennett 1993, Kriz 2013, Chakravarti 1999, Sharma 1990, Hart 1997, Feigenberg 2003</i> i <i>Turcotte 1993</i>	133
Tabela 55. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badań <i>Sharma 1990</i> i <i>Chakravarti 1999</i>	136
Tabela 56. Częstość występowania braku przywrócenia sprawności stawów na podstawie badania <i>Sharma 1990</i>	137
Tabela 57. Czasu przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	137
Tabela 58. Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań <i>Nair 1999, Ruka 2010, Leggon 2004, Bennett 1992, Miszczyk 1999, Chakravarti 1999, Feigenberg 2003</i> i <i>Malone 1995</i>	138
Tabela 59. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Nair 1999, Miszczyk 1999, Junming 2008, Leggon 2004, Hart 1997, Feigenberg 2003, Boriani 2012, Malone 1995</i> i <i>Bertoni 1992</i>	139
Tabela 60. Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	140
Tabela 61. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Chakravarti 1999</i>	141

Tabela 62. Czas przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badań <i>Xu 2013, Caudell 2003 i Ruggieri 2010</i>	141
Tabela 63. Czas kontroli miejscowej guza na podstawie badań <i>Miszczyk 2001 i Caudell 2003</i>	142
Tabela 64. Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących na podstawie badań <i>Junming 2008, Feigenberg 2003, Malone 1995, Chakravarti 1999 i Leggon 2004</i>	143
Tabela 65. Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań <i>Nair 1999, Junming 2008, Boriani 2012, Malone 1995, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Miszczyk 2001, Hart 1997, Bertoni 1992, Xu 2013, Sharma 2002, Leggon 2004, Ruggieri 2010 i Feigenberg 2003</i>	145
Tabela 66. Częstość występowania objawy na podstawie badania <i>Sharma 2002</i>	147
Tabela 67. Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	147
Tabela 68. Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań <i>Junming 2008, Ruggieri 2010, Chakravarti 1999, Boriani 2012, Nair 1999, Miszczyk 1999, Feigenberg 2003 i Malone 1999</i>	148
Tabela 69. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Turcotte 1993 i Bhatia 2011</i>	149
Tabela 70. Czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>Kriz 2012, Bhatia 2011 i Caudell 2003</i>	149
Tabela 71. Czasu przeżycia wolny od objawów choroby na podstawie badań <i>Kriz 2012, Bhatia 2011 i Caudell 2003</i>	150
Tabela 72. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu miejscowego na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	151
Tabela 73. Czas kontroli miejscowej na podstawie badań <i>Kriz 2012, Bhatia 2011, Miszczyk 2001 i Caudell 2003</i>	151

Tabela 74. Częstość przeprowadzania zabiegów ratujących na podstawie badań <i>Miszczyk 1999, Caudell 2003 i Bhatia 2011</i>	152
Tabela 75. Częstość występowania korzyści z leczenia na podstawie badań <i>Miszczyk 1999, Kriz 2012, Nair 1999, Bhatia 2011, Turcotte 1993 i Caudell 2003</i>	154
Tabela 76. Częstość występowania zmiany nasilenia bólu na podstawie badania <i>Nair 1999</i>	155
Tabela 77. Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych na podstawie badań <i>Kriz 2012 i Caudell 2003</i>	155
Tabela 78. Częstość występowania przerzutów odległych na podstawie badań <i>Turcotte 1993, Caudell 2003 i Kriz 2012</i>	156
Tabela 79. Mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych na podstawie badania <i>Caudell 2003</i>	156
Tabela 80. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Bennett 1993, Nair 1999, Ruka 2010, Leggon 2004, Caudell 2003 i Feigenberg 2003</i>	161
Tabela 81. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>Malone 1995, Feigenberg 2003, Ruka 2010, Turcotte 1993, Sharma 1990, Chakravarti 1999, Bennett 1993, Leggon 2004 i Caudell 2003</i>	163
Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Bennett 1993, Ruka 2010, Hart 1997, Leggon 2004 i Feigenberg 2003</i>	165
Tabela 83. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Sharma 2002, Nair 1999, Hart 1997, Ruggieri 2010, Feigenberg 2003, Boriani 2012 i Bertoni 1992</i>	166
Tabela 84. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>Turcotte 1993, Chakravarti 1999, Malone 1995, Junming 2008, Caudell 2003, Ruggieri 2010, Hart 1997 i Boriani 2012</i>	168
Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Ruggieri 2012, Feigenberg 2003, Malone 1995</i>	170

Tabela 86. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Nair 1999, Turcotte 1993 i Bhatia 2011</i>	171
Tabela 87. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>Nair 1999, Bhatia 2011, Miszczyk 1999 i Miszczyk 2001</i>	172
Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Bhatia 2011, Feigenberg 2003 i Miszczyk 2001</i>	173
Tabela 89. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych denosumabem	181
Tabela 90 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla denosumabu w populacji docelowej	198
Tabela 91. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...199	
Tabela 92. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	201
Tabela 93. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II i III etap	201
Tabela 94. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	202
Tabela 95. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	245
Tabela 96. Kryteria Cook.....	253
Tabela 97. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	253
Tabela 98. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	253
Tabela 99. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	254
Tabela 100. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	256

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	44
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	51
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	55

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Denosumab we wskazaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości – program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*. Raport Nr. AOTM Nr: AOTM-OT-431-32/2014, 2014
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 207/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-5
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*, 2014, 1
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (data dostępu 20.01.2015 r.)
5. Bujko K., *Podstawy radioterapii*, Gastroenterologia Kliniczna 2010, 2(4): 121-126
6. *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf (data dostępu 20.01.2015 r.)
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80 GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
9. Cowan R., Singh G., *Giant cell tumor of bone: A basic science perspective*, *Bone* 2013, 52: 238–246

-
10. *European Cancer Organisation* <http://2013.europeancancercongress.org/Scientific-Programme/Searchable-Programme.aspx#anchorScpr>, 2013 (data dostępu 09.10.2014)
 11. European Society for Medical Oncology, *Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, 2014, *Annals of Oncology* 25, (Supplement 3):113-123
 12. Faisham W.I., Zulmi W., Mutum S., Shuaib I.L., *Natural History of Giant Cell Tumour of the Bone*, *Singapore Medical Journal* 2003, Vol 44(7) : 362-365
 13. Ferrari S., Rutkowski P., Grimer R. i in., *Assessment of Surgical Downstaging in an Open-Label Phase 2 Trial of Denosumab in Patients With Giant Cell Tumor of Bone*, *ESMO* 2014, 1-23
 14. Główny Urząd Statystyczny, *Biuletyn Statystyczny*, ROK LVIII 2014 NR 8 (682), 2014, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spolesno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-82014,4,30.html> (data dostępu 22.09.2014 r.)
 15. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:149
 16. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 09.10.2014 r.)
 17. Karpik M., *Guz olbrzymiokomórkowy (tumor gigantocellularis, osteoclastoma) – epidemiologia, diagnostyka, leczenie*, *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2010, 3(6); Vol. 12, 207-215
 18. Lewis V., Gellman H., *Giant Cell Tumor Treatment and Management*, Medscape reference. *Drugs, Diseases and Procedures*, 2013, 1-10
 19. Lewis V., Gellman H., *Giant Cell Tumor*, Medscape reference. *Drugs, Diseases and Procedures*, 2013, 1-9
 20. Łożyńska-Podhrebela D., Ziółkowska E., Windorbska W., *Guz olbrzymiokomórkowy kręgu L3 : zastosowanie techniki IMRT – opis przypadku*, *Współczesna Onkologia* 2007, Vol. 11(10):506–509
 21. National Comprehensive Cancer Network, *Bone cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, wersja 1.2015, 1-83
-

-
22. National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre, *Denosumab (Xgeva) for recurrent or unresectable giant cell tumour of the bone – first or second line*, NIHR HSC ID: 6621, 1-8
 23. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*
 24. Ocana A., Tannock I., When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, *Journal of the National Cancer Institute* 2011, 103:16–20
 25. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public summary document. Denosumab, solution for injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva[®]*, 2013, 1-8
 26. Polska Unia Onkologii, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mięsaaki kości*, Tom I, 2013, 440-456
 27. Praca zbiorowa pod redakcją Renaty Duchnowskiej, „Spotkanie po ASCO 2009”, 3–4 lipca 2009 r., Gdynia, Via Medica 2009 163-179, <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/view/9258/7878> (data dostępu 13.10.2014)
 28. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 09.10.2014 r.)
 29. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 13.10.2014)
 30. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 31. Ruka W., Rutkowski P., Morysinski T. i in., *The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010, 78 (2) (pp 494-498)
 32. Stanisławowski M., Kmiec Z., *Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2009, 63: 234-241
-

-
33. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 1931-32
 34. Tacikowska M., *Guz olbrzymiokomórkowy i torbiel tętniakowata*, Centrum Onkologii – Instytut im. M.Skłodowskiej- Curie, Warszawa, 1-2
 35. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 36. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 08.10.2014)
 37. Xu S. F., Adams B., Yu X.C., Xu M., *Denosumab and giant cell tumour of bone—a review and future management considerations*, *Current Oncology* 2013, Volume 20(5): 442-447
 38. *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*, red. Nasierowska-Guttmejer A., Górnicka B., Centrum Onkologii, Oddział Gliwice Polskie Towarzystwo Patologów, 2013
 39. Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013

Badania włączone do analizy – I etap:

40. Kaiser P., Compton J., Caldwell J. i in., *Systemic Therapy in Patients with Resectable and Unresectable Cases of Giant Cell Tumor: A Systematic Review*, *Journal of Cancer Therapy* 2014, 5:339-353

Badania włączone do analizy – II etap:

41. Chawla S., Henshaw R., Seeger L. i in., *Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study*, *The Lancet Oncology*, 2013 14 (9) (pp 901-908)
 42. Martin-Broto J., Cleeland C., Glare P. i in., *Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: Interim results from a phase II study*, *Acta Oncol.* 2014 May 19:1-7
 43. Thomas D. Henshaw R. Skubitz K. i in., *Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study*, *The Lancet Oncology*, 2010 11 (3) (pp 275-280)
-

Badania włączone do analizy – III etap:

44. Bennett C., Marcus R., Million R. i in., *Radiation therapy for giant cell tumor of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1993 26 (2) (pp 299-304)
45. Bertoni F., Unni K, Beabout J., Ebersold M., *Giant cell tumor of the skull*, Cancer, 1992, 70 (5) (pp 1124-1132)
46. Bhatia S., Miszczyk L., Roelandts M. i in., *Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study*, Rare Tumors. 2011 Oct 21;3(4):e48
47. Boriani S., Bandiera S., Casadei R. i in., *Giant cell tumor of the mobile spine: A review of 49 cases*, Spine, 2012, 37 (1) (pp E37-E45)
48. Caudell J., Ballo M., Zagars G.K i in., *Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003, 57 (1) (pp 158-165)
49. Chakravarti A., Spiro I., Hug E. i in., *Megavoltage radiation therapy for axial and inoperable giant-cell tumor of bone*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1999, 81 (11) (pp 1566-1573)
50. Feigenberg S., Marcus R., Zlotecki R i in., *Radiation therapy for giant cell tumors of bone*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2003, (411) (pp 207-216)
51. Hart R., Boriani S., Biagini R. i in., *A system for surgical staging and management of spine tumors: A clinical outcome study of giant cell tumors of the spine*, Spine. 1997, 22 (15) (pp 1773-1783)
52. Junming M., Cheng Y., Dong C. i in., *Giant cell tumor of the cervical spine: A series of 22 cases and outcomes*, Spine 2008, 33 (3) (pp 280-288)
53. Kriz J., Eich H., Mucke R. i in., *Radiotherapy for giant cell tumors of the bone: A safe and effective treatment modality*, Anticancer Research. 2012, 32 (5) (pp 2069-2074),
54. Leggon R., Zlotecki R., Reith J., Scarborough M., *Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature*, Clin Orthop Relat Res. 2004 Jun;(423):196-207

-
55. Malone S., O'Sullivan B., Catton C. i in., *Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1995, 33 (3) (pp 689-694)
 56. Miszczyk L., Wydmański J., Spindel J., *Treatment of giant cell tumor of bone: surgery or radiotherapy?* Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 1999;64(6):657-62
 57. Miszczyk L., Wydmaniski J., Spindel J., *Efficacy of radiotherapy for giant cell tumor of bone: Given either postoperatively or as sole treatment*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001, 49 (5) (pp 1239-1242)
 58. Nair M., Jyothirmayi R., *Radiation therapy in the treatment of giant cell tumor of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1999, 43 (5) (pp 1065-1069)
 59. Ruggieri P., Mavrogenis A., Ussia G. i in., *Recurrence after and complications associated with adjuvant treatments for sacral giant cell tumor*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2010, 468 (11) (pp 2954-2961)
 60. Ruggieri P., Angelini A., Pala E., Mercuri M., *Infections in surgery of primary tumors of the sacrum*, Spine (Phila Pa 1976). 2012 Mar 1;37(5):420-8
 61. Ruka W., Rutkowski P., Morysinski T. i in., *The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010, 78 (2) (pp 494-498)
 62. Sharma R., Mahapatra A., Pawar S. i in., *Craniospinal giant cell tumors: Clinoradiological analysis in a series of 11 cases.*, Journal of Clinical Neuroscience. 2002, 9 (1) (pp 41-50)
 63. Sharma U., Malyappa R., Gupta A. i in., *Radiation treatment of osteoclastoma*, 1990, Indian J Cancer. Mar;27(1):1-10
 64. Turcotte R., Sim F., Unni K., *Giant cell tumor of the sacrum*, Clin Orthop Relat Res. 1993 Jun;(291):215-21
 65. Xu W., Li X., Huang W. i in., *Factors affecting prognosis of patients with giant cell tumors of the mobile spine: retrospective analysis of 102 patients in a single center*, Ann Surg Oncol. 2013 Mar;20(3):804-10
-

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa:

66. Amgen Inc., Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Number 07 Denosumab (XGEVA), 2013
67. *Charakterystyka* *Produktu* *Leczniczego* *Xgeva[®]*
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-
_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf) (data dostępu 20.01.2015 r.)
68. European Medicines Agency, List of signals discussed at PRAC since September 2012, 2014
69. Food And Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Xgeva (denosumab) injection, for subcutaneous use*, 2014
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap:

70. Abat F., Almenara M., Peiró A. i in., *Giant cell tumour of bone: A series of 97 cases with a mean follow-up of 12 years*, Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014 Aug 20. pii: S1888-4415(14)00161-1
 71. Abdel M., Papagelopoulos P., Morrey M. i in., *Surgical management of 121 benign proximal fibula tumors*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2010, 468 (11) (pp 3056-3062)
 72. Abdelrahman M., Bassiony A., Shalaby H., Assal M., *Cryosurgery and impaction subchondral bone graft for the treatment of giant cell tumor around the knee*, HSS J. 2009 Sep;5(2):123-8
 73. Aggarwal A., Jain A., Kumar S. i in., *Reconstructive procedures for segmental resection of bone in giant cell tumors around the knee*, Indian J Orthop. 2007 Apr;41(2):129-33
 74. Alsulaimani S., Turcotte R., *Iterative curettage is associated with local control in giant cell tumors involving the distal tibia tumor*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2013, 471 (8) (pp 2668-2674)
 75. Anract P., De Pinieux G., Cottias P. i in., *Malignant giant-cell tumours of bone. Clinicopathological types and prognosis: a review of 29 cases*, Int Orthop. 1998;22(1):19-26
 76. Asavamongkolkul A., Eamsobhana P., Waikakul S., Phimolsarnti R., *The outcomes of treatment of giant cell tumor of bone around the knee*, Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2012, 95 Suppl 9 (pp S122-128)
 77. Asavamongkolkul A., Waikakul S., Phimolsarnti R., Kiatisevi P., *Functional outcome following excision of a tumour and reconstruction of the distal radius*, Int Orthop. 2009 Feb;33(1):203-9
 78. Athanasian E., Wold L., Amadio P., *Giant cell tumors of the bones of the hand*, Journal of Hand Surgery. 22 (1) (pp 91-98), 1997
 79. Ayerza M., Aponte-Tinao L., Farfalli G. i in., *Joint preservation after extensive curettage of knee giant cell tumors*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2009, 467 (11) (pp 2845-2851)
 80. Balke M., Ahrens H., Streitbuerger A. i in., *Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2009, 135 (1) (pp 149-158)
-

-
81. Balke M., Campanacci L., Gebert C. i in., *Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic Giant Cell Tumour of Bone*, BMC Cancer. 2010 Aug 29;10:462
 82. Balke M., Schremper L., Gebert C. i in., *Giant cell tumor of bone: Treatment and outcome of 214 cases*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2008, 134 (9) (pp 969-978)
 83. Banerjee S., Sabui K., Chatterjee R. i in., *Sandwich reconstruction technique for subchondral giant cell tumors around the knee*, Current Orthopaedic Practice, 2012 23 (5) (pp 459-466)
 84. Bassiony A., *Giant cell tumour of the distal radius: Wide resection and reconstruction by non-vascularised proximal fibular autograft*, Annals of the Academy of Medicine Singapore. 2009, 38 (10) (pp 900-904)
 85. Beadel G., McLaughlin C., Aljassir F. i in., *Iliosacral resection for primary bone tumors: is pelvic reconstruction necessary?*, Clin Orthop Relat Res. 2005 Sep;438:22-9
 86. Becker W., Dohle J., Bernd L. i in., *Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 2008, 90 (5) (pp 1060-1067)
 87. Bell R., Davis A., Allan D., *Fresh osteochondral allografts for advanced giant cell tumors at the knee*, Journal of Arthroplasty. 1994, 9 (6) (pp 603-609)
 88. Benevenia J., Patterson F., Beebe K. i in., *Comparison of phenol and argon beam coagulation as adjuvant therapies in the treatment of stage 2 and 3 benign-aggressive bone tumors*, Orthopedics. 2012, 35 (3) (pp e371-e378)
 89. Bhagat S., Bansal M., Jandhyala R. i in., *Wide excision and ulno-carpal arthrodesis for primary aggressive and recurrent giant cell tumours*, International Orthopaedics. 2008, 32 (6) (pp 741-745)
 90. Bini S., Gill K., Johnston J., *Giant cell tumor of bone: Curettage and cement reconstruction*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 1995, (321) (pp 245-250)
 91. Blackley H., Wunder J., Davis A. i in., *Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1999, 81 (6) (pp 811-820)
-

-
92. Camargo O., Croci A., Oliveira C. i in., *Functional and radiographic evaluation of 214 aggressive benign bone lesions treated with curettage, cauterization, and cementation: 24 years of follow-up*, Clinics (Sao Paulo). 2005 Dec;60(6):439-44
 93. Campanacci M., Capanna R., Fabbri N., Bettelli G., *Curettage of giant cell tumor of bone. Reconstruction with subchondral grafts and cement*, Chir Organi Mov. 1990;75(1 Suppl):212-3
 94. Chanchairujira K., Jiranantanakorn T., Phimolsarnti R. i in., *Factors of local recurrence of giant cell tumor of long bone after treatment: plain radiographs, pathology and surgical procedures*, Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2011, 94 (10) (pp 1230-1237)
 95. Chen L., Ding X., Wang C. i in., *In-depth analysis of local recurrence of giant cell tumour of bone with soft tissue extension after intralesional curettage*, Radiol Med. 2014 Mar 7
 96. Chen T., Su Y., Chen W., *Giant cell tumors of the knee: Subchondral bone integrity affects the outcome*, International Orthopaedics. 2005, 29 (1) (pp 30-34),
 97. Chen W., Zhu H., Zhang L. i in., *Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation*, Radiology. 2010 Jun;255(3):967-78
 98. Chen Z., Chen Z., Zhang G., *Fibula grafting for treatment of aggressive benign bone tumor and malignant bone tumor of extremities*, Chin Med J (Engl). 1997 Feb;110(2):125-8
 99. Cho H., Park I., Han I. i in., *Giant cell tumor of the femoral head and neck: result of intralesional curettage*, Arch Orthop Trauma Surg. 2010 Nov;130(11):1329-33
 100. Chou L., Ho Y., Malawer M., *Tumors of the foot and ankle: Experience with 153 cases*, Foot and Ankle International. 2009, 30 (9) (pp 836-841)
 101. Chung D., Han C., Lee J., Lee S., *Outcomes of wrist arthroplasty using a free vascularized fibular head graft for Enneking stage II giant cell tumors of the distal radius*, Microsurgery. 2013, 33 (2) (pp 112-118)
 102. Clarkson P., Sandford K., Phillips A.E. i in., *Functional results following vascularized versus nonvascularized bone grafts for wrist arthrodesis following excision of giant cell tumors*, Journal of Hand Surgery. 2013, 38 (5) (pp 935-940.e1)
 103. Deheshi B., Jaffer S., Griffin A. i in., *Joint salvage for pathologic fracture of giant cell tumor of the lower extremity*, Clin Orthop Relat Res. 2007 Jun;459:96-104
-

-
104. Di Lorenzo N., Delfini R., Ciappetta P. i in., *Primary tumors of the cervical spine: surgical experience with 38 cases*, Surg Neurol. 1992 Jul;38(1):12-8
105. Domovitev S, Healey J, *Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate*, Ann Surg Oncol. 2010 Mar;17(3):694-701
106. Donati D., Wafa H., Di Bella C. i in., *Management of pelvic Giant Cell Tumours involving the acetabular bone*, Acta Orthopaedica Belgica. 2008, 74 (6) (pp 773-778)
107. Duan H., Zhang B., Yang H. i in., *Functional outcome of en bloc resection and osteoarticular allograft reconstruction with locking compression plate for giant cell tumor of the distal radius*, Journal of Orthopaedic Science. 2013, 18 (4) (pp 599-604)
108. Durr H., Maier M., Jansson V i in., *Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone*, European Journal of Surgical Oncology. 1999, 25 (6) (pp 610-618)
109. Errani C., Ruggieri P., Asenzio M. i in., *Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution*, Cancer Treatment Reviews. 2010, 36 (1) (pp 1-7)
110. Evaniew N., Tan V., Parasu N. i in., *Use of a calcium sulfate-calcium phosphate synthetic bone graft composite in the surgical management of primary bone tumors*, Orthopedics. 2013, 36 (2) (pp e216-e222)
111. Eyesan S., Idowu O., Obalum D. i in., *Surgical consideration for benign bone tumors*, Nigerian Journal of Clinical Practice. 2011, 14 (2) (pp 146-150)
112. Eyesan S., Ugwoegbulem O., Obalum D., *Bone cement in the management of cystic tumour defects of bone at National Orthopaedic Hospital, Igbobi, Lagos*, Niger J Clin Pract. 2009 Dec;12(4):367-70
113. Fain J., Unni K., Beabout J., Rock M., *Nonepiphyseal giant cell tumor of the long bones. Clinical, radiologic, and pathologic study*, Cancer. 1993 Jun 1;71(11):3514-9
114. Faisham W., Zulmi W., Halim A. i in., *Aggressive giant cell tumour of bone*, Singapore Medical Journal. 2006, 47 (8) (pp 679-683)
115. Fan Q., Ma B., Guo A. i in., *Surgical treatment of bone tumors in conjunction with microwave-induced hyperthermia and adjuvant immunotherapy. A preliminary report*, Chin Med J (Engl). 1996 Jun;109(6):425-31
-

-
116. Flouzat-Lachaniette C., Babinet A., Kahwaji A. i in., *Limited arthrodesis of the wrist for treatment of giant cell tumor of the distal radius*, Journal of Hand Surgery. 2013, 38 (8) (pp 1505-1512)
117. Fraquet N., Faizon G., Rosset P. i in., *Long bones giant cells tumors: Treatment by curettage and cavity filling cementation*, Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research. 2009, 95 (6) (pp 402-406)
118. Gao Z.-H., Yin J.-Q., Xie X.-B. i in., *Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement*, BMC Musculoskeletal Disorders. 15 (1), 2014, Article Number 330
119. Gaston C., Bhumbra R., Watanuki M. i in., *Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone?* Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2011, 93 B (12) (pp 1665-1669)
120. Ghert M., Rizzo M., Harrelson J., Scully S., *Giant-cell tumor of the appendicular skeleton*, Clin Orthop Relat Res. 2002 Jul;(400):201-10
121. Gitelis S., Mallin B., Piasecki P., Turner F., *Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone*, J Bone Joint Surg Am. 1993 Nov;75(11):1648-55
122. Goel S., Tuli S., Singh H., Sharma S. i in., *Allogenic decalbone in the repair of benign cystic lesions of bone*, International Orthopaedics. 1992, 16 (2) (pp 176-179)
123. Gottsauner-Wolf F., Kotz R., Knahr K. i in., *Rotationplasty for limb salvage in the treatment of malignant tumors at the knee. A follow-up study of seventy patients*, J Bone Joint Surg Am. 1991 Oct;73(9):1365-75
124. Gouin F., Dumaine V., *Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: Retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups)*, Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research. 2013, 99 (6 SUPPL) (pp S313-S318)
125. Gouin F., Rochwerger A., Di Marco A. i in., *Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone*, Eur J Cancer. 2014 Jul 23. pii: S0959-8049(14)00747-3
126. Guo W., Ji T., Tang X., Yang Y., *Outcome of conservative surgery for giant cell tumor of the sacrum*. Spine (Phila Pa 1976). 2009 May 1;34(10):1025-31
-

-
127. Guo W., Sun X., Zang J., Qu H., *Intralesional excision versus wide resection for giant cell tumor involving the acetabulum: Which is better?*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2012, 470 (4) (pp 1213-1220)
128. Harness N., Mankin H., Giant-cell tumor of the distal forearm, J Hand Surg Am. 2004 Mar;29(2):188-93
129. Hattori H. Matsuoka H. Yamamoto K., Radiological and histological analysis of synthetic bone grafts in recurring giant cell tumour of bone: a retrospective study, Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2010, 18 (1) (pp 63-67)
130. Hoch B., Inwards C., Sundaram M., Rosenberg A., *Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases*, J Bone Joint Surg Am. 2006 Sep;88(9):1998-2008
131. Humail SM(1), Kk GM, Zaidi IH, *Reconstruction of the distal radius with non-vascularised fibular graft after resection of giant cell tumour of bone*, J Orthop Surg (Hong Kong). 2014 Dec;22(3):356-9
132. Inoue Y., Frassica F., Sim F. i in., *Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue*, J Surg Oncol. 2000 Sep;75(1):42-50
133. Jamshidi K., Sami S., Modares-Nejad H., Jahansoz A., *Local recurrence in giant cell tumor of bone: Comparative study of two methods of surgical approach*, Journal of Research in Medical Sciences. 2008, 13 (5) (pp 223-229)
134. Jones K., DeYoung B., Morcuende J., Buckwalter J., *Ethanol as a local adjuvant for giant cell tumor of bone*, The Iowa orthopaedic journal. 2006, 26 (pp 69-76)
135. Kaban L., Troulis M., Wilkinson M. i in., *Adjuvant Antiangiogenic Therapy for Giant Cell Tumors of the Jaws*, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007, 65 (10) (pp 2018-2024)
136. Kafchitsas K., Habermann B., Proschek D. i in., *Functional results after giant cell tumor operation near knee joint and the cement radiolucent zone as indicator of recurrence*, Anticancer Research. 2010, 30 (9) (pp 3795-3799)
137. Kang L., Manoso M., Boland P. i in., *Features of grade 3 giant cell tumors of the distal radius associated with successful intralesional treatment*, J Hand Surg Am. 2010 Nov;35(11):1850-7
-

-
138. Khalil el S., Younis A., Aziz S., El Shahawy M., *Surgical management for giant cell tumor of bones*, J Egypt Natl Canc Inst. 2004 Sep;16(3):145-52
139. Khan M., Gray J., Carter S. i in., *Management of the giant-cell tumours of the distal radius*, Ann R Coll Surg Engl. 2004 Jan;86(1):18-24
140. Khan S., Kumar A., Inna P. i in., *Endoprosthetic replacement for giant cell tumour of the proximal femur*, J Orthop Surg (Hong Kong). 2009 Dec;17(3):280-3.
141. Kivioja A., Blomqvist C., Hietaniemi K. i in., *Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: A Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years*, Acta Orthopaedica. 2008, 79 (1) (pp 86-93)
142. Klenke F., Wenger D., Inwards C i in., *Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence*, Clin Orthop Relat Res. 2011 Feb;469(2):591-9
143. Klenke F., Wenger D., Inwards C. i in., *Recurrent giant cell tumor of long bones: Analysis of surgical management*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2011, 469 (4) (pp 1181-1187)
144. Kocher M., Gebhardt M., Mankin H., *Reconstruction of the distal aspect of the radius with use of an osteoarticular allograft after excision of a skeletal tumor*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1998, 80 (3) (pp 407-419)
145. Kotrych D., Bohatyrewicz A., Kotrych K. i in., *Clinical and radiological evaluation of malignant metaplasia of benign primary bone tumors on the material of University Orthopaedic Department of Szczecin between 2002-2007*, Chirurgia narządów ruchu i ortopedia polska. 2009, 74 (1) (pp 41-45)
146. Kremen Jr. T., Bernthal N., Eckardt M., Eckardt J., *Giant cell tumor of bone: Are we stratifying results appropriately?*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2012, 470 (3) (pp 677-683)
147. Kumta S., Leung P., Yip K. i in., *Vascularized bone grafts in the treatment of juxta-articular giant-cell tumors of the bone*, Journal of Reconstructive Microsurgery. 1998, 14 (3) (pp 185-190)
148. Kundu Z., Gogna P., Singla R. i in., *Joint Salvage Using Sandwich Technique for Giant Cell Tumors*, J Knee Surg. 2014 Apr 21
149. Kundu Z., Gupta V., Sangwan S., Rana P., *Curettage of benign bone tumors and tumor like lesions: A retrospective analysis*, Indian J Orthop. 2013 May;47(3):295-301
-

-
150. Kwan M., Ng E., Penafort R. i in., *Resection arthrodesis for primary bone tumour about the knee*, The Medical journal of Malaysia. 2005, 60 Suppl C (pp 66-71)
151. Labs K., Perka C., Schmidt R., *Treatment of stages 2 and 3 giant-cell tumor*, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2001, 121 (1-2) (pp 83-86)
152. Lackman R., Hosalkar H., Ogilvie C. i in., *Intralesional curettage for grades II and III giant cell tumors of bone*, Clinical Orthopaedics and Related Research, 2005 (438) (pp 123-127)
153. Lausten G., Jensen P., Schiodt T., Lund B., *Local recurrences in giant cell tumour of bone: Long-term follow up of 31 cases*, International Orthopaedics. 1996, 20 (3) (pp 172-176)
154. Lewis V., Wei A., Mendoza T. i in., *Argon beam coagulation as an adjuvant for local control of giant cell tumor*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2007, (454) (pp 192-197)
155. Li J., Yang Z., Li Z i in., *Knee reconstruction with preservation of the meniscus in tibial giant cell tumor*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2008, 466 (12) (pp 3101-3107)
156. Lim Y., Tan M., *Treatment of benign giant cell tumours of bone in Singapore*, Annals of the Academy of Medicine Singapore. 2005, 34 (3) (pp 235-237)
157. Lin W., Lan T., Chen C. i in., *Similar local control between phenol- and ethanol-treated giant cell tumors of bone*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2011, 469 (11) (pp 3200-3208)
158. Lv C., Tu C., Min L., Duan H., *Allograft arthrodesis of the knee for giant cell tumors*, Orthopedics. 2012, 35 (3) (pp e397-e402)
159. Malawer M., Bickels J., Meller I. i in., *Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor: A long term followup study*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 1999, (359) (pp 176-188),
160. Malawer M., Dunham W., *Cryosurgery and acrylic cementation as surgical adjuncts in the treatment of aggressive (benign) bone tumors: Analysis of 25 patients below the age of 21*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 1991, (262) (pp 42-57)
-

-
161. Malek F., Krueger P., Hatmi Z. i in., *Local control of long bone giant cell tumour using curettage, burring and bone grafting without adjuvant therapy*, International Orthopaedics. 2006, 30 (6) (pp 495-498)
162. Malhotra R, Kiran Kumar G., Digge V., Kumar V., *The clinical and radiological evaluation of the use of an allograft-prosthesis composite in the treatment of proximal femoral giant cell tumours*, Bone Joint J. 2014 Aug;96-B(8):1106-10
163. Mankin H., Hornicek F., *Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study*, Clin Orthop Relat Res. 2005 Oct;439:144-50
164. Martin C., McCarthy E., *Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature*, Iowa Orthop J. 2010;30:69-75
165. Maruthainar K., Dunstan E., Hamilton P. i in., *Massive endoprostheses for giant cell tumours of the distal femur: A 12-year follow-up*, Knee. 2006 Oct;13(5):378-81
166. Mayilvahanan N., Paraskumar M., Sivaseelam A., Natarajan S., *Custom mega-prosthetic replacement for proximal humeral tumours*, Int Orthop. 2006 Jun;30(3):158-62
167. McCarthy E., Weber K., *Giant cell tumor of bone in elderly patients: a study of ten patients*, The Iowa orthopaedic journal. 2009, 29 (pp 79-82)
168. McGough R., Rutledge J., Lewis V. i in., *Impact severity of local recurrence in giant cell tumor of bone*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2005, (438) (pp 116-122)
169. Ming Z., Kangwu C., Huilin Y. i in., *Analysis of risk factors for recurrence of giant cell tumor of the sacrum and mobile spine combined with preoperative embolization*, Turk Neurosurg. 2013;23(5):645-52
170. Moon M., Kim S., Moon J. i in., *Treating giant cell tumours with curettage, electrocautery, burring, phenol irrigation, and cementation*, J Orthop Surg (Hong Kong). 2013 Aug;21(2):209-12
171. Morii T., Yabe H., Morioka H. i in., *Curettage and allograft reconstruction for giant cell tumours*, Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2008, 16 (1) (pp 75-79)
172. Muramatsu K., Ihara K., Taguchi T., *Treatment of giant cell tumor of long bones: Clinical outcome and reconstructive strategy for lower and upper limbs*, Orthopedics. 2009, 32 (7) (pp 491)
-

-
173. Natarajan M., Bose J., Rajkumar G., *Proximal femoral reconstruction with custom mega prosthesis*, Int Orthop. 2003;27(3):175-9
174. Natarajan M., Chandra Bose J., Viswanath J. i in., *Custom prosthetic replacement for distal radial tumours*, Int Orthop. 2009 Aug;33(4):1081-4
175. Ng E., Saw A., Sengupta S. i in., *Giant cell tumour of bone with late presentation: Review of treatment and outcome*, Journal of Orthopaedic Surgery. 2002, 10 (2) (pp 120-128)
176. Niimi R., Matsumine A., Hamaguchi T. i in., *Prosthetic limb salvage surgery for bone and soft tissue tumors around the knee*, Oncol Rep. 2012 Dec;28(6):1984-90
177. Niu X., Zhang Q., Hao L. i in., *Giant cell tumor of the extremity: Retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 2012, 94 (5) (pp 461-467)
178. Nouri H., Hedi Meherzi M., Ouertatani M. i in., *Calcitonin use in giant cell bone tumors*, Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research. 2011, 97 (5) (pp 520-526)
179. Oda Y., Miura H., Tsuneyoshi M., Iwamoto Y., *Giant cell tumor of bone: oncological and functional results of long-term follow-up*, Japanese journal of clinical oncology. 1998, 28 (5) (pp 323-328)
180. O'Donnell R., Springfield D., Motwani H. i in., *Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1994, 76 (12) (pp 1827-1833)
181. Oh J., Yoon P., Lee S. i in., *Surgical treatment of giant cell tumour of long bone with anhydrous alcohol adjuvant*, International Orthopaedics. 2006 30 (6) (pp 490-494)
182. O'Keefe R., O'Donnell R., Temple H. i in., *Giant cell tumor of bone in the foot and ankle*, Foot Ankle Int. 1995 Oct;16(10):617-23
183. Oliveira V., Van Der Heijden L., Van Der Geest I.C i in., *Giant cell tumours of the small bones of the hands and feet: Long-term results of 30 patients and a systematic literature review*, Bone and Joint Journal. 2013, 95 B (6) (pp 838-845)
184. Ozdemir H., Yildiz Y., Yilmaz C., Saglik Y., *Tumors of the foot and ankle: Analysis of 196 cases*, Journal of Foot and Ankle Surgery. 1997, 36 (6) (pp 403-408)
-

-
185. Pals S., Wilkins R., *Giant cell tumor of bone treated by curettage, cementation, and bone grafting*, Orthopedics. 1992, 15 (6) (pp 703-708)
186. Panchwagh Y., Puri A., Agarwal M. i in., *Giant cell tumor - distal end radius: Do we know the answer?* Indian J Orthop. 2007 Apr;41(2):139-45
187. Peel T., May D., Buising K. i in., *Infective complications following tumour endoprosthesis surgery for bone and soft tissue tumours*, Eur J Surg Oncol. 2014 Sep;40(9):1087-94
188. Peng-Fei S., Yu-Hua J., *Reconstruction of distal radius by fibula following excision of grade III giant cell tumour: Follow-up of 18 cases*, International Orthopaedics. 2011, 35 (4) (pp 577-580)
189. Pietschmann M., Dietz R., Utzschneider S. i in., *The influence of adjuvants on local recurrence rate in giant cell tumour of the bone*, Acta Chirurgica Belgica. 2010, 110 (6) (pp 584-589)
190. Puri A., Gulia A., Agarwal M., Reddy K., *Ulnar translocation after excision of a Campanacci grade-3 giant-cell tumour of the distal radius: An effective method of reconstruction*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2010, 92 (6) (pp 875-879)
191. Puri A., Subin B., Agarwal M., *Fibular centralisation for the reconstruction of defects of the tibial diaphysis and distal metaphysis after excision of bone tumours*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series B. 2009, 91 (2) (pp 234-239)
192. Puthoor D., Iype W., *Giant cell tumor: Curettage and bone grafting*, Indian J Orthop. 2007 Apr;41(2):121-3
193. Rajani R., Schaefer L., Scarborough M., Gibbs C., *Giant Cell Tumors of the Foot and Ankle Bones: High Recurrence Rates After Surgical Treatment*, J Foot Ankle Surg. 2014 Oct 28. pii: S1067-2516(14)00422-0
194. Ramamurthy R., Bose J., Muthusamy V. i in., *Staged sacrectomy - An adaptive approach: Clinical article*, Journal of Neurosurgery: Spine. 2009, 11 (3) (pp 285-294)
195. Rastogi S., Prashanth I., Khan S. i in., *Giant cell tumor of bone: Is curettage the answer?*, Indian J Orthop. 2007 Apr;41(2):109-14
196. Renard A., Veth R., Pruszczynski M. i in., *Giant cell tumor of bone: oncologic and functional results*, J Surg Oncol. 1994 Dec;57(4):243-51
-

-
197. Rooney R., Asirvatham R., Lifeso R. i in., *Giant cell tumour of bone*, International Orthopaedics. 1993, 17 (2) (pp 87-92)
198. Saglik Y., Yildiz Y., Karakas A. i in., *Giant cell tumor of bone*, Bull Hosp Jt Dis. 1999;58(2):98-104
199. Saibaba B., Chouhan D., Kumar V i in. *Curettage and reconstruction by the sandwich technique for giant cell tumours around the knee*, J Orthop Surg (Hong Kong). 2014 Dec;22(3):351-5
200. Saikia K., Bhattacharyya T. Bhuyan S. i in., *Local recurrences after curettage and cementing in long bone giant cell tumor*, Indian J Orthop. 2011 Mar;45(2):168-73
201. Saikia K., Bhuyan S. Saikia S. i in., *Resection and arthrodesis of the knee joint for giant cell tumours of bone*, J Orthop Surg (Hong Kong). 2010 Aug;18(2):208-14
202. Saini R., Bali K., Bachhal V. i in., *En bloc excision and autogenous fibular reconstruction for aggressive giant cell tumor of distal radius: a report of 12 cases and review of literature*, Journal of orthopaedic surgery and research. 2011, 6 (pp 14)
203. Saiz P., Virkus W., Piasecki P. i in., *Results of giant cell tumor of bone treated with intralesional excision*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2004, (424) (pp 221-226)
204. Sakayama K., Sugawara Y., Kidani T. i in., *Diagnostic and therapeutic problems of giant cell tumor in the proximal femur*, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2007, 127 (10) (pp 867-872)
205. Sanjay B., Frassica F., Frassica D. i in., *Treatment of giant-cell tumor of the pelvis*, J Bone Joint Surg Am. 1993 Oct;75(10):1466-75
206. Seethalakshmi, Viswanathan, Jambhekar N., *Metastatic giant cell tumor of bone: Are there associated factors and best treatment modalities?*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2010, 468 (3) (pp 827-833)
207. Sharil A., Nawaz A., Nor Azman M. i in., *Early functional outcome of resection and endoprosthesis replacement for primary tumor around the knee*, Malaysian Orthopaedic Journal. 2013, 7 (1) (pp 30-35)
208. Sheth D., Healey J., Sobel. M i in., *Giant cell tumor of the distal radius*, Journal of Hand Surgery. 1995, 20 (3 I) (pp 432-440)
-

-
209. Shih H., Chen Y., Huang T. i in., *Semistructural allografting in bone defects after curettage*, Journal of Surgical Oncology. 1998, 68 (3) (pp 159-165)
210. Shih L., Chen T., Lo W., *Limb salvage surgery for locally aggressive and malignant bone tumors*, Journal of Surgical Oncology. 1993, 53 (3) (pp 154-160)
211. Siebenrock K., Unni K., Rock M., *Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up*, J Bone Joint Surg Br. 1998 Jan;80(1):43-7
212. Spindel J., Chrobok A., Mrozek T. i in., *Evaluation of methods of bone defect reconstruction after iliac tumor resections*, Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja. 2005, 7 (6) (pp 590-594)
213. Su Y., Chen W., Chen T., *Giant-cell tumors of bone: An analysis of 87 cases*, International Orthopaedics. 2004, 28 (4) (pp 239-243)
214. Sun S., Zhang Q., Zhao C.-S., Cai J., *Long-term outcomes of ultrasonic scalpel treatment in giant cell tumor of long bones.*, Oncology Letters 2014, 8 (1):145-150
215. Sun W., Li J., Li Q. i in., *Clinical effectiveness of hemipelvic reconstruction using computer-aided custom-made prostheses after resection of malignant pelvic tumors*, The Journal of Arthroplasty 2011, 26(8):1508-13
216. Suzuki Y., Nishida Y., Yamada Y. i in., *Re-operation results in osteoarthritic change of knee joints in patients with giant cell tumor of bone*, Knee 2007, 14(5): 369-374
217. Szalay K., Antal I., Kiss J., Szendroi M., *Comparison of the degenerative changes in weight-bearing joints following cementing or grafting techniques in giant cell tumour patients: Medium-term results.*, International Orthopaedics 2006, 30(6): 505-509
218. Takeuchi A., Tsuchiya H., Niu X. i in., *The prognostic factors of recurrent GCTB: a cooperative study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group.*, Journal of Orthopaedic Science 2011, 2:196-202
219. Taraz-Jamshidi M., Gharadaghi M., Mazloumi S. i in., *Clinical outcome of en-block resection and reconstruction with nonvascularized fibular autograft for the treatment of giant cell tumor of distal radius.*, Journal of Research in Medical Sciences 2014, 19(2): 117-121
220. Teixeira L., Vilela J., Miranda R. i in., *Giant cell tumors of bone: nonsurgical factors associated with local recurrence*, Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica 2014, 48(2):136-40
221. Tigani D., Donati D., Moscato M. i in., *Reconstruction by Grosse-Kempf nailing in resections for bone tumor*, La Chirurgia degli Organi di Movimento 1996, 81(1):31-41
-

-
222. Trieb K., Bitzan P., Lang S. i in., *Recurrence of curetted and bone-grafted giant-cell tumours with and without adjuvant phenol therapy*, European Journal of Surgical Oncology 2001, 27(2): 200-202
223. Tse L.F., Wong K.C., Kumta S.M. i in., *Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study.*, Bone 2008, 42(1): 68-73
224. Tunn P.U., Pomraenke D., Goerling U., Hohenberger P., *Functional outcome after endoprosthetic limb-salvage therapy of primary bone tumours-a comparative analysis using the MSTS score, the TESS and the RNL index*. International Orthopaedics. 2008, 32(5):619-25
225. Tunn P.-U., Schlag P.M., *Giant Cell Tumor of Bone. An Evaluation of 87 Patients*, Zeitschrift fur Orthopadie und Ihre Grenzgebiete 2003, 141(6): 690-698
226. Turcotte R., Wunder J., Isler M. i in., *Giant cell tumor of long bone: A Canadian Sarcoma Group study*, Clinical Orthopaedics and Related Research 2002, 397: 248-258
227. Van der Heijden L., Dijkstra P., Campanacci D. i in., *Giant cell tumor with pathologic fracture: should we curette or resect?*, Clinical orthopaedics and related research 2013, 471(3): 820-829
228. Van der Heijden L., Van de Sande M., Dijkstra P., *Soft tissue extension increases the risk of local recurrence after curettage with adjuvants for giant-cell tumor of the long bones*, Acta Orthopedica 2012, 83(4):401-5
229. Van Der Heijden L., Van De Sande M., Heineken A. i in., *Mid-term outcome after curettage with polymethylmethacrylate for giant cell tumor around the knee: Higher risk of radiographic osteoarthritis?*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A 2013, 95(21): e1591-e15910
230. Van Der Heijden L., Van Der Geest I., Bart Schreuder H. i in., *Liquid nitrogen or phenolization for giant cell tumor of bone?: A comparative cohort study of various standard treatments at two tertiary referral centers.*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A 2014, 96(5): e351-e359
231. Vander Griend R., Funderburk C., *The treatment of giant-cell tumors of the distal part of the radius.*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1993, 75(6): 899-908
232. Vidyadhara S., Rao S, *A novel approach to juxta-articular aggressive and recurrent giant cell tumours: resection arthrodesis using bone transport over an intramedullary nail*, International Orthopaedics 2007, 31(2):179-84
-

-
233. Vidyadhara S., Rao S., *Techniques in the management of juxta-articular aggressive and recurrent giant cell tumors around the knee*. European Journal of Surgical Oncology 2007, 33(2):243-51
234. Vult von Steyern F., Bauer H., Trovik C. i in., *Treatment of local recurrences of giant cell tumour in long bones after curettage and cementing*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series B 2006, 88(4): 531-535
235. Wada T., Kaya M., Nagoya S. i in., *Complications associated with bone cementing for the treatment of giant cell tumors of bone*, Journal of Orthopaedic Science 2002, 7(2):194-198
236. Waldram M., Sneath R., *Is bone graft necessary: Analysis of twenty cases of giant cell tumour of bone treated by curettage without graft*, International Orthopaedics 1990, 14(2): 129-133
237. Wan R., Zhang W., Xu J. i in., *The outcome of surgical treatment for recurrent giant cell tumor in the appendicular skeleton*, Journal of Orthopaedic Science 2012, 17(4): 464-469
238. Wang H., Chien S., Lin G., *Management of grade III giant cell tumors of bones*, Journal of Surgical Oncology 2005, 92(1): 46-51
239. Ward W., Li G., *Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series.*, Clinical Orthopaedics and Related Research 2002 397:259-70.
240. Wijsbek A., Vazquez-Garcia B., Grimer R. i in., *Giant cell tumour of the proximal femur: Is joint-sparing management ever successful?*, Bone and Joint Journal 2014, 96 B(1): 127-131
241. Williams J., Hodari A., Janevski P. i in., *Recurrence of Giant Cell Tumors in the Hand: A Prospective Study*, Journal of Hand Surgery 2010, 35(3): 451-456
242. Wirbel R., Kessler G., Lommel D., *Multicentric osseous giant cell tumor*, Rofo 2014, 186(5):508-10
243. Wysocki R., Soni E., Virkus W. i in., *Is intralesional treatment of giant cell tumor of the distal radius comparable to resection with respect to local control and functional outcome?*, Clin Orthop Relat Res. 2015 Feb;473(2):706-15.
244. Xing R., Yang J., Kong Q. i in., *Giant cell tumour of bone in the appendicular skeleton an analysis of 276 cases.*, Acta Orthopaedica Belgica 2013, 79(6): 731-737
245. Xu H., Niu X., Zhang Q. i in., *Subchondral bone grafting reduces degenerative change of knee joint in patients of giant cell tumor of bone.*, Chinese Medical Journal 2013, 126(16): 3053-3056
-

-
246. Yamamoto T., Onga T., Marui T., Mizuno K., *Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours. Clinical results*, Journal of Bone and Joint Surgery 2000, 82(8): 1117-20.
247. Yanagawa T., Watanabe H., Shinozaki T., Takagishi K., *Curettage of benign bone tumors without grafts gives sufficient bone strength: A case-series of 78 patients.*, Acta Orthopaedica 2009, 80(1): 9-13
248. Yu X., Xu M., Song R. i in., *Long-term outcome of giant cell tumors of bone around the knee treated by en bloc resection of tumor and reconstruction with prosthesis*, Orthopaedic surgery 2010, 2(3): 211-217
249. Yu X., Xu M., Xu S., Su Q., *Clinical outcomes of giant cell tumor of bone treated with bone cement filling and internal fixation, and oral bisphosphonates*, Oncology Letters 2013, 5(2): 447-451
250. Zhang Z., Xu J., Yao Y. i in., *Giant cell tumors of the skull: A series of 18 cases and review of the literature*, Journal of Neuro-Oncology 2013, 115(3): 437-444
251. Zhen W., Yaotian H., Songjian L. i in., *Giant-cell tumour of bone. The long-term results of treatment by curettage and bone graft.*, Journal of Bone and Joint Surgery 2004, 86(2): 212-216
-