



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów
z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do
kości**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0380

Warszawa, lipiec 2011

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy analiz przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny:

- [REDACTED] Analiza kliniczna „Porównanie kwasu zoledronowego z pamidronianem i kłodronianem w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości - przegląd systematyczny”, [REDACTED] 2010
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet „Kwas zoledronowy w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości [REDACTED] [REDACTED] grudzień 2010 Autorzy aktualizacji (2010 r.)
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna „Kwas zoledronowy w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”, [REDACTED] maj 2011

Zastosowane skróty:

BIOJ – (ang. bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw) – osteonekroza szczęki/żuchwy związana ze stosowaniem bisfosfonianów

BMD – (ang. bone mineral density) gęstość mineralna kości

RGK – rak gruczołu krokowego

hRGK - hormonooporny rak gruczołu krokowego

SRE – (ang. skeletal-related events) – zdarzenia kostne

ZOL – kwas zoledronowy

KLO – kłodronian

PAM – pamidronian

PLA – placebo

PSA – (ang. prostate specific antigen) swoisty antygen sterczowy

TIH – (ang. tumor-induced hypercalcemia) - hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

| | |
|--|----------|
| Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości | 1 |
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 5 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Problem zdrowotny | 7 |
| 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 10 |
| 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 10 |
| 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli | 12 |
| 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych | 12 |
| 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 12 |
| 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory | 12 |
| 2.3.1. Interwencje | 12 |
| 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne | 12 |
| 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane | 13 |
| 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie | 13 |
| 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie | 13 |
| 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 13 |
| 2.3.2. Komparatory | 15 |
| 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu | 15 |
| 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję | 15 |
| 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 15 |
| 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w | 15 |
| 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie | 15 |
| 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z | 16 |
| 2.3.2.6.1. dokonywaną oceną | 16 |
| 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ | 17 |
| 3.1. Opinie ekspertów | 17 |
| 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej | 18 |
| 4.1. Rekomendacje kliniczne | 18 |
| 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 22 |
| 5. Finansowanie ze środków publicznych | 25 |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 25 |
| 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 26 |
| 6. Wskazanie dowodów naukowych | 27 |
| 6.1. Analiza kliniczna | 27 |
| 6.1.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi | 27 |
| 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej | 28 |
| 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna | 28 |

| | | |
|------------|--|----|
| 6.1.2.1.1. | Informacje z raportu | 28 |
| 6.1.2.1.2. | Inne odnalezione informacje..... | 37 |
| 6.1.2.2. | Bezpieczeństwo | 39 |
| 6.1.2.2.1. | Informacje z raportu | 39 |
| 6.1.2.2.2. | Inne odnalezione informacje..... | 43 |
| 6.2. | Analiza ekonomiczna..... | 46 |
| 6.2.1. | Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi..... | 46 |
| 6.2.2. | Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej..... | 47 |
| 6.2.2.1. | Informacje z raportu | 47 |
| 6.3. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 51 |
| 6.3.1. | Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM..... | 51 |
| 6.3.2. | Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia | 52 |
| 6.3.2.1. | Informacje z raportu | 52 |
| 6.3.2.2. | Informacje z innych źródeł | 55 |
| 6.3.3. | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne | 56 |
| 7. | Podsumowanie | 57 |
| 7.1. | Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich..... | 57 |
| 7.2. | Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 57 |
| 8. | Piśmiennictwo..... | 62 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2010.04.19, MZ=PLE-460-8365-246/GB/10

30.09.2010 (MZ-PLE-460-8365-246/GB/10) - z późn. zmianami

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

28.02.2011 (MZ-PLE-460-8365-366/GB/11)

15.03.2011 (MZ-PLE-460-8365-274/GB/10)

30.06.2011 (MZ-PLE-460-8365-416/GB/11)

08.08.2011 (MZ-PLE-460-8365-438/GB/11)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Kwas zoledronowy (Zometa®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Europharm Limited / Novartis Poland

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Bisfosfoniany pierwszej generacji:
 - *Natrii clodronas* - Bonefos, Clodrobon (BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY)
 - *Dinatrii clodronas* - Sindronat (ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA)
2. Aminobisfosfoniany:
 - *Natrii pamidronas* - Aredia (NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY)
 - *Dinatrii pamidronas* - Clastodron (ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA); Pamidia (FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA); Pamidronat medac (MEDAC GMBH, NIEMCY); Pamidronat-ratiopharm (RATIOPHARM GMBH, NIEMCY); Pamifos-1, 30, 60, 90 (VIPHARM S.A., POLSKA); Pamistad (STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY); Pamitor (TORREX CHIESI PHARMA GMBH, AUSTRIA)
 - *Acidum pamidronicum* - Pamisol (HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA)

Źródło: Biuletyn informacji o lekach, strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mzios.gov.pl>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)** – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Pismo MZ z dnia 19 kwietnia 2010r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), w związku z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Ostateczny termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM został ustalony na 8 sierpnia 2011r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-438/GB/11 z dnia 21.06.2011r.). AW-1, 2

Wskazanie podane w zleceniu Ministra Zdrowia jest węższe w porównaniu do wskazania zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Zometa.

Podmiot odpowiedzialny przedłożył AOTM następujące analizy HTA:

- [redacted] (Autorzy aktualizacji 2010r.), Analiza kliniczna „Porównanie kwasu zoledronowego z pamidronianem i kłodronianem w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości - przegląd systematyczny [redacted] 2010;
- [redacted] Analiza wpływu na budżet „Kwas zoledronowy w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości [redacted] grudzień 2010 Autorzy aktualizacji (2010r.).
- [redacted] Analiza ekonomiczna „Kwas zoledronowy w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”, Wersja 2.00 [redacted] – maj 2011.

We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna wydała dotychczas 1 stanowisko/rekomendację (patrz punkt 2.3.2.6).

2.1. Problem zdrowotny

Biorąc pod uwagę wskazania ujęte w problemie decyzyjnym oraz wskazania zarejestrowane (patrz punkt 2.3.1.2) problem zdrowotny w istocie obejmuje: zdarzenia kostne (SRE – ang. skeletal-related events) oraz leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH – ang. tumor-induced hypercalcemia) w raku prostaty.

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10:

C79.5 Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego; C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (RGK) powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. W większości ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się RGK wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Początkowo RGK jest ograniczony do narządu, a następnie dochodzi do zwiększenia masy nowotworu oraz do naciekania tkanek sąsiadujących (stadium miejscowego zaawansowania). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujęć moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych.

Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej występują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%). Pod względem charakteru obrazu radiograficznego można wyróżnić przerzuty osteolityczne i osteoblastyczne (osteosklerotyczne), jednak ze względu na wzajemne oddziaływanie osteoklastów i osteoblastów przerzuty w kościach nigdy nie mają jednolitego charakteru (tzn. wyłącznie zmian litycznych lub blastycznych). Można raczej mówić o przerzutach z przewagą zmian osteolitycznych (szpiczak plazmocytowy, rak nerki, czerniak) lub osteoblastycznych (rak piersi). AW-3, 4

Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów (najczęściej) lub osteoblastów w przebiegu nowotworów dokonuje się za pośrednictwem czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe, do których zaliczają się: białko parathormonopodobne (PTHrP, ang. *parathormon-related protein*), transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , ang. *transforming growth factor α*), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF, ang. *tumor necrosis factor*) i inne. Ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamanie patologiczne kręgow lub innych kości; ucisk na rdzeń kręgowy; hiperkalcemia; wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Zmiany kostne mogą się bezpośrednio wiązać z obecnością w kościach komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi lub analogi gonadoliberyny u chorych na RGK). Patomechanizm zdarzeń kostnych może być złożony i z tego powodu wyróżnia się:

— zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (CIBD, ang. *cancer-induced bone disease*);

— stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (CTIBL, ang. *cancer treatment-induced bone loss*). AW-3

Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Najpierw zajęte zostają węzły chłonne zasłonowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). RGK należy do nowotworów, które szczególnie często powodują przerzuty do układu kostnego. Przerzuty mogą mieć obraz zmian osteolitycznych lub osteoblastycznych, ale charakterystyczne dla RGK są zmiany osteoblastyczne powstałe wskutek pierwotnie nasilonej resorpcji kości z wtórnym wzmożeniem procesu kościotworzenia. Dochodzi wówczas do patologicznego zwiększenia gęstości zmienionej kości. Częstość występowania zdarzeń kostnych w przebiegu RGK wynosi odpowiednio: konieczność napromieniania kości - 33%, złamania patologiczne - 25%, hiperkalcemia - 25%, kompresja rdzenia kręgowego - 8% i konieczność zastosowania interwencji chirurgicznej - 4% (łączna częstość zdarzeń kostnych - 49%). W przypadku RGK przerzuty do kości występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następową niedokrwistością. AW-3, 4.

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia jest najprawdopodobniej najczęstszym zaburzeniem metabolicznym w przebiegu choroby nowotworowej. Obecność podwyższonego stężenia wapnia w surowicy utrudnia kontrolę objawów zarówno somatycznych, jak i psychicznych, tj. bólu, nudności, wymiotów, dezorientacji, pobudzenia psychoruchowego. Nierozpoznana i nieleczona hiperkalcemia znacząco pogarsza jakość życia pacjentów, a nierzadko doprowadza do wcześniejszej śmierci niż wynikałoby to z rozwoju samej choroby podstawowej. Występuje również u chorych bez obecności przerzutów w układzie kostnym. AW-5

Osteonekroza szczęki/żuchwy

Osteonekroza szczęki / żuchwy (BIOJ – ang. *bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*) – związana ze stosowaniem bisfosfonianów, charakteryzuje się występowaniem odsłoniętych kości w rejonie żuchwy, szczęki i podniebienia, są to zmiany niegojące się, lub gojące się źle przez okres 6-8 tygodni.

Uważa się, że osteonekroza szczęki (żuchwy) występuje z powodu złożonego wzajemnego nakładania się, synergicznego niekorzystnego wpływu bisfosfonianów, powodując uogólnione zaburzenia metabolizmu kostnego, na który szczęki są szczególnie wrażliwe, obecność zakażenia miejscowego i / lub urazu oraz hipounaczynienia. W efekcie kości nie są w stanie sprostać szczytowemu zapotrzebowaniu podczas naprawy

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

i przebudowy kości, występującemu po urazach po ekstrakcji zęba lub zębów, lub innych zabiegach chirurgicznych i następuje ich martwica.

W patogenezie BIOJ, brany jest pod uwagę wieloczynnikowy model, w którym wymienia się następujące czynniki:

- inną wrażliwość układu stomatognatycznego (ze względu na ciągły wpływ siły żucia, szczęki charakteryzują się większym metabolizmem kostnym niż inne obszary szkieletu, np. 10-20% wyższe niż w kości udowej, ten wyższy metabolizm jest niezbędny do naprawy mikrołamań. Z drugiej strony, wyższy metabolizm kości wymaga lepszego ukrwienia, które w terapii bisfosfonianami, jest odpowiedzialne za ich wyższe stężenie w tkance kostnej. Dodatkowo, błona śluzowa jamy ustnej jest cienka i podatna na urazy i uszkodzenia, co ułatwia dostęp bakterii do kości. Okoliczności te mogą wspierać rozwój BIOJ);
- zaburzenia metabolizmu kostnego (bisfosfoniany hamują resorpcję kości. To spowalnia tempo metabolizmu kości i zmniejsza unaczynienie tkanki kostnej, co z kolei hamuje wymianę starej tkanki kostnej na nową, co prowadzi do nagromadzenia mikrołamań. Dalsze uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej ułatwiają przenikanie bakterii, co ułatwia rozwój BIOJ);
- toksyczny efekt bisfosfonianów w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej (działanie tłumiące bisfosfonianów na płaskonabłonkowe komórki nabłonka, które jest odpowiedzialne za opóźnienie procesu gojenia uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej, przenikanie bakterii);
- czynnik zakaźny, czynniki genetyczne i zaburzenia w procesie angiogenezy.

Patogeneza BIOJ pozostaje niewyjaśniona. AW-6, 7, 8

Epidemiologia

RGK jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn na Zachodzie. Roczne tempo wzrostu zapadalności na RGK w Polsce w ciągu ostatnich 10 lat wynosiło 2,5%. AW-9

Powikłania kostne ze strony RGK są powszechnym zjawiskiem w przebiegu tej choroby i są obserwowane u 85–100% chorych, którzy umierają z powodu tej choroby oraz mają przerzuty do kości. AW-10

W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności RGK w 2005 roku wyniósł 27,3/100 tys. osób. Łącznie w tym samym roku odnotowano 7 095 nowych zachorowań oraz 3 592 zgony z powodu RGK. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 12,9/100 tys. Liczba wykrywanych przypadków systematycznie wzrasta z powodu większej dostępności badań diagnostycznych. Szacuje się, że w Polsce roczne tempo wzrostu zapadalności w ostatniej dekadzie XX wieku wynosiło 2,5%. AW-11

Szacunkowa częstość występowania osteonekrozy szczęki związanej z bisfosfonianami podawanymi dożylnie wynosi od 0,8-12% u pacjentów przyjmujących to leczenie. W przypadku bisfosfonianów podawanych doustnie ryzyko jest znacznie mniejsze (poniżej 1%). Ryzyko wystąpienia osteonekrozy szczęki wiąże się także z czasem trwania terapii, częstością podawania leku i siłą jego działania, a także z wiekiem pacjenta i leczeniem immunosupresyjnym. AW-7

Dostępne sposoby leczenia

W przypadku rozpoznania przerzutów w układzie kostnym podstawowe znaczenie ma postępowanie przeciwnowotworowe (leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie systemowe), które może zapobiegać wystąpieniu dalszych następstw uszkodzenia kości. Natomiast związek zdarzeń kostnych ze wzrostem aktywności komórek obrotu kostnego (najczęściej osteoklastów) uzasadnia stosowanie leków z grupy bisfosfonianów (inhibitory czynności osteoklastów). Bisfosfoniany nie leczą przerzutów nowotworowych do kości, ale zapobiegają wystąpieniu poważnych powikłań kostnych w przebiegu nowotworów, niezależnie od przyczyny wystąpienia zmian w tkance kostnej. Z tego powodu zasadnicze wskazania do zastosowania bisfosfonianów to hiperkalcemia nowotworowa oraz zmiany w układzie kostnym, które są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych. AW-3

Leczenie miejscowe obejmuje zaopatrzenie ortopedyczne (postępowanie zabiegowe lub zachowawcze) oraz radioterapię (alternatywą dla teleradioterapii mogą być radioizotopy samaru, strontu lub fosforu). W leczeniu systemowym można zastosować chemioterapię, hormonoterapię (głównie przerzuty raka piersi i RGK), terapię biologiczną (np. chemioimmunoterapia przerzutowego raka nerki i czerniaka złośliwego) oraz bisfosfoniany.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Terapia hormonalna zastosowana w przypadku progresji choroby po leczeniu radykalnym powoduje remisję u ok. 80% chorych, ale po upływie niespełna 20 miesięcy u wszystkich mężczyzn rozwija się postępująca hormonooporna forma RGK (hRGK), niereagująca na żadne manipulacje hormonalne. Leczenie I rzutu mężczyzn chorych na przerzutowego hRGK polega na hormonalnej ablacji na drodze kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej przy użyciu analogów hormonu uwalniającego luteotropinę (analogi LHRH). Niestety, odpowiedź na to leczenie jest przejściowa i trwa 18–24 miesięcy. W przypadku niepowodzenia po leczeniu I rzutu standardem postępowania pozostaje dodanie antyandrogenu. W leczeniu II rzutu przerzutowego hRGK stosuje się bikalutamid i flutamid należące do grupy niesteroidowych antyandrogenów, a także octan cyproteronu, który jest steroidowym antyandrogenem. Wszystkie te leki wykazują podobną aktywność w leczeniu II rzutu. Do innych leków stosowanych w hormonoterapii II rzutu należą: ketokonazol, kortykosteroidy i aminoglutetymid. Chemioterapia hRGK z powodu bardzo złych wyników leczenia ma marginalne znaczenie. AW-3, 9, 12

Postępowanie w hiperkalcemii w przebiegu nowotworów polega na nawodnieniu, wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych oraz stosowaniu bisfosfonianów drogą dożylną. Wyłącznie nawodnienie prowadzi do umiarkowanego i przejściowego spadku stężenia wapnia w surowicy. Zastosowanie bisfosfonianów zaleca się, gdy stężenie wapnia wzrasta powyżej 3 mmol/l oraz przy mniejszym stężeniu i współistnieniu klinicznych objawów hiperkalcemii. W przypadku chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek istnieją przeciwwskazania do zastosowania leków z tej grupy.

Wskazania do stosowania bisfosfonianów w opiece paliatywnej obejmują leczenie hiperkalcemii i bólu kostnego oraz kontynuację leczenia objawów związanych z obecnością przerzutów do kości rozpoczętego wcześniej (poprawa jakości życia może wynikać z możliwości zredukowania liczby i nasilenia zdarzeń kostnych będących następstwem powikłań przerzutów do kości, także w terminalnej fazie choroby). AW-3

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

| Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego | | |
|--|---|---|
| przedwczesny zgon | | x |
| niezdolność do samodzielnej egzystencji | x | x |
| niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) | x | x |
| przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | x | |
| obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej | | x |

Uzasadnienie

██████████: „Ryzyko złamań, bóle związane z procesem nowotworowym, możliwość regresji umożliwiająca bardziej radykalne leczenie: radioterapia, paliatywna chirurgia.” AW-14

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany, kod ATC: M05 BA 08

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- in vivo: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i przeciwbólowe;

- in vitro: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zometa może być stosowany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Nie należy mieszać przygotowanego roztworu produktu leczniczego Zometa z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu. Produkt leczniczy Zometa należy podawać jako osobny roztwór dożylny, przez oddzielną linię infuzyjną.

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Zalecana dawka wynosi 4 mg kwasu zoledronowego rozpuszczonego w rozpuszczalniku, a następnie rozcieńczonego w celu przygotowania roztworu do infuzji (w 100 ml 0,9% m/v roztworu chlorku sodu lub 5% m/v roztworu glukozy) i podawanego w trwającej co najmniej 15 minut infuzji, co 3 do 4 tygodni. Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zometa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLCr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zometa nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLCr < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zometa wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 µmol/l lub 3,0 mg/dl.

Dzieci: Stosowanie produktu leczniczego Zometa u dzieci przebadano w 2 badaniach klinicznych dotyczących leczenia ciężkiej wrodzonej łamliwości kości. Produktu leczniczego Zometa nie należy stosować w populacji pediatrycznej, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego Zometa;
- Karmienie piersią.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Zometa zawiera tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Aclasta (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zometa nie powinni jednocześnie otrzymywać produktu leczniczego Aclasta.

Martwica kości szczęki – o występowaniu martwicy kości szczęki donoszono przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych bisfosfonianami, w tym produktem leczniczym Zometa. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. W większości przypadków występowanie martwicy kości wiązało się z wykonanym wcześniej zabiegiem z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcji zęba. U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. z rozpoznaniem raka, u pacjentów leczonych chemioterapią, kortykosteroidami lub u osób, które nie zachowują higieny jamy ustnej) przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić badanie stomatologiczne i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze.

Ból mięśniowo-szkieletowy - doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Produkt leczniczy Zometa (kwas zoledronowy) należy do tej grupy leków. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem. Źródło: AW-15

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej | | |
|--|---|---|
| ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | | |
| ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | | x |
| zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | | |
| poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | x | x |

Uzasadnienie:

██████████: „Średnie przeżycie chorych leczonych w grupie reagujących na leczenie jest nieznamienne dłuższe. Efekt przeciwbólowy i zapobieganie złamaniom dłuższe i lepsze w porównaniu z grupami kontrolnymi.” AW-14

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Liczba pacjentów we wskazaniu ICD-10: C.61 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa preparatem Zometa wynosiła odpowiednio w latach 2009 i 2010:

Tabela 1. Dane NFZ

| | 2009r. | 2010r. |
|--------------|--------|--------|
| L. pacjentów | | |

Źródło: AW-16

Według opinii eksperta:

„Kwas zoledronowy może być stosowany w leczeniu raka stercza z przerzutami do kości:

- u chorych na raka hormonoopornego- chorobowość -ok. 2 000/rok (oszacowanie własne)
zapadalność – ok. 1 500/rok (oszacowanie własne)
- u chorych na raka hormonowrażliwego- chorobowość -ok. 5 000/rok (oszacowanie własne)
zapadalność – ok. 2 000/rok (oszacowanie własne)”

Źródło: AW-13

Dane z analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego:

Tabela 2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych bisfosfonianami w latach 2011-2015 (wariant podstawowy).

| Rok | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------------|------|------|------|------|------|
| Kwas zoledronowy | 340 | 357 | 369 | 378 | 385 |

Źródło: AW-11

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2001. Numer pozwolenia: EU/1/01/176/001-003. Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2006.

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2003. Numer pozwolenia: EU/1/01/176/004-006. Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2006. AW-15

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.

- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia-TIH*).

AW-15

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Kwas zoledronowy może być stosowany w leczeniu raka stercza z przerzutami do kości u chorych na raka hormonoopornego i hormonowrażliwego. AW-13

„Przerzuty do kości po leczeniu pierwszej linii.” AW-14

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Zometa podlegał wcześniej ocenie przez AOTM. Minister Zdrowia pismem znak MZ-PLE-460-7106-1/JO/08 z dnia 25.08.2008r. zlecił ocenę kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z RGK oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, innymi guzami litymi lub rakiem nerki. W tej sprawie zostało wydane stanowisko RK nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. (patrz punkt: 2.3.2.6).

Pismem MZ z dnia 19.04.2010r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10) zwrócono się do AOTM z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy) – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej w terminie do 30 czerwca 2011 roku. Poniżej przedstawiono korespondencję AOTM w powyższej sprawie:

- Pismo AOTM do firmy Novartis (pismo znak: AOTM/1543/OT/0764/201/10/AM) z dnia 30.04.2010r. z prośbą o przekazanie analiz HTA dla preparatu Zometa w terminie do 21.05.2010r.
- Pismo MZ (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11) z dnia 14.06.2010r. informujące o terminie przygotowania raportu dla preparatu Zometa do 31.10.2010r. oraz przygotowania rekomendacji (w terminie 4 miesiące od dnia otrzymania analiz przez AOTM).
- Pismo Novartis do AOTM i MZ z dnia 31.05.2010r. z informacją o możliwości przekazania analiz HTA dla preparatu Zometa w terminie do 31.12.2010r.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- Pismo AOTM do firmy Novartis (pismo znak: AOTM/2170/OT/0764/789/10/AM_LB) z dnia 17.06.2010r. z prośbą o potwierdzenie lub korektę terminu przekazania analiz HTA (31.12.2010r.).
- Pismo Novartis z dnia 30.12.2010r. przekazujące przegląd systematyczny i analizę wpływu na system ochrony zdrowia dla preparatu Zometa.
- Pismo MZ (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-274/GB/10) z dnia 10.01.2011r. przekazujące analizę skuteczności klinicznej i wpływu na budżet z prośbą o wydanie rekomendacji do 15.03.2011r.
- Pismo AOTM do Novartis (pismo znak: AOTM/167/OT/0764/9/11/AM) z dnia 11.01.2011r. z prośbą o informację o możliwości przekazania analizy ekonomicznej i terminie jej złożenia oraz elektronicznej wersji raportu HTA i modeli; tekstów publikacji uwzględnionych w analizach, ChPL.
- Pismo AOTM do NFZ z dnia 15.02.2011r. z prośbą o dane liczbowe dot. preparatu Zometa (pismo znak: AOTM/685/OT/0760/5/11/AM).
- Pismo AOTM do Novartis (pismo znak: AOTM/731/OT/0764/25/11/AM) z dnia 17.02.2011r. z prośbą o wyrażenie zgody na wykorzystanie analiz w zakresie koniecznym do przeprowadzenia przez AOTM oceny świadczenia oraz z ponowną prośbą o przekazanie pełnych tekstów publikacji i informacji o możliwości przedłożenia analizy ekonomicznej/
- Pismo NFZ do AOTM z dnia 15.03.2011r. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0083/W/06792/ATK) przekazujące dane liczbowe dla świadczenia.
- Pismo AOTM do Novartis (pismo znak: AOTM/1379/OT/0764/67/11/AM) z dnia 1.04.2011r. z ponowną prośbą o wskazanie w przekazanych analizach HTA informacji, które stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa oraz przekazanie pełnych tekstów publikacji uwzględnionych w analizach i informację o możliwości przekazania analizy ekonomicznej.
- Pismo AOTM do MZ (pismo znak: AOTM/1513/OT/073/51/11/TA) z dnia 8.04.2011r. informujące o braku analizy ekonomicznej z prośbą o wystąpienie do podmiotu odpowiedzialnego o jej dostarczenie.
- Pismo MZ do Novartis (pismo znak: MZ-PLE-460-8266-300/GB/11) z dnia 12.04.2011r. z prośbą o pilne przygotowanie i przedłożenie analizy ekonomicznej dla leku Zometa.
- Pismo firmy Novartis do AOTM i MZ z dnia 20.04.2011r. informujące o terminie złożenia analizy ekonomicznej dla preparatu Zometa do AOTM do dnia 6.06.2011r.
- Pismo AOTM do MZ (pismo znak: AOTM/1855/OT/073/64/11/AM) z dnia 28.04.2011r. z prośbą o akceptację przesunięcia terminu przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na najbliższe możliwe posiedzenie RK, umożliwiającą uwzględnienie w ocenie analizy ekonomicznej podmiotu.
- Pismo AOTM do NFZ z dnia 28.04.2011r. (pismo znak: AOTM/1854/OT/0760/16/11/AM) z prośbą o wskazanie danych wrażliwych w przekazanych danych.
- Pismo MZ do Novartis (pismo znak: MZ-PLE-460-8266-302/GB/11) z dnia 2.05.2011r. z prośbą o przekazanie analizy ekonomicznej dla leku Zometa bezpośrednio do Prezesa AOTM do 6.06.2011r.
- Pismo MZ do AOTM (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-416/GB/11) z dnia 2.05.2011r. informujące o zgodzie na przesunięcie terminu wydania rekomendacji Prezesa AOTM do 30.06.2011r.
- Pismo NFZ do AOTM z dnia 11.05.2011r. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0127/W/12732/ATK) informujące o sposobie postępowania z danymi przekazanymi przez NFZ.
- Pismo Novartis z dnia 9.06.2011r. przekazujące analizę ekonomiczną.
- Pismo AOTM do Novartis z dnia 21.06.2011 (pismo znak: AOTM/2576/OT/0764/130/11/AM) z prośbą o wskazanie w analizie ekonomicznej informacji, które stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa.
- Pismo AOTM do MZ z dnia 13.06.2011r. (pismo znak: AOTM/2386/OT/073/87/11/AM) z informacją o terminie RK dla Zomety (8.082011r.).

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- Pismo MZ do AOTM z dnia 21.06.2011r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-438/GB/11) akceptujące termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM do dnia 8.08.2011r.
- Pismo Novartis z dnia 28.06.2011r. z prośbą o przedłużenie terminu odnośnie udzielenia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa.
- Pismo Novartis z dnia 05.07.2011r. przekazujące elektroniczną wersję modelu analizy ekonomicznej i publikacji oraz wskazujące dane w przekazanych analizach stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa.

Źródło: AW-1, 2, 16

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„Ze względu na ograniczoną dostępność refundacji kwasu zoledronowego w praktyce klinicznej obserwuje się stosowanie innych bisfosfonianów (refundowanych w lecznictwie otwartym). Postępowanie takie nie ma uzasadnienia merytorycznego (ze względu na brak potwierdzenia skuteczności tych preparatów w raku stercza) i naraża płatnika świadczeń na nieuzasadnione wydatki. Ponadto u chorych tych stosuje się podawanie izotopów promieniotwórczych i paliatywną radioterapię.” AW-13

„W tej sytuacji po wykorzystaniu leczenia pierwszego rzutu i radioterapii brak skutecznych rozwiązań.” AW-14

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Jak pkt. 2.3.2.1. AW-13

„Brak.” AW-14

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Jak pkt. 2.3.2.1. AW-13

„Brak.” AW-14

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o potwierdzonym wpływie na zmniejszenie ryzyka powikłań kostnych przerzutów do kości gruczołu krokowego.” AW-13

„Brak. Inne bisfosfoniany są nieudokumentowane.” AW-14

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

„Brak jest innego leku o zbliżonej skuteczności w odniesieniu do przerzutów do kości raka gruczołu krokowego”. AW-13

„Kwas zoledronowy w II rzucie tylko jest optymalnym rozwiązaniem.” AW-14

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna wydała dotychczas 1 stanowisko/rekomendację.

Tabela 3. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących (<http://aotm.gov.pl/>).

| Data i nr stanowiska / rekomendacji | Preparat | Rekomendacja i uzasadnienie |
|--|---------------------------|---|
| Stanowisko nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. | Kwas zoledronowy (Zometa) | Rada Konsultacyjna nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z powodu niepełnych danych na temat efektywności kosztowej. Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi. Dostępne wyniki badań wskazują, że jedyną grupą pacjentów, u których kwas zoledronowy jest bardziej efektywny klinicznie od innych bisfosfonianów, są najprawdopodobniej pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, opornym na leczenie hormonalne. Dane dotyczące kosztów tej terapii są jednak niepełne i nieaktualne. W pozostałych wskazaniach, objętych wnioskiem, nie udowodniono większej efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z innymi bisfosfonianami dożylnymi, co przy wysokiej cenie leku nie uzasadnia finansowania go ze środków publicznych. |

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów

Argumenty przemawiające za tym, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o potwierdzonym wpływie na zmniejszenie ryzyka powikłań kostnych przerzutów do kości raka gruczołu krokowego. Przerzuty do kości są najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych u chorych na raka gruczołu krokowego i są źródłem znacznych dolegliwości, licznych powikłań i przyczyną pogorszenia jakości życia u tych chorych. Leczenie zapobiegające rozwojowi przerzutów kostnych jest szczególnie istotne w przypadku chorych na hormonoopornego raka stercza, u których inne możliwości leczenia są dość ograniczone.

Cena kwasu zoledronowego jest nieco wyższa od innych bisfosfonianów stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych, ale jest znacząco niższa od cen innych metod finansowanych ze środków publicznych. Leczenie tym preparatem obniża ryzyko powikłań kostnych i pośrednio – koszty ich leczenia.”
Źródło: AW-13

„Wyłącznie u chorych hormonoopornych duża i jedyna w pełni udokumentowana skuteczność bisfosfonianów”. *AW-14*

Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Kwas zoledronowy powinien być bezwzględnie finansowany u chorych na hormonoopornego raka stercza. Wątpliwości może budzić zasadność stosowania kwasu zoledronowego u chorych, u których nie rozwinęła się hormonooporność (i dostępne są inne możliwości leczenia). Należy też podkreślić, że efekt kwasu zoledronowego u chorych na hormonowrażliwego raka stercza nie jest tak dobrze poznany, jako że badanie rejestracyjne dotyczyło chorych na postać hormonooporną.” *AW-13*

„Wysoka cena, ale wkrótce ukaże się polski odpowiednik znacznie tańszy. Blokując refundację (nieczyt.) zablokujemy również polski preparat.” *AW-14*

Stanowisko własne eksperta:

„Kwas zoledronowy powinien być bezwzględnie finansowany u chorych na hormonoopornego raka stercza. Wątpliwości może budzić zasadność stosowania kwasu zoledronowego u chorych, u których nie rozwinęła się hormonooporność (i dostępne są inne możliwości leczenia). Należy też podkreślić, że efekt kwasu zoledronowego u chorych na hormonowrażliwego raka stercza nie jest tak dobrze poznany, jako że badanie rejestracyjne dotyczyło chorych na postać hormonooporną.” *AW-13*

„Poprawa jakości życia, często umożliwiającą samodzielne poruszanie. Unieruchomienie chorego jest najdroższym wariantem (stała opieka, odleżyny, leki przeciwbólowe)”. *AW-14*

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009r. (Aktualizacja: 22.04.2010r.) A. Stelmach, A. Borówka, P. Chłosta, T. Demkow, J. Jaszczynski, E. Luczyńska, J. Sadzikowska, I. Skoneczna, W. Wilk

W wytycznych nie odnaleziono informacji o stosowaniu bisfosfonianów w terapii przerzutów do kości w raku gruczołu krokowego. Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od wieku chorego. Leczenie radykalne (chirurgiczne, radioterapia - teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (zwłaszcza leczenie chirurgiczne) u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Nie określa się jednoznacznie granicy wieku, powyżej której nie podejmuje się radykalnego leczenia chirurgicznego. Należy jednak uwzględnić, że wzrost ryzyka wystąpienia chorób współistniejących związany z wiekiem chorych powoduje, iż u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat zmniejsza się rzeczywiste ryzyko zgonu z powodu RGK. Podobne kryteria, jednak mniej restrykcyjne względem wieku, stosuje się w odniesieniu do radioterapii radykalnej. Wybór metody radykalnego leczenia powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest leczenie hormonalne, polegające na eliminowaniu androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego. Przyczynia się ono do spowolnienia rozwoju choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia pacjenta. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją i zastosować leczenie hormonalne w razie stwierdzenia progresji RGK. W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny). W leczeniu RGK hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się leczenie objawowe. W niektórych sytuacjach uzasadnione jest zaniechanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji określanej zwykle na podstawie wzrostu stężenia PSA - swoistego antygenu sterczowego (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, badanie palcem przez odbytnicę nie rzadziej niż co 6 miesięcy).

Paliatywną radioterapię u chorych na RGK zaleca się w celu zmniejszenia dolegliwości związanych ze zmianami przerzutowymi do kości. Stosuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (Stront-89). Leczeniu radioizotopem poddaje się chorych z ogniskami osteosklerotycznymi - jest to metoda terapii stosowana samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej radioterapii obserwuje się u około 80–90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK. AW-4

Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego, 2007-2008.

Leczenie wspomagające chorych z przerzutami do kości

Bisfosfoniany: W wyniku leczenia ablacyjnego dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości. Przerzuty RGK do kości mają wprawdzie z reguły charakter osteoblastyczny, jednak ich powstanie poprzedza faza resorpcji kości. Bisfosfoniany hamują resorpcję powstałą w wyniku działania osteoklastów. Bisfosfoniany pierwszej generacji (etidronian i klodronian) wykazują słabe hamowanie resorpcji, natomiast aminobisfosfoniany (pamidronian, aledronian, ibandronian, risedronian i zoledronian) są pod tym względem skuteczniejsze. Bisfosfoniany są źle wchłaniane z przewodu pokarmowego z powodu ich małego powinowactwa do tłuszczów. Czas półtrwania bisfosfonianów w kościach jest długi, ponieważ ulegają

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

uwolnieniu dopiero w momencie resorpcji tej części tkanki kostnej, z którą zostały związane. Bisfosfonianem, uznanym za skuteczny w RGK z przerzutami do kości, jest zoledronian. Wykazano możliwość wyraźnego zmniejszenia nasilenia bólów, częstości powikłań kostnych i wydłużenia czasu do ich wystąpienia oraz znamiennego zmniejszenia biochemicznych objawów resorpcji kości i tworzenia nowej tkanki kostnej u chorych leczonych hormonalnie i otrzymujących zoledronian. Zoledronian jest pierwszym bisfosfonianem o udowodnionej aktywności u chorych na uogólnionego RGK (skuteczność innych bisfosfonianów u tych chorych jest wątpliwa). Niemniej przed ostatecznym uznaniem, że lek ten należy stosować powszechnie u chorych na RGK z przerzutami do kości (zwłaszcza w celu zapobiegania przerzutom), trzeba uzyskać dane świadczące jednoznacznie o korzystnym stosunku kosztów stosowania zoledronianu do jego skuteczności klinicznej.

Chemioterapia: Chemioterapia jedno lub wielolekowa u chorych na hormonoopornego RGK jest mało skuteczna (brak znamiennego wpływu na przeżycie), natomiast wykazuje dużą toksyczność ze względu na zmniejszenie rezerwy szpiku kostnego (naciekanie nowotworowe, zwykle podeszły wiek oraz zły stan ogólny chorych). Chemioterapia stosowana jest u niektórych chorych w celu uzyskania krótkotrwałej poprawy. W trakcie chemioterapii chorzy powinni pozostawać pod wpływem hormonoterapii (zazwyczaj monoterapia – kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna) po wcześniejszym (4-6 tygodni przed zastosowaniem chemioterapii) odstawieniu antyandrogenu w celu wywołania efektu „odstawienia”. W ramach chemioterapii RGK z przerzutami do kości najlepsze wyniki (kontrola dolegliwości bez wydłużenia przeżycia) osiągnęte są w wyniku stosowania mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem. Innymi lekami, które prowadzą do obniżenia stężenia PSA i poprawy subiektywnej (czas trwania 7-13 miesięcy u 60-80% chorych) są: taksoidy (docetaksel i paklitaksel), estramustyna w połączeniu z winblastyną lub etopozydem.

Radioterapia Napromienianie z pól zewnętrznych lub systemowe stosowanie izotopu radioaktywnego (stront-89, ren-186 lub samar-153) ma zastosowanie wyłącznie u chorych z bólami w przebiegu hormonoopornego RGK z przerzutami do kości, które nie dają się opanować leczeniem farmakologicznym. Skuteczność (czasowe zmniejszenie lub ustąpienie bólów) dotyczy 85-100% chorych napromienianych. Szczególną metodą radioterapii chorych z rozległymi przerzutami do kości jest napromienienie jednej połowy ciała, a po 3-4 tygodniach, drugiej połowy. Możliwość stosowania takiego leczenia jest jednak znacznie ograniczona z powodu mielosupresji. Mniej obciążające i prostsze jest dożylne podanie jednego z wymienionych radioizotopów, które po wychwyceniu i skumulowaniu w obrębie przerzutów wywierają efekt cytotoksyczny. Ustąpienie częściowe lub całkowite bólu można uzyskać u 60-90% chorych. Radioterapia tego rodzaju również wywiera działanie mielosupresyjne, dlatego u chorych z rozległymi przerzutami nie ma ona zastosowania.

Leczenie przeciwbólowe: Ból związany z przerzutami RGK do kości występuje u ponad 60% chorych. Zwykle ustępuje lub zmniejsza się w następstwie leczenia hormonalnego, leczenia zoledronianem lub radioterapii. Farmakologiczne leczenie przeciwbólowe należy prowadzić stosując zasadę „drabiny analgetycznej” obejmującej 3 stopnie postępowania: (i) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy, (ii) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy + słaby opioid, (iii) niesteroidowy lek przeciwzapalny + wspomagający lek przeciwbólowy + silny opioid.

Postępowanie doraźne w przypadku powikłań z powodu przerzutów do kości: Złamania kości w przebiegu przerzutów RGK występują względnie rzadko (przerzuty o charakterze kościotwórczym). Złamanie kości długich wymaga zaopatrzenia ortopedycznego. W razie masywnych przerzutów do kręgosłupa z zagrażającym złamaniem kompresyjnym i uciskiem rdzenia kręgowego należy bezwzględnie zastosować gorset ortopedyczny. W dokonanym zespole ucisku rdzenia w następstwie złamania lub zwiększenia masy przerzutu bezwzględnie konieczne jest podanie kortykosteroidu (działanie przeciwozłonkowe). Niekiedy niezbędne jest chirurgiczne odbarczenie rdzenia kręgowego. AW-17

Inne kraje

Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011

Obecnie bisfosfoniany mogą zostać zaproponowane pacjentom z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, nawet jeśli trudno określić dawkowanie leku (zazwyczaj co 3 tyg. lub mniej). Trzeba pamiętać o możliwych efektach ubocznych leków: np. osteonekrozie i upewnić

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

się, iż pacjenci przeszli niezbędne badania dentystryczne. Bisfosfoniany okazały się także wysoce skuteczne u tych pacjentów w terapii paliatywnej bólu, z odsetkiem odpowiedzi około 70-80% (badania kliniczne otwarte przeprowadzone na niewielkich próbach pacjentów), niską częstością działań niepożądanych. Bisfosfoniany powinny zostać wcześniej rozważone w leczeniu symptomatycznego hRGK. AW-18

Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies, Department of Health, NSW, 2010

Wytyczne zawierają informacje m.in. z : Therapeutic Guidelines: Oral and Dental guidelines; Journal of Oncology Practice: Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer; Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw.

Najlepszą metodą zapobiegania osteonekrozie jest prewencja, czyli higiena jamy ustnej i wykonanie wszystkich niezbędnych zabiegów stomatologicznych przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami. U osób wysokiego ryzyka można rozważyć zastosowanie antybiotykoterapii. AW-7

Control of pain in adults with cancer, a national clinical guideline, November 2008, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Brak jest dostatecznych dowodów na to, aby zarekomendować bisfosfoniany jako pierwszą linię leczenia, zalecane są jako część leczenia w terapii bólu u pacjentów z przerzutami do kości. Ze względu na ryzyko hipokalcemii, należy monitorować poziom wapnia. U pacjentów z bólem i przerzutami do kości trudnym do kontroli za pomocą środków farmakologicznych, powinno rozważyć się zastosowanie zewnętrznej radioterapii lub terapię radioizotopową. Stosowanie bisfosfonianów wiąże się z ryzykiem wystąpienia martwicy kości szczęki, jednakże brak dowodów na to, że zaprzestanie terapii u osób wymagających inwazyjnego leczenia stomatologicznego zmniejsza to ryzyko. Zaleca się wyleczenie wszystkich zakażeń stomatologicznych przed rozpoczęciem leczenia za pomocą bisfosfonianów oraz unikanie inwazyjnego leczenia stomatologicznego podczas terapii. AW-19

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer. Diagnosis and treatment; February 2008

Użycie bisfosfonianów w zapobieganiu lub zmniejszeniu liczby powikłań z powodu przerzutów do kości u mężczyzn z opornym na leczenie hormonalne RGK nie jest rekomendowane (Istnieją sprzeczne dowody z kilku badań RCT mówiące o skuteczności bisfosfonianów w zapobieganiu lub zmniejszeniu komplikacji z powodu przerzutów do kości). Bisfosfoniany mogą być stosowane w przerzutach z objawami bólowymi u mężczyzn z RGK opornym na leczenie hormonalne, kiedy inne środki lecznicze (włączając analgetyki lub radioterapię paliatywną) okazały się nieskuteczne (przeгляд systematyczny). Bisfosfoniany nie powinny być stosowane rutynowo w zapobieganiu osteoporozy u mężczyzn z RGK, którzy otrzymują terapię obniżającą poziom androgenów z powodu braku dowodów na to, że częstość złamań kości przy takim leczeniu ulegnie redukcji. Stront-89 powinien być rozważony w terapii mężczyzn z RGK opornym na terapię hormonami i bolesnymi przerzutami do kości, zwłaszcza u tych mężczyzn, u których mało prawdopodobna jest chemioterapia mielosupresyjna (dowody potwierdzające opłacalność terapii są słabe, w kilku badaniach z randomizacją wykazano korzyści kliniczne Sr-89). AW-20

Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw; The Journal of Rheumatology 2008; 35:7

Wytyczne zostały opracowane przez wielodyscyplinarny zespół i oparte na przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (przeprowadzono wyszukiwanie badań dotyczących stosowania bisfosfonianów i powikłań

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

stomatologicznych w populacji raka lub osteoporozy w bazie Medline (1966r. do stycznia 2008r.) oraz Embase (1980r. do stycznia 2008r.). Ze względu na niewielką liczbę dowodów wysokiej jakości, do przeglądu włączono opisy przypadków, serii przypadków, badania retrospektywne i prospektywne badania obserwacyjne oraz przeglądy systematyczne.

Zalecenia: u wszystkich pacjentów onkologicznych, zaleca się wykonanie dokładnego badania stomatologicznego, w tym zdjęć rentgenowskich, przed rozpoczęciem dożylnego leczenia bisfosfonianami. W tej populacji jakiegokolwiek inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny zostać wykonane przed rozpoczęciem terapii za pomocą wysokich dawek bisfosfonianów. Pozostałe niepilne zabiegi powinny zostać opóźnione o 3 do 6 miesięcy i kontynuowane dopiero po przerwaniu leczenia bisfosfonianami. Rzucenie palenia, ograniczenie spożycia alkoholu i utrzymanie higieny jamy ustnej jest szczególnie zalecane dla wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie bisfosfonianami. Osobom z osteonekrozą szczęki powinno zostać zapewnione leczenie wspomagające: przeciwbólowe, leczenie wtórnych infekcji, usunięcie martwych tkanek itp. Agresywne oczyszczanie jest przeciwwskazane. AW-21

Institute for Myeloma & Bone Cancer Research: Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases, 2005, The Oncologist 2005; 10:52-62

Rozpoczęcie terapii zaleca się po postawieniu diagnozy dot. przerzutów do kości u pacjentów z guzami litymi. Należy kontynuować leczenie kwasem zoledronowym dopóki pacjent je toleruje. Nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego w przypadku: ciąży, ciężkiej niewydolności nerek, podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy związanego z wcześniejszym leczeniem bisfosfonianami, nadwrażliwości na kwas zoledronowy; stężenia kreatyniny $\geq 3,0$ mg/dl.

Kwas zoledronowy jest pierwszym bisfosfonianem, który wykazał znaczącą i długotrwałą skuteczność kliniczną w zmniejszaniu powikłań kostnych u pacjentów ze złośliwym szpiczakiem mnogim i innymi nowotworami litymi z przerzutami do kości (włączając raka piersi, prostaty i płuc). Leczenie kwasem zoledronowym może zapobiegać lub opóźniać wystąpienie wyniszczających organizm komplikacji kostnych, i przez to może spowolnić pogorszenie jakości życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem z przerzutami do kości. Długotrwałe leczenie kwasem zoledronowym jest bezpieczne i dobrze tolerowane (może powodować wzrost poziomu kreatyniny w surowicy krwi, stąd zaleca się monitorowanie funkcji nerek u pacjentów leczonych bisfosfonianem), preparat ten jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej.

Kwas zoledronowy został zatwierdzony w USA w terapii pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do kości guzów litych w połączeniu ze standardową terapią przeciwnowotworową i u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jest również zatwierdzony w Europie w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dającym przerzuty do kości. AW-22

The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer Practice Guideline Report 3-14, S. Berry, T. Waldron, E. Winqvist, H. Lukka, and the Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group January, 2005

Zalecenia dotyczą pacjentów z hormonoopornym RGK. Dowody dotyczące stosowania bisfosfonianów w hormonoopornym RGK są ograniczone do 10 badań RCT dotyczących 5 różnych bisfosfonianów i różnych populacji pacjentów. U mężczyzn z hormonoopornym RGK oraz bezobjawowymi lub minimalnie objawowymi przerzutami do kości, uzasadnione jest rozważenie zastosowania kwasu zoledronowego (4mg dożylnie co 3 tyg.) w celu ograniczenia zdarzeń kostnych. Stosowanie kwasu zoledronowego wiąże się z 8% bezwzględnym zmniejszeniem (od 44% do 36%) ilości zdarzeń kostnych. Paliatywne korzyści ze stosowania kwasu zoledronowego w redukcji liczby zdarzeń kostnych powinny być rozważone w świetle jego toksyczności, minimalnego wpływu na zapobieganie bólu oraz neutralnego wpływu na ogólną jakość życia. U mężczyzn z hormonoopornym RGK oraz umiarkowanie bolesnymi przerzutami do kości, można rozważyć zastosowanie kłodronianu (1600mg - 3200mg doustnie raz dziennie lub 1500mg dożylnie co 3 tyg.) jako dodatek do innych paliatywnych terapii (np. chemioterapii, radioterapii) w celu redukcji bólu, razem z tradycyjnymi środkami przeciwbólowymi. Bisfosfoniany nie powinny być stosowane w celu uzyskania poprawy ogólnej przeżywalności pacjentów. Brak jest dowodów (na podstawie badań RCT) mówiących o

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

zastosowaniu bisfosfonianów w celu opóźnienia lub zapobiegania wystąpieniu przerzutów do kości u mężczyzn z hormonoopornym RGK bez przerzutów do kości.

U mężczyzn z hormonoopornym RGK i bólem kości, inne rodzaje leczenia: radioterapia zewnętrzna, terapia radioizotopowa i chemioterapia wykazały jednoznaczną korzyść dla pacjenta w badaniach RCT. Wartość leczenia bisfosfonianami należy rozpatrywać w kontekście udowodnionych korzyści innych rodzajów leczenia paliatywnego. AW-23

Clinical practice guideline for prostate cancer treatment, September 2008, Ministry of Health and Consumer Affairs, Hiszpania

Rutynowe stosowanie bisfosfonianów (kwasu zoledronowego) jako terapii zapobiegającej powikłaniom kostnym nie jest rekomendowane. Kwas zoledronowy (4 mg co 3 tygodnie) może być zastosowany u wybranych pacjentów, pacjentów hormononiezależnych lub z widocznymi przerzutami. Terapia za pomocą Sr^{89} lub Sm^{153} może być zaproponowana mężczyznom z androgenoniezależnym RGK, u których nie skutkują silne leki przeciwbólowe w leczeniu bólu kości. AW-24

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Belgia (INAMI) 1 lipiec 2006

Wszystkie bisfosfoniany stosowane dożylnie są refundowane. Wszystkie wskazania zarejestrowane są refundowane w kategorii B, oprócz szpiczaka mnogiego (Aredia, Pamidronian, Zometa) gdzie refundowany jest w kategorii A.

Tabela 4. Refundacja preparatu Zometa – zalecenia Belgia.

| Preparat | Rak piersi z przerzutami do kości | II-IV stadium szpiczaka mnogiego | Hiperkalcemia pochodzenia nowotworowego | Wszystkie rodzaje przerzutów do kości | Choroba Pageta |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------|----------------|
| Zometa | TAK | Tak | Tak | Tak | Tak |

Źródło: AW-27

Szkocja (NHS Scotland)

12 styczeń 2004r.: Chociaż wykazano redukcję liczby zdarzeń kostnych u pacjentów z zaawansowanym RGK z przerzutami do kości, u których stosowano kwas zoledronowy, bezwzględna redukcja była niewielka i należy zachować ostrożność we wprowadzaniu kwasu zoledronowego do standardowej praktyki w leczeniu pacjentów z RGK z przerzutami. Jakość dostarczonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej nie została uznana za wystarczającą, aby rekomendować ten lek jako kosztowo efektywny w odniesieniu do standardowej praktyki w Szkocji w tym konkretnym wskazaniu.

9 maj 2003r.: Kwas zoledronowy (Zometa®) jest rekomendowany z ograniczeniami przez NHS Scotland w zapobieganiu zdarzeń kostnych u pacjentów z zaawansowanym rakiem z przerzutami do kości. Stosowanie tego preparatu powinno być ograniczone dla pacjentów z rakiem piersi i szpiczakiem mnogim. Stanowi on alternatywę dla innych bisfosfonianów w zapobieganiu zdarzeń kostnych. Może oferować drobne korzyści, jeśli chodzi o drogę podania leku. Decyzja uwzględnia konieczność dodatkowego kosztu w stosunku do innych dostępnych opcji w celu poprawy świadczonych usług onkologicznych. Kwas zoledronowy ma szerszy zakres działania niż inne bisfosfoniany i wykazał pewną skuteczność u chorych na RGK i inne guzy lite. Jakość dostarczonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej nie została uznana za wystarczającą, aby rekomendować ten lek jako kosztowo efektywny w tym wskazaniu.

10 styczeń 2003r.: Kwas zoledronowy (Zometa®) nie jest rekomendowany przez NHS Scotland we wskazaniu rak kości. SMC wydało negatywną opinię, gdyż nie dostarczono wystarczającej dokumentacji umożliwiającej podjęcie ostatecznej decyzji. Wnioskodawca zobowiązał się do złożenia ponownego wniosku

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

do SMC. SMC zamierza wydać dalsze rekomendacje dotyczące tego produktu, w momencie gdy zostanie dokonana ocena dostarczonej przez wnioskodawcę nowej uzupełnionej dokumentacji. AW-28

Francja (HAS)

21 lipiec 2010r.: Wskazanie: leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem. Zapobieganie zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, kompresyjne kręgów lub operacje kości, hiperkalcemia spowodowana nowotworem) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości.

Pozytywna opinia dotycząca pozostawienia leku w wykazie leków finansowanych ze środków publicznych (65%). W świetle nowych danych, Komisja Przejrzystości uważa, że skuteczność i skutki uboczne Zometry, podobnie jak wszystkich innych leków z grupy bisfosfonianów, jest umiarkowana. Jest to pierwszy lek, który można stosować jako część terapii hiperkalcemii lub w zapobieganiu powikłaniom kostnym.

5 lutego 2003r.: Rozpatrywane wskazanie: prewencja zdarzeń kostnych (złamań patologicznych, supresji szpikowej, napromieniowania lub chirurgii kostnej, hiperkalcemii indukowanej przez chorobę nowotworową) u pacjentów dotkniętych przez nowotwór złośliwy w zaawansowanym stadium z przerzutami do kości. Komisja ds. Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą wpisania leku na listę świadczeń refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków do stosowania w szpitalach i innych placówkach publicznej opieki zdrowotnej w poszerzonym wskazaniu. Zometa (kwas zoledronowy) przynosi umiarkowaną poprawę w opiece medycznej w porównaniu do Aredii (kwasu pamidronowego) w kwestii skuteczności i czasu trwania efektu leczniczego w hiperkalcemii wywołanej przez chorobę nowotworową. Ponadto, Komisja ds. Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą wpisania leku na listę świadczeń refundowanych ze środków publicznych w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (w 2001 roku).

10 października 2001r.: Rozpatrywane wskazanie: leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową. Komisja ds. Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą wpisania leku na listę świadczeń refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków do stosowania w szpitalach i innych placówkach publicznej opieki zdrowotnej. Zometa (kwas zoledronowy) przynosi umiarkowaną poprawę w opiece medycznej w porównaniu do Aredii (kwasu pamidronowego) w kwestii skuteczności i czasu trwania efektu leczniczego w hiperkalcemii wywołanej przez chorobą nowotworową.

Źródło: AW-29

Australia (PBAC, PHARMAC)

4 grudzień 2009r. – porozumienie między PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) i Novartis dotyczące zmniejszenia faktycznych cen preparatów Sandostatin LAR i Zometa oraz ochrony przed skreśleniem z listy leków refundowanych i utrzymania poziomu refundacji od 1 stycznia 2010r. do 30 czerwca 2012r.

Czerwiec 2003r. – nowa postać leku: płynny koncentrat do infuzji. PBAC rekomenduje wpisanie nowej postaci leku na listę leków, z powodu wycofania dotychczasowej postaci leku: proszku i rozpuszczalnika do infuzji.

Wrzesień 2002r. – dodatkowe wskazania. Lek normalizuje odbudowę kości w szpiczaku mnogim i w przerzutach w przebiegu raka piersi. Rekomendowany przez PBAC do wpisania na listę leków refundowanych na podstawie minimalizacji kosztów. Kwas zoledronowy w dawce 4mg rozważany jest jako ekwiwalent pamidronianu w dawce 90mg w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Analiza minimalizacji kosztów powinna różnicować koszty podania (2 godziny dla pamidronianu sodu i 15 minut dla kwasu zoledronowego), ale nie ma wystarczających podstaw, aby zaakceptować różnicę w liczbie koniecznych infuzji. Normalizuje odbudowę kości u pacjentów w przebiegu RGK z przerzutami do kości opornym na leczenie hormonalne. Rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych na podstawie minimalizacji kosztów podobnie jak we wskazaniu dotyczącym szpiczaka i raka piersi. PBAC uznał, iż efekt terapeutyczny kwasu zoledronowego w RGK będzie podobny do terapeutycznego wpływu pamidronianu sodowego lub kwasu zoledronowego w szpiczaku mnogim i raku piersi.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Grudzień 2001r.: Zometa (kwas zoledronowy). Bisfosfonian używany w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu złośliwych nowotworów opornych na terapię przeciwnowotworową. Rekomendowany przez PBAC do wpisania na listę leków refundowanych na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej.

Źródło: AW-30

Kanada (The Committee to Evaluate Drugs - CED)

16 czerwiec 2010r. - Leczenie przerzutów do kości w raku nerki. Kwas zoledronowy jest rekomendowany w terapii pacjentów w powyższym wskazaniu (skuteczność leku udowodniona na podstawie jednego badania RCT, 74 pacjentów, porównującego kwas zoledronowy z placebo; bezpieczeństwo leku (osteonekroza szczęki) – przegląd zawierający opisy serii przypadków 166 pacjentów).

2 luty 2010: Wniosek jest rozpatrywany (nowe wskazanie: leczenie uzupełniające terapii hormonalnej wczesnego raka piersi na u kobiet po menopauzie, leczenie przerzutów nowotworowych do kości raka nerki).

Źródło: AW-31

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Zometa jest finansowany w zakresie terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. AW-11

Poniżej przedstawiono liczby pacjentów, liczby wydanych zgód i koszty refundacji preparatu Zometa we wskazaniu ICD-10: C61 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa (dane NFZ):

Tabela 5. Finansowanie w Polsce – dane NFZ.

| | 2009r. | 2010r. |
|--------------------------------|--------|--------|
| Liczba pacjentów | | |
| Liczba wydanych zgód | | |
| Koszty refundacji [PLN] | | |

Źródło: AW-16

Kludronian i pamidronian są finansowane ze środków publicznych w Polsce i wydawane za opłatą ryczałtową we wskazaniu: przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych (Tabela 6).

Tabela 6. Finansowanie preparatów kludronianu i pamidronianu w Polsce.

| Substancja czynna | Preparat | DDD [g] | Dopłata NFZ [PLN] | Max koszt pacjent [PLN] | Cena detaliczna [PLN] (koszt DDD) | Limit [PLN] |
|---------------------|--|---------|-------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Acidum clodronicum | Bonefos, kaps. 0,4g | 1,6 | 379,51 | 98,93 | 478,44 | 382,71 |
| | Sindronat kaps. twarde 0,4g; 100 kaps. | 1,6 | 379,51 | 3,26 | 382,77 | 382,71 |
| | Sindronat kaps. twarde 0,4g; 120 kaps. | 1,6 | 452,85 | 6,40 | 459,25 | 459,25 |
| | Sindronat kaps. twarde 0,4g; 30 kaps. | 1,6 | 111,61 | 9,75 | 121,36 | 114,81 |
| Acidum pamidronicum | Aredia, proszek i rozp. do sporz. roztworu do infuzji; 0,06g, | - | 333,01 | 145,84 | 478,85 | 336,21 |
| | Aredia, proszek i rozp. do sporz. roztworu do infuzji; 0,09g | | 500,98 | 212,48 | 713,46 | 504,18 |
| | Pamidronat medac 3mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji 1 fiol. 10ml | 0,06 | 183,67 | 3,21 | 186,88 | 186,87 |
| | Pamidronat medac 3mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji 1 fiol. 20ml | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |
| | Pamidronat medac 3mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji 1 fiol. 30ml | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |
| | Pamidronat medac 3mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji 1 fiol. 5ml | 0,06 | 90,24 | 3,20 | 93,44 | 93,44 |
| | Pamidronat-ratiopharm; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 3 mg/ml, 1 fiol 20ml | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |
| | Pamidronat-ratiopharm; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 3 mg/ml, 1 fiol 30ml | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |
| | Pamifos-15; proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji; 0,015 g/5 ml; 4 fiol.a 5 ml+rozp. | 0,06 | 360,94 | 12,80 | 373,74 | 373,74 |
| | Pamifos-30; proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji; 0,03 g/10 ml; 2 fiol.s.subs.+2 rozp.PE | 0,06 | 367,34 | 6,40 | 373,74 | 373,74 |
| | Pamifos-60; proszek i rozpuszczalnik do | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

| | | | | | | |
|---------------------|---|------|--------|------|--------|--------|
| | spor. roztworu do infuzji; 0,06 g/10 ml; 1 fiol.s.s.a 10ml + rozp.PE | | | | | |
| | Pamifos-90; proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji; 0,09 g/10 ml; 1 fiol.s.s.a 10ml + rozp.PE | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |
| | Pamisol 6 mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 6 mg/1 ml | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |
| | Pamisol 9 mg/ml; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 9 mg/1 ml | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |
| | Pamitor; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 0,03 g/2 ml | 0,06 | 183,67 | 3,20 | 186,87 | 186,87 |
| | Pamitor; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 0,06 g/4 ml | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |
| | Pamitor; koncentrat do sporz. roztworu do infuzji; 0,09 g/6 ml | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |
| Dinatrii pamidronas | Pamifos-30; proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji 30mg | 0,06 | 367,34 | 6,20 | 373,74 | 373,74 |
| | Pamifos-60; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji; 60 mg | 0,06 | 333,01 | 3,20 | 336,21 | 336,21 |
| | Pamifos-90; proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do infuzji; 90 mg | 0,06 | 500,98 | 3,20 | 504,18 | 504,18 |

Źródło: Biuletyn informacji o lekach, strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mzios.gov.pl>

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Australia - opłata ryczałtowa około 7%; refundacja we wskazaniu szpiczak mnogi; rak piersi z przerzutami do kości; hormonooporny RGK z przerzutami do kości, z progresją biochemiczną choroby pomimo maksymalnego leczenia hormonalnego; leczenie hiperkalcemii w nowotworach opornych na leczenie antynowotworowe. AW-32

Czechy: opłata ryczałtowa we wskazaniu: przerzuty osteoblastyczne i mieszane do kości guzów litych, szpiczak mnogi; hiperkalcemia u osób nieodpowiadających na wcześniejsze podanie innych bisfosfonianów. AW-33

Finlandia – opłata ryczałtowa we wskazaniach: rak piersi, RGK, białaczka i inne choroby nowotworowe krwi i szpiku kostnego, choroby nowotworowe węzłów chłonnych, narządów rodnych, inne nowotwory złośliwe. AW-34

Francja: 65%. AW-35

Portugalia – brak refundacji. AW-36

Słowacja – 100%. AW-37

Szwecja – refundowany. AW-38

Szwajcaria – refundowany. AW-39

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

6.1.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Zgodność z wytycznymi

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie poniższych wymagań:

- nie podano daty rejestracji lub daty pierwszej deklaracji zgodności wyrobu medycznego i zarejestrowanych wskazań,
- nie przeprowadzono konsultacji z ekspertami klinicznymi,
- nie przeprowadzono wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Centre for Reviews and Dissemination,
- nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień,
- w analizie zamieszczono informację o przeprowadzonej ocenie homogenności i heterogenności, jednakże nie podano żadnych wyników testów przy przeprowadzonych metaanalizach,
- wyniki metaanaliz nie zostały przedstawione za pomocą wykresów forest plot,
- nie podano informacji dotyczących możliwych działań niepożądanych zidentyfikowanych na podstawie analiz EMA i FDA (nie zamieszczono informacji, czy przeszukano te bazy),
- brak oceny włączonych do analizy badań w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych (AOTM).

Ocena wiarygodności – analiza podmiotu odpowiedzialnego

- Autorzy podają, iż celem analizy było porównanie zoledronianu z kłodronianem i pamidronianem w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jednakże takich porównań nie przeprowadzono, przedstawiono zestawienie wyników dotyczące porównań poszczególnych preparatów z placebo, oraz sformułowano wnioski odnosząc się do tych porównań. Niemniej jednak, ze względu na różne populacje pacjentów i różnice w metodyce badań (czasie obserwacji, dawkowaniu leków, liczbie pacjentów) przeprowadzenie porównania pośredniego skutkowałoby jego ograniczoną wiarygodnością.
- brak jest badań RCT, w których porównywano bezpośrednio zoledronian z kłodronianem i pamidronianem. Pomimo tego, autorzy przeglądu nie rozszerzyli kryteriów włączenia o badania bez randomizacji, w których te technologie porównywano ze sobą bezpośrednio.
- proces selekcji doniesień przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z QUOROM, niemniej na podstawie tego diagramu zidentyfikowano nieprawidłowości: dla publikacji wykluczonych na podstawie pełnych tekstów nie są znane przyczyny wykluczeń.
- nie podano opisów skal stosowanych we włączonych do przeglądu badaniach.
- ocenę częstości występowania osteonekrozy szczęki / żuchwy przeprowadzono w oparciu o niesystematyczną analizę danych. Ponadto Autorzy przeglądu nie podali szczegółowych informacji odnośnie badań włączonych do analizy bezpieczeństwa, dotyczących występowania osteonekrozy (czas badania, charakterystyka pacjentów, dawkowanie, w przypadku badań, w których podawano różne leki, nie określono liczby pacjentów otrzymujących poszczególne z nich).
- dla większości przeglądów włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nie podano pełnych referencji, nie wymieniono ich również w piśmiennictwie, co utrudniło ich identyfikację.

Ocena wiarygodności – dodatkowe wyszukiwanie AOTM

Najważniejsze ograniczenia badań odnalezionych w wyniku dodatkowego wyszukiwania AOTM dotyczą ich niskiej jakości (badania kohortowe retrospektywne), braku możliwości określenia różnic klinicznych pomiędzy populacją pacjentów otrzymujących pamidronian lub zoledronian, braku danych dotyczących analizy bezpieczeństwa, małej populacji pacjentów (Sherer 2007), braku informacji dot. wysokości dawek bisfosfonianów, różnego stopnia zaawansowania choroby, częstości i ilości przyjmowanych leków (Sherer 2007, Spence 2010).

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez Autorów przeglądu systematycznego:

- „Wnioskowanie na podstawie jednego badania (jak w przypadku pamidronianu) jest ograniczone ze względu na brak możliwości odniesienia się do wyników innych prac i wykazania ewentualnych odmienności metodologicznych bądź klinicznych”;
- Odnaleziono niewielką liczbę badań; ich wiarygodność według skali Jadad jest zróżnicowana (1-5 punktów). „Ograniczenia wiarygodności wynikały głównie z braku opisu zastosowanych metod zaślepienia oraz randomizacji.”
- „Różny sposób prezentacji wyników i rozbieżne pomiędzy badaniami punkty końcowe uniemożliwiły wykonanie pełnej kumulacji ilościowej wyników.”
- „Wydaje się konieczne przeprowadzenie większej ilości badań o wysokiej jakości, aby precyzyjnie określić skuteczność analizowanych leków. Profil bezpieczeństwa wymaga badań lepszej wiarygodności, przeprowadzonych na większej próbie.”

Źródło: AW-42, 48

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.2.1.1. Informacje z raportu

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej było porównanie zoledronianu z klodronianem i pamidronianem w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, niemniej jednak autorzy nie przedstawili takiego porównania, zaprezentowali natomiast zestawienie wyników dla porównań poszczególnych leków z placebo.

Tabela 7. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej:

| | |
|-----------------------|---|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołu krokowego (pacjenci ze zmianami kostnymi) |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> • porównanie pamidronianu z placebo, • porównanie klodronianu z placebo, • porównanie kwasu zoledronowego z placebo. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność; przeżywalność, jakość życia pacjentów, liczba nowych ognisk przerzutowych, powikłania kostne, liczba pacjentów z określonym rodzajem działań niepożądanych, czas do wystąpienia przerzutów, przeżycia bez przerzutów. |
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> • randomizacja, • średni okres obserwacji co najmniej 6 miesięcy, • uzyskanie co najmniej 1 punktu w skali Jadad (za deklarowaną przez autorów randomizację), • publikacja w postaci pełnego tekstu, w j. angielskim, polskim, francuskim, niemieckim. |

Do analizy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, w których kwas zoledronowy, pamidronian, bądź klodronian porównywano z placebo i 4 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności bisfosfonianów w terapii pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z zajęciem kości. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo 21 badań i opisów przypadków oraz 2 opracowania wtórne dotyczące osteonekrozy kości szczęki/zuchwy. Charakterystykę badań RCT i przeglądów włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli. AW-42

Tabela 8. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. AW-40, 42

| Przegląd | Populacja (N) | Interwencja badana | Oceniane punkty końcowe | Liczba włączonych badań | |
|-------------------------------|--|--|---|---------------------------------------|-------|
| Berry 2005 | Pacjenci z hRGK, z udokumentowanymi przerzutami do kości | aledronian; klodronian; etidronian; pamidronian, zoledronian | zmniejszenie bólu lub zużycia leków przeciwbólowych, zmniejszenie ilości powikłań kostnych, odpowiedź na leczenie, przeżycie, jakość życia, działania niepożądane | 10 badań RCT | |
| Yuen 2008 | Pacjenci z RGK z przerzutami do kości | klodronian; etidronian; pamidronian, zoledronian | ocena dolegliwości bólowych | 10 badań RCT | |
| Dhillion 2008 | Pacjenci z nowotworem złośliwym (w tym RGK) z przerzutami do kości | zoledronian | ocena utraty tkanki kostnej | 10 badań RCT | |
| Saad 2008 | Pacjenci z wczesnym nowotworem piersi lub RGK | aledronian; klodronian; risedronian; pamidronian, zoledronian, inhibitory aromatazy, leczenie przeciwandrogenowe | zmiany gęstości mineralnej kości, złamania | 47 badań RCT, 43 badania obserwacyjne | |
| Machado 2009 | Pacjenci z nowotworem złośliwym (w tym RGK) z przerzutami do kości | klodronian, pamidronian, zoledronian | SRE, śmiertelność | 18 badań RCT | |
| RCT | Populacja (N) | Interwencja badana | Okres interwencji | Okres obserwacji | Jadad |
| Dearnaley 2003 | Pacjenci z RGK z przerzutami nowotworowymi do kości rozpoczynający lub pozytywnie odpowiadający na leczenie hormonalne (311) | KLO 2080 mg p.o 1x dziennie | KLO śr.17,1 mies. PLA: śr 16,1 mies. | Min 3 lata | 5 |
| Ernst 2003 | Pacjenci z hRGK z przerzutami do kości oraz bólem kości (209*) | KLO 1500 mg i.v. co 3 tyg. | nieokreślony | Nieokreślony (min 21 tyg.) | 4 |
| Kylmala 1993 Elomaa 1992** | Pacjenci z RGK z przerzutami nowotworowymi do kości oraz z bólem kości, którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jeden rzut leczenia hormonalnego. U wszystkich włączono Estracyt jako podstawowe leczenie przeciwnowotworowe (99) | KLO 3200 mg p.o. 1x dziennie (pierwszy miesiąc), następnie: 1600 mg 1x dziennie | 6 mies. | 6 mies. | 1 |
| Kylmala 1997 | Pacjenci z RGK z przerzutami nowotworowymi do kości, którzy nie odpowiedzieli na leczenie hormonalne pierwszego rzutu. U wszystkich włączono Estracyt jako podstawowe leczenie przeciwnowotworowe (57) | KLO 300 mg i.v. 1x dziennie (5 dni), następnie 1600 mg p.o. 1x dziennie | 12 mies. | 12 mies. | 2 |
| Ryan 2007 | Pacjenci z RGK z i bez przerzutów nowotworowych stosujący terapię antyandrogenową poniżej 12 miesięcy (42) | ZOL 4 mg i.v. co 3 mies. | 1 rok | 1 rok | 5 |
| Saad 2002 i Saad 2004 | Pacjenci z hRGK z przerzutami nowotworowymi do kości (643) | ZOL 4 i 8 ^{^^} mg i.v. co 3 tyg. | 15 mies. / 24 mies. [^] | 15 / 24 miesiące | 5 |
| Satoh 2009 | Pacjenci z RGK z przerzutami nowotworowymi do kości niestosujący w przeszłości terapii hormonalnej (40) | ZOL 4 mg i.v. jednorazowo | 1 dzień | 12 mies. | 3 |
| Small 2003 | Pacjenci z RGK z przerzutami do kości oraz bólem kości (378) | PAM 90 mg i.v. co 3 tyg. | 27 tyg. | 27 tyg. | 3 |

* pacjenci spełniający kryteria włączenia, część pacjentów nie spełniała kryteriów włączenia. Dla wszystkich punktów końcowych poza paliatywną odpowiedzią na leczenie w badaniu prezentowane są wyniki dla pacjentów spełniających kryteria włączenia

** w tej publikacji raportowano wyniki dla części pacjentów

[^] kontynuacja badania u części pacjentów, którzy ukończyli I fazę badania o okresie obserwacji 15 mies.

^{^^} zmiany protokołu w trakcie badania: zmniejszono dawkę kwasu zoledronowego z 8 na 4 mg, wydłużono czas infuzji z 5 na 15 min oraz zwiększono objętość płynu infuzyjnego z 50 na 100 ml z uwagi na potencjalne szkodliwe działanie na nerki.

Ponadto w analizie zamieszczono informacje o wynikach następujących skal raportowanych we włączonych badaniach:

- sprawności ogólnej wg klasyfikacji WHO (Skala ECOG/WHO/Zubrod; skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group); pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta, punktowana w zakresie 0-5, gdzie 0 - oznacza idealne zdrowie, 1 - obecność objawów choroby z ograniczeniami dot. wysiłku fizycznego, ale pacjent zdolny do wykonywania lekkiej lub siedzącej pracy, 2 - zdolność do wykonywania czynności osobistych i spędzający <50% czasu w łóżku w ciągu dnia i nie wymagający opieki, niezdolny do pracy, 3 - spędzający >50% czasu w łóżku w ciągu dnia, wymagający częściowej opieki; 4 - całkowicie unieruchomiony w łóżku i wymagający całkowitej opieki, 5 - śmierć. *Źródło: www.netdoc.com*
- 6-punktowa skala PPI (ang. Present Pain Intensity), oceniająca nasilenie bólu, gdzie 0 –brak bólu, 6 – ból rozdzierający. *AW-43*
- jakość życia pacjentów ogółem oceniana przy użyciu skali PROSQOLI, składającej się z 9 podskal (punktowanych 0 – brak, 100 – bardzo poważny, lub w zakresie 0-10 cm, gdzie odpowiedź jest definiowana jako poprawa o 1 cm) samooceny oceniających ból, zmęczenie, apetyt, zaparcia i inne objawy, oraz ogólne samopoczucie, opracowanych i zatwierdzonych do stosowania u pacjentów z zaawansowanym RGK. *AW-44*
- nasilenie dolegliwości bólowych w skali BPI (ang. Brief Pain Inventory Score), składającej się z 4-elementowej podskali do oceny nasilenia bólu (zakres 0-10, większy wynik oznacza silniejszy ból) i 7-elementowej podskali dla oceny wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie (zakres 0-10). *AW-45*
- ocena jakości życia w skali FACT-G, należącej do grupy kwestionariuszy FACT (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych), gdzie stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - General), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych. Skalami składającymi się na ogólną jakość życia są: Stan Fizyczny (7 pytań), Życie Towarzyskie/Rodzinne (7 pytań), Stan Emocjonalny (6 pytań) i Funkcjonowanie w życiu codziennym (9 pytań). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. *AW-46*
- ocena jakości życia w skali EURO-QOL: ang. EuroQol Questionnaire – EuroQol (EQ-5D). Skala składa się z dwóch części. Pierwsza z nich pozwala na subiektywne określenie graficzne stanu własnego zdrowia. Skala zawiera się w przedziale 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny. Druga część testu EuroQol składa się z pięciu zagadnień życia takich jak: ruchliwość, zdolność do opieki nad sobą, wykonywanie czynności codziennych (praca, nauka, zajęcia domowe, spotkania rodzinne itp.), uczucie bólu i dyskomfortu, a także niepokój i depresja. Narzędzie to pozwala na wskazanie najtrafniejszych odczuć aktualnego stanu zdrowia. Na każde z nich można udzielić jednej z trzech odpowiedzi, co w sumie daje 243 stany zdrowia (3 możliwe odpowiedzi, na każde z 5 zagadnień, co daje $3^5=243$). *AW-47*

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

- **Skuteczność zoledronianu w porównaniu z placebo**

Analizę skuteczności kwasu zoledronowego przeprowadzono na podstawie 3 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia (Saad, Ryan 2007 i Satoh 2009). Badanie Saad raportowano w 2 doniesieniach naukowych (Saad 2004, Saad 2002). Wyniki badania Ryan 2007 ze względu na mieszaną populację (pacjenci z i bez przerzutów do kości), zostały uwzględnione jedynie w analizie bezpieczeństwa.

W badaniu Saad pacjentów przydzielono losowo do trzech grup, z których dwie przyjmowały kwas zoledronowy a jedna placebo. W pierwszej grupie kwas zoledronowy podawany był dożylnie w dawce 4 mg, co 3 tygodnie. W drugiej grupie początkowo podawano dawkę 8 mg a następnie, z uwagi na możliwość uszkodzenia nerek wprowadzono poprawki do protokołu badania i zmniejszono dawkę do 4 mg, co 3 tygodnie. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla obu grup oddzielnie.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Tabela 9. Skuteczność zoledronianu w porównaniu z placebo.

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | ZOL | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|------------|------------------|---------------|----------------|--|-----------------------|
| | | | N / n (%) | N / n (%) | | |
| 1 ≥ powikłanie kostne (SRE)** | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 71 (33) | 208 / 92 (44) | 0,75 (0,59; 0,96) | NNT=10 (5; 56) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 85 (38) | 208 / 92 (44) | 0,87 (0,69; 1,09) | -0,06 (-0,15; 0,04) |
| | Saad 2004* | 24 mies. | 214 / 81 (38) | 208 / 101 (49) | 0,78 (0,62; 0,97) | NNT=10 (5; 77) |
| | Saad 2004^ | 24 mies. | 221 / 91 (41) | 208 / 101 (49) | 0,85 (0,69; 1,05) | -0,07 (-0,17; 0,02) |
| 1 ≥ złamanie patologiczne | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 28 (13) | 208 / 46 (22) | 0,59 (0,39; 0,91) | NNT=12 (7; 56) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 33 (15) | 208 / 46 (22) | 0,68 (0,45; 1,01) | -0,07 (-0,15; 0,002) |
| 1 ≥ złamanie kręgowie | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 8 (4) | 208 / 17 (8) | 0,46 (0,20; 1,04) | -0,04 (-0,09; 0,0007) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 17 (8) | 208 / 17 (8) | 0,94 (0,49; 1,79) | -0,00 (-0,06; 0,05) |
| 1 ≥ złamanie pozakręgowie | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 22 (10) | 208 / 33 (16) | 0,65 (0,39; 1,07) | -0,06 (-0,12; 0,01) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 22 (10) | 208 / 33 (16) | 0,63 (0,38; 1,04) | -0,06 (-0,12; 0,004) |
| Konieczność 1 ≥ radioterapii | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 49 (23) | 208 / 61 (29) | 0,78 (0,56; 1,08) | -0,06 (-0,15; 0,02) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 53 (24) | 208 / 61 (29) | 0,82 (0,60; 1,12) | -0,05 (-0,14; 0,03) |
| 1 ≥ uraz kompresyjny rdzenia | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 9 (4) | 208 / 14 (7) | 0,62 (0,28; 1,41) | -0,03 (-0,07; 0,02) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 11 (5) | 208 / 14 (7) | 0,74 (0,34; 1,59) | -0,02 (-0,06; 0,03) |
| 1 ≥ zabieg ortopedyczny | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 5 (2) | 208 / 7 (3) | 0,69 (0,22; 2,15) | -0,01 (-0,04; 0,02) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 6 (3) | 208 / 7 (3) | 0,81 (0,28; 2,36) | -0,01 (-0,04; 0,03) |
| 1 ≥ zmiana leczenia przeciwnow. z powodu bólu | Saad 2002* | 15 mies. | 214 / 10 (5) | 208 / 14 (7) | 0,69 (0,32; 1,53) | -0,02 (-0,06; 0,02) |
| | Saad 2002^ | 15 mies. | 221 / 18 (8) | 208 / 14 (7) | 1,21 (0,62; 2,37) | 0,01 (-0,04; 0,06) |
| SMR^^ | Saad 2002* | 24 mies. | 214 | 208 | 0,77 vs 1,47*** p=0,005 | - |
| | Saad 2002^ | 24 mies. | 221 | 208 | 1,05 vs 1,47*** p=0,098 | - |
| Analiza wieloczynnikowa SRE^^^ | Saad 2002* | 24 mies. | 214 | 208 | HR=0,64 (0,49; 0,85) | - |
| | Saad 2002^ | 24 mies. | 221 | 208 | HR=0,84 (0,64; 1,09) | - |

* dawka 4 mg, co 3 tyg.

** definiowane jako jedno z następujących zdarzeń: złamanie patologiczne, konieczność radioterapii, zabieg ortopedyczny, uraz kompresyjny rdzenia kręgowego, zmiana leczenia przeciwnowotworowego z powodu bólu, hiperkalcemia.

*** średnia liczba powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok

^ początkowa dawka 8 mg a następnie 4 mg co 3 tygodnie.

^^ średnia liczba powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok, jako oddzielne powikłania kostne uznawano takie, które występowały po sobie w okresie nie krótszym niż 3 tygodnie.

^^^ przeprowadzona metodą Andersena-Gill'a, uwzględniała wszystkie SRE oraz czas do ich wystąpienia.

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego powikłania kostnego po 15 i 24 mies. obserwacji, przynajmniej jednego złamania patologicznego po 15 mies. obserwacji oraz średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok na korzyść ZOL w dawce 4 mg. Również w przypadku analizy wieloczynnikowej, prawdopodobieństwo wystąpienia wszystkich powikłań kostnych (SRE) było znamienne większe w grupie z ZOL w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. W przypadku pozostałych punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 9 nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Mediana czasu przeżycia oceniana po 15 miesiącach obserwacji w grupie ZOL 4 mg wynosiła 546 dni, w grupie ZOL 8/4 mg 407 dni, natomiast w grupie placebo 464 dni. Różnice pomiędzy ZOL 4 mg a placebo ($p=0,091$) oraz pomiędzy ZOL 8/4 mg a placebo ($p=0,386$) nie były istotne statystycznie. Po 15 miesięcznym okresie obserwacji czas do pierwszego powikłania kostnego w grupie ZOL 4 mg nie został osiągnięty. Mediana została oszacowana na przynajmniej 420 dni w tej grupie. W grupie ZOL 8/4 mg mediana czasu do pierwszego powikłania kostnego wynosiła 363 dni a w grupie placebo 321 dni. Wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy ZOL 4 mg, a placebo ($p=0,011$). Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ZOL 8/4 mg, a placebo ($p=0,491$). Po 24 miesiącach obserwacji mediana czasu do pierwszego powikłania kostnego wynosiła 488 dni w grupie ZOL 4 mg, 363 dni w grupie ZOL 8/4 mg oraz 321 dni w grupie placebo. Różnica pomiędzy ZOL 4 mg a placebo była istotna statystycznie ($p=0,009$). Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ZOL 8/4 mg, a placebo ($p=0,434$).

Po 15 miesiącach sprawność ogólna oceniana w badaniu Saad w skali ECOG obniżyła się we wszystkich 3 grupach w porównaniu do wartości wyjściowych i nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Również we wszystkich 3 grupach zaobserwowano pogorszenie jakości życia, zarówno w skali FACT-G, jak i EURO-QOL, tu również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu Satoh 2009 oceniano także zmianę mineralnej gęstości kości w przebiegu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ZOL przy ocenie średniej procentowej zmiany BMD (gęstość mineralna kości) ocenianej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodrowej i szyjki kości udowej, zarówno po 6 jak i 12 miesiącach obserwacji. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami zaobserwowano także w odniesieniu do wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI na korzyść ZOL w dawce 8/4mg po 15 i 24 mies. obserwacji, oraz w dawce 4 mg po 24 mies. obserwacji, a także w odniesieniu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa w skali BPI powyżej 2 punktów na korzyść ZOL po 15 mies. obserwacji. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami pod kątem wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI po 15 mies. obserwacji (ZOL w dawce 4 mg), czy wzrostu zużycia analgetyków po 15 i 24 mies. obserwacji, niezależnie od dawki raportowanej w badaniu Saad.

Tabela 10. Skuteczność kwasu zoledronowego w porównaniu z placebo w przebiegu RGK z przerzutami do kości.

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Zmiana wzgl. wartości wyjściowej [%] (SE) | | p |
|---|-------------|------------------|---|-------------------|---------------|
| | | | ZOL | PLA | |
| Średnia zmiana BMD kręgosłup lędźwiowy | Saad 2009 | 6 mies. | 5,1 (1,2) | -4,6 (1,0) | 0,0002 |
| | | 12 mies. | 3,5 (0,8) | -8,2 (1,8) | 0,0004 |
| Średnia zmiana BMD kość biodrowa | | 6 mies. | 1,1 (0,7) | -2,2 (0,5) | 0,0025 |
| | | 12 mies. | 1,1 (0,6) | -4,6 (1,0) | 0,0008 |
| Średnia zmiana BMD szyjka kości udowej | | 6 mies. | 1,8 (0,8) | -0,7 (0,1) | 0,0063 |
| | | 12 mies. | 5,1 (1,3) | -1,8 (0,4) | 0,0393 |
| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Średnia (95% CI) | | p |
| | | | ZOL | PLA | |
| Wzrost nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI | Saad 2002* | 15 mies. | 0,58 (0,29; 0,87) | 0,88 (0,61; 1,15) | 0,134 |
| | Saad 2002** | 15 mies. | 0,43 (0,16; 0,70) | 0,88 (0,61; 1,15) | 0,026 |
| | Saad 2004* | 24 mies. | 0,58 | 1,05 | 0,024 |
| | Saad 2004** | 24 mies. | 0,54 | 1,05 | 0,013 |
| Wzrost zużycia analgetyków (wg Analgesic Score) ^{^^} | Saad 2002* | 15 mies. | b.d. | b.d. | NS |
| | Saad 2002** | 15 mies. | b.d. | b.d. | NS |
| | Saad 2004* | 24 mies. | 1,04 | 1,17 | 0,491 |
| | Saad 2004** | 24 mies. | 1,05 | 1,17 | 0,438 |
| Odpowiedź na leczenie [^] | Saad 2002* | 15 mies. | 33% | 25% | 0,036 |

* dawka 4 mg, co 3 tyg.

** początkowa dawka 8 mg a następnie, z uwagi na możliwość uszkodzenia nerek wprowadzono poprawki do protokołu badania i zmniejszono dawkę do 4 mg, co 3 tygodnie.

[^] poprawa w skali BPI powyżej 2 punktów

^{^^} zmodyfikowana skala siły leków przeciwbólowych wg Radiation Therapy Oncology Group (punktacja 0-4, gdzie 0 – brak; 4 – silnie narkotyzujący)

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

• **Skuteczność klodronianu podawanego doustnie w porównaniu z placebo**

Wyniki analizy 3 pierwotnych badań klinicznych (opisane w 4 publikacjach: Dearnaley 2003, Kylmala 1997, Elomaa 1992 i Kylmala 1993) dotyczących oceny skuteczności klodronianu podawanego doustnie w raku gruczołu krokowego z przerzutami do kości w porównaniu z placebo zestawiono w poniższej tabeli:

Tabela 11. Skuteczność klodronianu podawanego doustnie w porównaniu z placebo.

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | KLO | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|----------------|------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| | | | N / n (%) | N / n (%) | | |
| Zgon | Kylmala 1993 | 6 mies. | 50 / 15 (30) | 49 / 10 (20) | 1,47 (0,73; 2,95) | 0,10 (-0,07; 0,27) |
| | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 111 (72) | 156 / 124 (80) | 0,90 (0,79; 1,02) | -0,08 (-0,17; 0,02) |
| Przeżycie całkowite [^] | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 | 156 | HR=0,80 (0,62; 1,03) | - |
| Objawowa progresja zmian kostnych (SBP)* | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 112 (72) | 156 / 124 (80) | 0,91 (0,80; 1,03) | -0,07 (-0,17; 0,02) |
| Czas do wystąpienia SBP ^{^^} | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 112 (72) | 156 / 124 (80) | HR=0,79 (0,61; 1,02) | - |
| Złamania patologiczne | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 8 (5) | 156 / 11 (7) | 0,73 (0,30; 1,77) | -0,02 (-0,07; 0,03) |
| Konieczność radioterapii | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 71 (46) | 156 / 75 (48) | 0,95 (0,75; 1,21) | -0,02 (-0,13; 0,09) |
| Uraz kompresyjny rdzenia | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 15 (10) | 156 / 19 (12) | 0,79 (0,42; 1,51) | -0,03 (-0,09; 0,04) |
| Konieczność dodatkowego leczenia bisfosfonianami | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 15 (10) | 156 / 9 (6) | 1,68 (0,76; 3,72) | 0,04 (-0,02; 0,10) |
| Brak dolegliwości bólowych | Elomaa 1992 | 6 mies. | 11 / 2 (18) | 13 / 2 (15) | 1,18 (0,20; 7,06) | 0,03 (-0,27; 0,33) |
| Brak konieczności stosowania leków przeciwbólowych | Elomaa 1992 | 6 mies. | 11 / 2 (18) | 13 / 3 (23) | 0,79 (0,16; 3,90) | -0,05 (-0,37; 0,27) |
| Pogorszenie sprawności ogólnej wg WHO | Dearnaley 2003 | 59 mies. | 155 / 79 (51) | 156 / 98 (63) | HR=0,71 (0,56; 0,92)** | -0,12 (-0,23, - 0,01) ^{^^^} |

*definiowana była jako jedno z następujących zdarzeń: objawowe złamanie patologiczne, uraz kompresyjny rdzenia kręgowego, konieczność zwiększenia dawek analgetyków, konieczność radioterapii, konieczność zmiany leczenia hormonalnego, śmierć.

** z uwagi na znaczne różnice w okresie obserwacji oraz okresie interwencji należy uzyskane różnice interpretować z pewną rezerwą

[^] oceniane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

^{^^} analiza metodą Kaplana-Meiera

^{^^^} obliczone przez analityka AOTM

Różnicę zmienną statystycznie pomiędzy grupami odnotowano jedynie w odniesieniu do pogorszenia sprawności ogólnej wg klasyfikacji WHO po 59 miesiącach obserwacji (HR= 0,71 (95% CI: 0,56; 0,92) na korzyść klodronianu (okres interwencji w tym badaniu wyniósł średnio 17,1 miesiąca dla KLO a obserwacji minimum 3 lata). Nie odnotowano różnic zmiennych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami przy ocenie następujących punktów końcowych: zgon, objawowa progresja zmian kostnych, złamanie patologiczne, konieczność radioterapii, uraz kompresyjny rdzenia, konieczność dodatkowego leczenia bisfosfonianami, brak dolegliwości bólowych oraz brak konieczności podawania leków przeciwbólowych, a także w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia i czasu do wystąpienia objawowej progresji zmian kostnych.

Ponadto w badaniu Kylmala 1997 po 12 miesiącach obserwacji przeprowadzono ocenę zmian kostnych na podstawie badania scyntygraficznego, nie wykazano różnic zmiennych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów, u których całkowicie / częściowo ustąpiły zmiany kostne na podstawie badania scyntygraficznego. Średni wzrost liczby miejsc przerzutowych w badaniu scyntygraficznym

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

oceniany był w badaniu Kylmala 1993 po 6 miesiącach obserwacji i wynosił 11 w grupie KLO oraz 16 w grupie placebo bez różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Mediana czasu przeżycia w badaniu Dearnaley 2003 po 59 mies. obserwacji wyniosła w grupie KLO 37,1 mies.; w grupie PLA 28,4 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła 8,7 miesiąca (95% CI: 3,30; 14,20) na korzyść KLO. Z uwagi na rozbieżność wyników oraz znaczne różnice pomiędzy okresami interwencji oraz okresem obserwacji, uzyskane różnice należy interpretować z dużą ostrożnością.

Mediana czasu do objawowej progresji zmian kostnych oceniana po 59 miesiącach obserwacji w badaniu Dearnaley 2003 wynosiła w grupie KLO 2080 mg 23,6 miesiąca, natomiast w grupie placebo 19,3 miesiąca. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wynosiła 4,3 miesiąca (95% CI 0,80; 11,50) na korzyść KLO. Uzyskane wyniki są niejednoznaczne i należy je interpretować z dużą ostrożnością.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy KLO a placebo w badaniu Dearnaley 2003 po 59 miesiącach obserwacji w ocenie dolegliwości bólowych definiowanych jako czas do włączenia stałego leczenia przeciwbólowego.

Nie wykazano także różnic istotnych statystycznie pomiędzy KLO a placebo po 12 i 6 miesiącach obserwacji w odniesieniu do nasilenia dolegliwości bólowych i zużycia leków przeciwbólowych odnoszących się do dolegliwości bólowych analizowanych w badaniu Kylmala 1997 oraz Kylmala 1993.

- **Skuteczność klodronianu podawanego dożylnie w porównaniu z placebo**

Wyniki oparto na badaniu Ernst 2003, w którym oceniano skuteczności klodronianu podawanego dożylnie w raku gruczołu krokowego z przerzutami do kości w porównaniu z placebo.

Tabela 12. Skuteczność klodronianu podawanego doustnie w porównaniu z placebo (Ernst 2003), czas obserwacji nieznan.

| Punkt końcowy | KLO | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|---------------|---------------|----------------------|---------------------|
| | N / n (%) | N / n (%) | | |
| Zgon | 104 / 87 (84) | 105 / 89 (85) | 0,99 (0,88; 1,11) | -0,11 (-0,11; 0,09) |
| Przeżycie całkowite | - | - | HR=0,95 (0,71; 1,28) | - |
| Paliatywna odpowiedź na leczenie* | 104 / 49 (47) | 105 / 42 (40) | 1,14 (0,83; 1,56) | 0,05 (-0,08; 0,18) |
| L. pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia bólu o min. 2 punkty w skali PPI | 104 / 34 (33) | 105 / 27 (26) | 1,27 (0,83; 1,95) | 0,07 (-0,05; 0,19) |
| Odpowiedź przeciwbólowa (l. pacjentów ze zmniejszeniem zużycia analgetyków o min. 50% bez wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych) | 104 / 34 (33) | 105 / 32 (30) | 1,07 (0,72; 1,60) | 0,02 (-0,10; 0,15) |

* definiowana jako jedno z następujących zdarzeń: zmniejszenie nasilenia bólu o 2 punkty w 6-punktowej skali PPI (Present Pain Intensity) bez wzrostu zużycia leków przeciwbólowych lub ponad 50% zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych bez wzrostu nasilenia bólu.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, paliatywnej odpowiedzi na leczenie, liczby pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia bólu o min. 2 punkty w skali PPI, oraz ze zmniejszeniem zużycia analgetyków o min. 50% bez wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych, a także przy ocenie całkowitego czasu przeżycia.

Mediana czasu do nasilenia objawów bólowych lub innych objawów wynosiła w grupie KLO 1500 mg 5 miesięcy, natomiast w grupie placebo 4 miesiące. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia pacjentów ogółem, ocenianej przy użyciu skali PROSQOLI (p=0,61). W części kwestionariusza dotyczącej bólu wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść KLO (p=0,022).

Na podstawie powyższych wyników jednego badania klinicznego, w którym klodronian porównywano z placebo, można stwierdzić, że klodronian podawany dożylnie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nowotworowymi do kości wykazuje skuteczność porównywalną z placebo.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

• Skuteczność pamidronianu w porównaniu z placebo

Analizę przeprowadzono na podstawie badania Small 2003. Szczegółowe wyniki umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Skuteczność pamidronianu w porównaniu z placebo (Small 2003), okres obserwacji 27 tygodni.

| Punkt końcowy | PAM | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|---------------|---------------|-------------------|---------------------|
| | N / n (%) | N / n (%) | | |
| Zgon | 169 / 22 (13) | 181 / 26 (14) | 0,91 (0,54; 1,55) | -0,01 (-0,08; 0,06) |
| Powikłanie kostne* | 169 / 42 (25) | 181 / 46 (25) | 0,98 (0,68; 1,40) | -0,01 (-0,10; 0,09) |
| Złamanie kręgowe | 169 / 11 (7) | 181 / 10 (6) | 1,18 (0,51; 2,70) | 0,01 (-0,04; 0,06) |
| Złamanie pozakręgowe | 169 / 14 (8) | 181 / 12 (7) | 1,25 (0,59; 2,62) | 0,02 (-0,04; 0,07) |
| Konieczność radioterapii w celu redukcji nasilenia bólu | 169 / 25 (15) | 181 / 29 (16) | 0,92 (0,56; 1,51) | -0,01 (-0,09; 0,06) |
| Konieczność radioterapii w celu prewencji złamań | 169 / 8 (5) | 181 / 7 (4) | 1,22 (0,45; 3,30) | 0,01 (-0,03; 0,05) |
| Uraz kompresyjny rdzenia | 169 / 5 (3) | 181 / 3 (2) | 1,79 (0,43; 7,35) | 0,01 (-0,02; 0,04) |
| Zabieg ortopedyczny | 169 / 5 (3) | 181 / 6 (3) | 0,89 (0,28; 2,87) | 0,00 (-0,04; 0,03) |
| Epizod hiperkalcemii | 169 / 1 (1) | 181 / 2 (1) | 0,54 (0,05; 5,85) | -0,01 (-0,02; 0,01) |
| Średnie zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI | 169 | 181 | p=0,705 | - |
| Wzrost zużycia analgetyków** | 169 | 181 | p=0,314 | - |

*definiowane jako wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: złamanie patologiczne, konieczność radioterapii, zabieg ortopedyczny, uraz kompresyjny rdzenia kręgowego, hiperkalcemia.

** w przeliczeniu na ekwiwalent morfiny

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, powikłania kostnego, złamania kręgowego i pozakręgowego, radioterapii w celu redukcji nasilenia bólu lub prewencji złamań, urazu kompresyjnego rdzenia, zabiegu ortopedycznego, epizodu hiperkalcemii a także w odniesieniu do oceny zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI i wzrostu zużycia analgetyków. Na podstawie wyników pojedynczego badania można wnioskować, że pamidronian stosowany u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nowotworowymi do kości ma skuteczność porównywalną z placebo.

Wnioski z opracowań wtórnych

• Berry 2005

W przeglądzie Berry 2005 jedno z badań (Saad 2002) oceniało efektywność kliniczną zoledronianu w porównaniu z placebo, badanie to zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego. Różnice znamienne statystycznie odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- ✓ zmniejszenie odczuwania dolegliwości bólowych (poprawa w skali BPI) (ZOL 8/4 mg); p=0,026, na korzyść ZOL;
- ✓ wystąpienie co najmniej jednego powikłania kostnego (ZOL 4 mg i 8/4 mg) po 15 miesiącach obserwacji; p=0,041, po 24 miesiącach obserwacji; p=0,031, na korzyść ZOL;
- ✓ wystąpienie co najmniej jednego powikłania kostnego (ZOL 4 mg) po 15 miesiącach obserwacji, p=0,02, po 24 miesiącach obserwacji, p=0,028, na korzyść ZOL;
- ✓ mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (ZOL 4 mg) po 24 miesiącach obserwacji p=0,009, na korzyść ZOL.

Stwierdzono również, że najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi w obu grupach są nudności, wymioty, gorączka, utrata wagi, anemia, zmęczenie oraz obrzęk kończyn dolnych. W większości

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

przypadków nie zaobserwowano natomiast różnic istotnych statystycznie w stosunku do wymienionych działań niepożądanych pomiędzy grupą bisfosfonianów a grupą placebo.

- **Yuen 2008**

Do przeglądu włączono jedno badanie (Saad 2002) oceniające efektywność kliniczną zoledronianu w porównaniu z placebo. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do:

- ✓ odpowiedzi na leczenie (analiza *per protocol*) – OR=1,64 (95% CI: 1,02;2,61),
- ✓ powikłań kostnych (ZOL 4 mg) (analiza *per protocol*) OR=0,76 (95% CI: 0,59;0,98),
- ✓ nudności OR=1,35 (95% CI: 1,02;1,77).

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie – analiza ITT, zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych, powikłania kostne – analiza *per protocol*, złamania patologiczne, kręgosłupowe i pozakręgosłupowe, uraz kompresyjny rdzenia, konieczność radioterapii, zabieg ortopedyczny, zgon, postęp choroby, odpowiedź na leczenie - zmiany radiologiczne, wymioty, anemia, ból kości), nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Obecne dane są niewystarczające, aby zdecydować o wyborze bisfosfonianu, wysokości dawki czy drodze podania.

- **Dhillon i Lyseng-Williamson 2008**

W części przeglądu dotyczącej stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przedstawiono następujące wyniki:

- ✓ po 15 i 24 miesiącach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy liczbą pacjentów z przynajmniej jednym powikłaniem kostnym w grupie przyjmującej kwas zoledronowy (4 mg) i placebo (RGK oporny na hormonoterapię) – badania Saad 2002 i 2004.
- ✓ w badaniu oceniającym skuteczność leku u osób z postacią RGK wrażliwą na hormonoterapię po 12 miesięcznej terapii kwasem zoledronowym 4mg 88% pacjentów nie doświadczyło żadnego powikłania kostnego, 9% miało 1 powikłanie, natomiast 3% pacjentów miało więcej niż 1 powikłanie kostne – badanie Polascik 2005 (badanie jednoramienne otwarte, prospektywne, wielośrodkowe).
- ✓ Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból kości (9,1%), gorączka (7,2%), nudności (5,8%).

W opinii autorów potrzebne są dodatkowe dane dotyczące skuteczności i opłacalności stosowania kwasu zoledronowego, aby można było ostatecznie określić jego pozycję na tle innych bisfosfonianów. Jednakże dostępne dane kliniczne wskazują, iż jest to skuteczna terapia w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości.

- **Saad 2008**

Na podstawie wyników odnalezionych badań stwierdzono, że terapie powszechnie stosowane w leczeniu nowotworów gruczołu krokowego, w szczególności terapia androgenowa, przyczyniają się do utraty tkanki kostnej i zwiększenia ryzyka złamania kości. Stosowanie bisfosfonianów wydaje się być skuteczne w zakresie łagodzenia i cofania zmian zachodzących w kościach, jednak działanie długookresowe, dawkowanie i wpływ na zapobieganie złamaniom nie zostało dotąd ocenione.

- **Machado 2009**

Odnaleziono 4 badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną zoledronianu w porównaniu z placebo, z których tylko jedno opisywało pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Saad 2002). W badaniu uzyskano następujące wyniki:

- powikłania kostne – różnice istotne statystycznie da każdej opcji terapeutycznej porównywanej z placebo: KLO – RR=0,87 (95% CI: 0,75; 1,00); 4 badania, N=681, PAM – RR=0,81 (95% CI: 0,73; 0,91); 7 badań, N=2 251, ZOL – RR=0,70 (95% CI: 0,61; 0,81); 4 badania, N=1 211.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- Złamania kości: KLO – różnica istotna statystycznie – RR=0,76 (95% CI: 0,64; 0,90); 6 badań, N=1 096, PAM – różnica nieistotna statystycznie – RR=0,90 (95% CI: 0,75; 1,07); 6 badań, N=2 127, ZOL – różnica istotna statystycznie – RR=0,60 (95% CI: 0,47; 0,76); 3 badania, N=1 165.

- Konieczność przeprowadzenia operacji lub naświetlania kości: KLO – różnica nieistotna statystycznie – RR=1,00 (95% CI: 0,57; 1,77); heterogenność wyników; 3 badania, N=406, PAM – różnica istotna statystycznie – RR=0,72 (95% CI: 0,62; 0,84); 6 badań, N=2 127, ZOL – różnica istotna statystycznie – RR=0,67 (95% CI: 0,46; 0,97), heterogenność wyników; 3 badania, N=1 165.

- Hiperkalcemia – różnice istotne statystycznie w przypadku każdej z substancji porównywanej z placebo: KLO – RR=0,73 (95% CI: 0,56; 0,97); 5 badań, N=1 079, PAM – RR=0,60 (95% CI: 0,41; 0,86); 6 badań, N=2 127, ZOL – RR=0,27 (95% CI: 0,10; 0,72); 2 badania, N=743.

- Zgon – różnice nieistotne statystycznie w przypadku każdej z substancji porównywanej z placebo: KLO – RR=0,85 (95% CI: 0,72; 1,01); 6 badań, N=1 189, PAM – RR=0,95 (95% CI: 0,82; 1,12); 4 badania, N=1 376, ZOL – RR=0,93 (95% CI: 0,75; 1,15); 3 badania, N=984.

Autorzy przeglądu podsumowują, iż klodronian, pamidronian oraz zoledronian są w ogólnym ujęciu skuteczniejsze klinicznie niż placebo w przypadku redukcji lub zapobiegania powikłaniom kostnym u pacjentów cierpiących na nowotwory ze zdiagnozowaną chorobą przerzutową kości. Jednakże, substancje te nie przyczyniają się do redukcji śmiertelności wśród tych pacjentów.

Źródło: AW-42

6.1.2.1.2. Inne odnalezione informacje

Z uwagi na fakt, iż Autorzy przeglądu włączyli do analizy skuteczności klinicznej jedynie kilka badań RCT (z których w trzech porównywano kwas zoledronowy z placebo, w czterech klodronian z placebo, zaś w jednym pamidronian z placebo), natomiast włączone do analizy bezpieczeństwa badania obserwacyjne oraz opisy serii przypadków i pojedynczych przypadków pochodziły z niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych (dostępnych badań obserwacyjnych) dotyczących osteonekrozy, analitycy AOTM poszerzyli przedstawioną w przeglądzie podmiotu odpowiedzialnego strategię wyszukiwania o badania niższej jakości (badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 2 retrospektywne badania kohorowe niższej jakości (Sherer 2007, Spence 2010), które spełniały kryteria włączenia przedstawione w przeglądzie systematycznym podmiotu odpowiedzialnego – z wyjątkiem kryterium randomizacji i uzyskanie co najmniej 1 punktu w skali Jadad za deklarowaną randomizację (Tabela 14), 1 przegląd systematyczny dotyczący osteonekrozy (Filleul 2010) oraz uaktualnioną wersję przeglądu Yuen 2010r. (którego wyniki i wnioski były jednak zgodne z przeglądem Yuen 2008, włączonym do analizy podmiotu odpowiedzialnego). W badaniu Sherer 2007, ze względu na niewielką liczbę pacjentów spełniających wszystkie wyszczególnione kryteria włączenia do badania, przeprowadzono także serię analiz post-hoc z udziałem większej liczby pacjentów spełniających złagodzone kryteria włączenia (m.in. włączono pacjentów bez przerzutów do kości).

Tabela 14. Aktualizacja wyszukiwania – charakterystyka dodatkowo włączonych badań pierwotnych.

| Badanie | Populacja | Interwencja | Typ badania | Okres obserwacji | N | Klasyfikacja badania | Sponsor |
|-------------|--|--|--|------------------|-----|----------------------|-------------|
| Spence 2010 | Chorzy na RGK z przerzutami do kości po terapii hormonalnej | ZOL lub PAM (~ 9 dawek leku) | Retrospektywne kohortowe | ~14-15 miesięcy | 392 | IIID | brak |
| Sherer 2007 | Chorzy na RGK z przerzutami do kości (częściowo także przerzuty do innych narządów) po terapii hormonalnej lub po orchiektomii | ZOL lub PAM (min 3 dawki leku, max 8-12 dawek) | Retrospektywne kohortowe, jednoośrodkowe | 12 miesięcy | 24 | IIID | brak danych |

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Odnaleziony przegląd systematyczny Filleul 2010, dotyczący oceny występowania osteonekrozy szczęki (żuchwy) podczas terapii bisfosfonianami chorych na raka, nie został uwzględniony w analizach przekazanych przez podmiot odpowiedzialny (powyższe opracowanie mogło być opublikowane po dacie ostatniego przeszukiwania baz danych w analizie dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny - sierpień 2010r.; ponadto w analizie podmiotu odpowiedzialnego ocenę częstości występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy, jako jednego z działań niepożądanych terapii bisfosfonianami, przeprowadzono w oparciu o niesystematyczną analizę danych). Charakterystykę tego opracowania wtórnego przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 15. Charakterystyka przeglądu systematycznego odnalezionego w wyniku dodatkowego wyszukiwania AOTM.

| Przegląd systematyczny | Populacja | Interwencja | Liczba i rodzaj włączonych badań | Klasyfikacja badania | Data ostatniego wyszukiwania |
|------------------------|--|---------------|--|----------------------|------------------------------|
| Filleul 2010 | Chorzy na raka bez / z przerzutami, osteoporozę, u których zdiagnozowano BIOD* | bisfosfoniany | 33 pojedyncze opisy przypadków, 86 serii przypadków, 14 retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych, 5 badań prospektywnych z grupą kontrolną | III A | wrzesień 2009r. |

* osteonekrozę szczęki /żuchwy związaną z terapią bisfosfonianami zdefiniowano opierając się na poniższych kryteriach diagnostycznych: obecna w chwili badania (lub w przeszłości) terapia bisfosfonianami; odsłonięta, martwicza tkanka kostna w części twarzowej czaszki, obecna > 8 tygodni; brak historii radioterapii szczęki.

W ramach przeglądu Filleul 2010 przeszukano bazę PubMed (przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: styczeń 2003r. – wrzesień 2009r.). Odnaleziono 134 artykuły, głównie opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków. Wśród badań włączonych do przeglądu, dwa badania z grupą kontrolną (prospektywne i retrospektywne) porównywały różne terapie wśród 62 pacjentów, pozostałe badania dotyczyły rozpowszechnienia martwicy kości szczęki/żuchwy i identyfikacji czynników ryzyka tego działania niepożądanego.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie badań odnalezionych w wyniku dodatkowego wyszukiwania AOTM:

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej – odnalezione badania kohortowe.

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | ZOL | | PAM | | OR (95% CI) |
|--|-------------|------------------|-----|----------|-----|---------|--------------------------|
| | | | N | n / % | N | n / % | |
| Wystąpienie SRE* w ciągu 1 roku od podania bisfosfonianu | Sherer 2007 | 1 rok | 17 | 4 / 24 | 7 | 2 / 29 | 0,77 (0,11; 5,61) |
| Wystąpienie SRE** po pierwszej dawce | Spence 2010 | 14-15 mies. | 274 | 105 / 38 | 118 | 47 / 40 | 0,94 (0,60; 1,46) |
| Złamanie po pierwszej dawce | | | 274 | 38 / 14 | 118 | 25 / 21 | 0,60 (0,34; 1,05) |
| Zabieg ortopedyczny po pierwszej dawce | | | 274 | 3 / 1 | 118 | 6 / 5 | 0,21 (0,05; 0,84) |
| Radioterapia po pierwszej dawce | | | 274 | 59 / 22 | 118 | 22 / 19 | 1,20 (0,69; 2,07) |
| Hiperkalcemia po pierwszej dawce | | | 274 | 24 / 9 | 118 | 10 / 8 | 1,04 (0,48; 2,24) |

* definiowane jako jedno z następujących zdarzeń: złamanie patologiczne, konieczność radioterapii, zabieg ortopedyczny, uraz kompresyjny rdzenia kręgowego.

** definiowane jako złamania (patologiczne, czaszki, szyi i tułowia, kończyn górnych i dolnych, uraz kompresyjny rdzenia kręgowego), zabieg ortopedyczny, radioterapia, hiperkalcemia.

Jedynie w badaniu Spence 2010 odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą ZOL a PAM przy ocenie punktu końcowego określonego jako zabieg ortopedyczny po pierwszej dawce leku. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego była mniejsza w grupie ZOL i stanowiła 21% tej szansy w grupie PAM;

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

OR=0,21 (95% CI: 0,05; 0,84). W przypadku pozostałych punktów końcowych (czas do pierwszego powikłania kostnego, radioterapia i hiperkalcemia po pierwszej dawce leku) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ponadto żadne z badań nie dostarczyło jednoznacznych dowodów mówiących o wyższości jednego leku nad drugim w odniesieniu do prewencji wystąpienia SRE. Źródło: AW-41

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

6.1.2.2.1. Informacje z raportu

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy badań RCT.

- Bezpieczeństwo zoledronianu w porównaniu z placebo

W analizie uwzględniono wyniki badań Saad, Ryan 2007 i Satoh 2009.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa: zoledronian vs placebo.

| Punkt końcowy | Badanie | ZOL | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|------------------|-----------------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------------------------|
| | | N / n | N / n | | |
| Ból kości | Saad 2002* | 214 / 108 | 208 / 127 | 0,83 (0,70; 0,98) | -0,11 (-0,20; -0,01) |
| | Saad 2002** | 218 / 133 | 208 / 127 | 1,00 (0,86; 1,16)^ | -0,00 (-0,09; 0,09)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 10 | 16 / 6 | 1,40 (0,65; 3,01) | 0,15 (-0,18; 0,48) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 118 | 224 / 133 | 0,85 (0,72; 1,01) | -0,09 (-0,18; 0,00) |
| Nudności | Saad 2002* | 214 / 77 | 208 / 77 | 0,97 (0,76; 1,25) | -0,01 (-0,10; 0,08) |
| | Saad 2002** | 218 / 115 | 208 / 77 | 1,43 (1,15; 1,77)^ | 0,16 (0,06; 0,25)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 0 | 16 / 3 | 0,12 (0,01; 2,19) | -0,19 (-0,40; 0,03) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 77 | 224 / 80 | 0,93 (0,73; 1,20) | -0,02 (-0,11; 0,06) |
| Zaparcia | Saad 2002* | 214 / 72 | 208 / 72 | 0,97 (0,75; 1,27) | -0,01 (-0,10; 0,08) |
| | Saad 2002** | 218 / 85 | 208 / 72 | 1,13 (0,88; 1,45)^ | 0,04 (-0,05; 0,14)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 2 | 16 / 1 | 1,68 (0,17; 16,91) | 0,04 (-0,14; 0,22) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 74 | 224 / 73 | 0,98 (0,75; 1,28) | -0,01 (-0,09; 0,08) |
| Zmęczenie | Saad 2002* | 214 / 70 | 208 / 53 | 1,28 (0,95; 1,74) | 0,07 (-0,01; 0,16) |
| | Saad 2002** | 218 / 67 | 208 / 53 | 1,21 (0,89; 1,64)^ | 0,05 (-0,03; 0,14)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 11 | 16 / 8 | 1,16 (0,62; 2,16) | 0,08 (-0,25; 0,41) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 81 | 224 / 61 | 1,27 (0,96; 1,67) | 0,07 (-0,01; 0,16) |
| Anemia | Saad 2002* | 214 / 57 | 208 / 37 | 1,50 (1,04; 2,16) | 0,09 (0,01; 0,17) |
| | Saad 2002** | 218 / 60 | 208 / 37 | 1,55 (1,08; 2,22)^ | 0,10 (0,02; 0,18)^ |
| Bóle mięśniowe | Saad 2002* | 214 / 53 | 208 / 37 | 1,39 (0,96; 2,02) | 0,07 (-0,01; 0,15) |
| | Saad 2002** | 218 / 53 | 208 / 37 | 1,37 (0,94; 1,99)^ | 0,07 (-0,01; 0,14)^ |
| Wymioty | Saad 2002* | 214 / 46 | 208 / 43 | 1,04 (0,72; 1,50) | 0,01 (-0,07; 0,09) |
| | Saad 2002** | 218 / 64 | 208 / 43 | 1,02 (0,71; 1,48)^ | 0,09 (0,01; 0,17) |
| | Ryan 2007 | 19 / 0 | 16 / 2 | 0,17 (0,01; 3,30) | -0,13 (-0,32; 0,07) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 46 | 224 / 45 | 0,99 (0,69; 1,42) | -0,002 (-0,08; 0,07) |
| Osłabienie | Saad 2002* | 214 / 45 | 208 / 40 | 1,09 (0,75; 1,60) | 0,02 (-0,06; 0,09) |
| | Saad 2002** | 218 / 50 | 208 / 40 | 1,19 (0,82; 1,73)^ | 0,04 (-0,04; 0,11) |
| Utrata łaknienia | Saad 2002* | 214 / 43 | 208 / 36 | 1,16 (0,78; 1,73) | 0,03 (-0,05; 0,10) |
| | Saad 2002** | 218 / 55 | 208 / 36 | 1,31 (0,92; 1,88)^ | 0,08 (0,00; 0,16)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 2 | 16 / 1 | 1,68 (0,17; 16,91) | 0,04 (-0,14; 0,22) |
| Gorączka | Saad 2002* | 214 / 43 | 208 / 27 | 1,55 (1,00; 2,41) | 0,07 (0,00; 0,14) |
| | Saad 2002** | 218 / 48 | 208 / 27 | 1,70 (1,10; 2,61)^ | 0,09 (0,02; 0,16)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 2 | 16 / 2 | 0,84 (0,13; 5,32) | -0,02 (-0,23; 0,19) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 45 | 224 / 29 | 1,50 (0,97; 2,30) | 0,06 (-0,003; 0,13) |
| Obrzęk nóg | Saad 2002* | 214 / 41 | 208 / 27 | 1,48 (0,94; 2,31) | 0,06 (-0,01; 0,13) |
| | Saad 2002** | 218 / 48 | 208 / 27 | 1,70 (1,10; 2,61)^ | 0,09 (0,02; 0,16)^ |
| Zawroty głowy | Saad 2002* | 214 / 38 | 208 / 24 | 1,54 (0,96; 2,47) | 0,06 (0,00; 0,13) |
| | Saad 2002** | 218 / 22 | 208 / 24 | 0,87 (0,51; 1,51)^ | -0,01 (-0,07; 0,04)^ |

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

| | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|----------|----------|--------------------|----------------------|
| Biegunka | Saad 2002* | 214 / 36 | 208 / 32 | 1,09 (0,71; 1,69) | 0,01 (-0,06; 0,08) |
| | Saad 2002** | 218 / 35 | 208 / 32 | 1,04 (0,67; 1,62)^ | 0,01 (-0,06; 0,08)^ |
| | Ryan 2007 | 19 / 1 | 16 / 4 | 0,21 (0,03; 1,70) | -0,20 (-0,43; 0,04) |
| | Saad 2002* Ryan 2007# | 233 / 37 | 224 / 36 | 0,99 (0,65; 1,51) | -0,002 (-0,07; 0,07) |
| Spadek wagi ciała | Saad 2002* | 214 / 36 | 208 / 26 | 1,35 (0,84; 2,15) | 0,04 (-0,02; 0,11) |
| | Saad 2002** | 218 / 38 | 208 / 26 | 1,39 (0,88; 2,21)^ | 0,05 (-0,02; 0,12)^ |
| Ból | Ryan 2007 | 19 / 12 | 16 / 8 | 1,26 (0,69; 2,30) | 0,13 (-0,20; 0,46) |
| Zaburzenia układu moczowo-płciowego | Ryan 2007 | 19 / 6 | 16 / 2 | 2,53 (0,59; 10,83) | 0,19 (-0,07; 0,46) |
| Zaburzenia neurologiczne | Ryan 2007 | 19 / 3 | 16 / 4 | 0,63 (0,17; 2,41) | -0,09 (-0,36; 0,18) |
| Azotemia | Satoh 2009 | 20 / 0 | 20 / 0 | 1,00 (0,02; 48,09) | 0,00 (-0,10; 0,10) |
| Osteonekroza szczęki | Satoh 2009 | 20 / 0 | 20 / 0 | 1,00 (0,02; 48,09) | 0,00 (-0,10; 0,10) |
| Infekcje | Ryan 2007 | 19 / 1 | 16 / 0 | 2,55 (0,11; 58,60) | 0,05 (-0,10; 0,20) |
| Zaburzenia układu oddechowego | Ryan 2007 | 19 / 1 | 16 / 1 | 0,84 (0,06; 12,42) | -0,01 (-0,17; 0,15) |
| Łysienie | Ryan 2007 | 19 / 0 | 16 / 1 | 0,28 (0,01; 6,51) | -0,06 (-0,22; 0,10) |

* dawka 4 mg, co 3 tyg.

** początkowa dawka 8 mg a następnie, z uwagi na możliwość uszkodzenia nerek wprowadzono poprawki do protokołu badania i zmniejszono dawkę do 4 mg, co 3 tygodnie.

^ obliczone przez analityka AOTM

metaanaliza badań

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu kości (na korzyść ZOL w dawce 4mg), nudności i obrzęku nóg (ZOL dawka 8/4 mg w badaniu Saad) oraz anemii i gorączki (Saad – dawka 4 i 8/4 mg) placebo. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

- Bezpieczeństwo pamidronianu w porównaniu z placebo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badania Small 2003.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa: pamidronian vs placebo.

| Punkt końcowy | PAM | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|-------------------------|----------|----------|--------------------------|---------------------|
| | N / n | N / n | | |
| Anemia | 180 / 38 | 194 / 39 | 1,05 (0,71; 1,56) | 0,01 (-0,07; 0,09) |
| Uczucie zmęczenia | 180 / 42 | 194 / 36 | 1,26 (0,85; 1,87) | 0,05 (-0,03; 0,13) |
| Ból kości | 180 / 77 | 194 / 75 | 1,11 (0,87; 1,41) | 0,04 (-0,06; 0,14) |
| Nudności | 180 / 50 | 194 / 43 | 1,25 (0,88; 1,78) | 0,06 (-0,03; 0,14) |
| Utrata łaknienia | 180 / 42 | 194 / 44 | 1,03 (0,71; 1,49) | 0,01 (-0,08; 0,09) |
| Zaparcia | 180 / 39 | 194 / 40 | 1,05 (0,71; 1,55) | 0,01 (-0,07; 0,09) |
| Wymioty | 180 / 31 | 194 / 31 | 1,08 (0,68; 1,70) | 0,01 (-0,06; 0,09) |
| Gorączka | 180 / 33 | 194 / 16 | 2,22 (1,27; 3,90) | 0,10 (0,03; 0,17) |
| Spadek wagi ciała | 180 / 32 | 194 / 22 | 1,57 (0,95; 2,59) | 0,06 (-0,01; 0,14) |
| Astenia | 180 / 25 | 194 / 26 | 1,04 (0,62; 1,73) | 0,00 (-0,06; 0,07) |
| Biegunka | 180 / 22 | 194 / 18 | 1,32 (0,73; 2,37) | 0,03 (-0,03; 0,09) |
| Duszności | 180 / 22 | 194 / 27 | 0,88 (0,52; 1,48) | -0,02 (-0,09; 0,05) |
| Infekcje dróg moczowych | 180 / 13 | 194 / 21 | 0,67 (0,34; 1,29) | -0,04 (-0,09; 0,02) |
| Zawroty głowy | 180 / 12 | 194 / 10 | 1,29 (0,57; 2,92) | 0,02 (-0,03; 0,06) |

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano jedynie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki (na niekorzyść zoledronianu), w przypadku pozostałych działań niepożądanych (anemii, uczucia zmęczenia, bólu kości, nudności, utraty łaknienia, zaparc, wymiotów, spadku wagi ciała

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

astonii, biegunki, duszności, infekcji dróg moczowych, zawrotów głowy) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

- Bezpieczeństwo klodronianu w porównaniu z placebo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań Elomaa 1992, Kylmala 1997, Dearnaley 2003.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa: klodronian vs placebo.

| Punkt końcowy | Badanie | KLO | PLA | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--------------------------------------|----------------|-----------|----------|-----------------------------|---------------------|
| | | N / n | N / n | | |
| Nudności / biegunka | Elomaa 1992 | 36 / 3 | 39 / 7 | 0,46 (0,13; 1,66) | -0,10 (-0,25; 0,05) |
| Nudności | Kylmala 1997 | 28 / 9 | 29 / 12 | 0,78 (0,39; 1,55) | -0,09 (-0,34; 0,16) |
| Działania niepożądane ogółem | Dearnaley 2003 | 155 / 123 | 156 / 82 | 1,51 (1,27; 1,79) | 0,27 (0,17; 0,37) |
| Dolegliwości żołądkowo-jelitowe | Dearnaley 2003 | 155 / 31 | 156 / 21 | 1,49 (0,89; 2,47) | 0,07 (-0,02; 0,15) |
| Zaburz. sercowo-naczyniowe | Dearnaley 2003 | 155 / 12 | 156 / 11 | 1,10 (0,50; 2,41) | 0,01 (-0,05; 0,07) |
| Bóle stawów | Dearnaley 2003 | 155 / 11 | 156 / 10 | 1,11 (0,48; 2,53) | 0,01 (-0,05; 0,06) |
| Duszności | Dearnaley 2003 | 155 / 4 | 156 / 4 | 1,01 (0,26; 3,95) | 0,00 (-0,04; 0,04) |
| Zaburz. ukł. moczowego | Dearnaley 2003 | 155 / 3 | 156 / 5 | 0,60 (0,15; 2,48) | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| Wysypka lub swędzenie | Dearnaley 2003 | 155 / 5 | 156 / 2 | 2,52 (0,50; 12,77) | 0,02 (-0,01; 0,05) |
| Zmęczenie / złe samopoczucie | Dearnaley 2003 | 155 / 2 | 156 / 4 | 0,50 (0,09; 2,71) | -0,01 (-0,04; 0,02) |
| Zaburz. ośrodkowego układu nerwowego | Dearnaley 2003 | 155 / 4 | 156 / 1 | 4,03 (0,46; 35,61) | 0,02 (-0,01; 0,05) |
| Hipokalcemia | Dearnaley 2003 | 155 / 5 | 156 / 0 | 11,07 (0,62; 198,51) | 0,03 (0,00; 0,06) |
| Wzrost poziomu dehydrogenazy | Dearnaley 2003 | 155 / 25 | 156 / 0 | 51,33 (3,15; 835,71) | 0,16 (0,10; 0,22) |
| Bóle kości lub złamania | Dearnaley 2003 | 155 / 1 | 156 / 3 | 0,34 (0,04; 3,19) | -0,01 (-0,04; 0,01) |
| Wzmożona potliwość | Dearnaley 2003 | 155 / 3 | 156 / 1 | 3,02 (0,32; 28,71) | 0,01 (-0,01; 0,04) |
| Zawroty głowy | Dearnaley 2003 | 155 / 1 | 156 / 2 | 0,50 (0,05; 5,49) | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Bóle głowy | Dearnaley 2003 | 155 / 2 | 156 / 1 | 2,01 (0,18; 21,97) | 0,01 (-0,02; 0,03) |
| Parestezje | Dearnaley 2003 | 155 / 1 | 156 / 1 | 1,01 (0,06; 15,95) | 0,00 (-0,02; 0,02) |
| Zaburzenia snu | Dearnaley 2003 | 155 / 1 | 156 / 1 | 1,01 (0,06; 15,95) | 0,00 (-0,02; 0,02) |
| Niewydolność wątroby | Dearnaley 2003 | 155 / 1 | 156 / 0 | 3,02 (0,12; 73,55) | 0,01 (-0,01; 0,02) |
| Splątanie | Dearnaley 2003 | 155 / 0 | 156 / 1 | 0,34 (0,01; 8,17) | -0,01 (-0,02; 0,01) |
| Krwawienia (ukł. żołądkowo-jelitowy) | Dearnaley 2003 | 155 / 0 | 156 / 1 | 0,34 (0,01; 8,17) | -0,01 (-0,02; 0,01) |

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem i wzrostu poziomu dehydrogenazy, na niekorzyść klodronianu. Ryzyko wystąpienia wzrostu poziomu dehydrogenazy było ponad 50 razy większe w grupie klodronianu w porównaniu z grupą placebo, RR=51,33 (95% CI: 3,15; 835,71). W przypadku pozostałych działań niepożądanych (nudności, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe, bóle stawów, duszności, zaburzenia w obrębie układu moczowego, wysypka / swędzenie, zmęczenie, zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, hipokalcemia, bóle kości lub złamania, wzmożona potliwość, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia snu, niewydolność wątroby, splątanie, krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

- Ocena częstości występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy

Ocenę częstości występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy przeprowadzono w oparciu o niesystematyczną analizę danych pochodzących z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych pamidronianem, ibadronianem, aledronianem, klodronianem lub kwasem zoledronowym z różnego typu nowotworami (szpiczak mnogi, rak piersi, rak płuc, rak gruczołu krokowego). Do analizy włączono 21 badań klinicznych

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

różnego typu oraz 2 przeglądy systematyczne. W badaniach tych oceniano następujące punkty końcowe odnoszące się do osteonekrozy szczęki / zuchwy:

- stany zapalne,
- zapalenie szpiku kości szczęki i/lub zuchwy,
- zabieg operacyjny kości szczęki, zuchwy lub kości twarzy.

Większość odnalezionych przez autorów raportu publikacji to opisy serii przypadków oraz pojedynczych przypadków, natomiast włączone badania obserwacyjne charakteryzują się niewielką populacją pacjentów włączonych do badania (<500), z wyjątkiem badania Wilkinson 2007, które zostało przeprowadzone na dużej populacji pacjentów (14 349 osób ze zdiagnozowanym nowotworem, leczonych pamidronianem i/lub kwasem zoledronowym, do których dobrano grupę kontrolną w liczbie 28 698 pacjentów nieleczonych bisfosfonianami). Obydwie grupy nie różniły się pomiędzy sobą w odniesieniu do rodzajów nowotworów, rozkładu płci oraz rozkładu ryzyka związanego z wystąpieniem osteonekrozy ocenianego wyjściowo. Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 lat. Osteonekrozę kości szczęki/zuchwy stwierdzono u 95 pacjentów w grupie bisfosfonianów oraz u 38 pacjentów w grupie kontrolnej, wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą stosującą bisfosfoniany, a grupą kontrolną: HR = 4,94 (95% CI: 3,33; 7,34). Wyniki dotyczące częstości występowania osteonekrozy na podstawie pozostałych badań zebrano w Tabeli 20. Przedstawiono wyniki tylko dla tych badań, które dotyczyły raka gruczołu krokowego i dla których podano liczbę pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, u których wystąpiła osteonekroza szczęki (zuchwy).

Tabela 20. Występowanie osteonekrozy na podstawie badań niższej jakości.

| Badanie | Typ badania | Interwencja | N / l. pacj. z osteonekrozą) |
|--------------------|------------------|--|------------------------------|
| Olson 2005 | Opis przypadku | zoledronian | 1 / 1 |
| Leite 2006 | Opis przypadku | zoledronian | 1 / 1 |
| Ortega 2006 | Opisy przypadków | zoledronian | 52 / 6 |
| Frei 2010 2009 | Opis przypadku | zoledronian | 1 / 1 |
| Eckert 2006 | Opisy przypadków | aledronian, pamidronian i / lub zoledronian | 5 / 5 [^] |
| Walter 2008 | Przekrojowe | ibandronian, pamidronian, zoledronian | 43 / 8** |
| Lehrer 2009 | Opisy przypadków | zoledronian | 1 / 1 |
| Christodoulou 2009 | Retrospektywne | zoledronian, ibandronian | 11 / 1* |
| Argon-Ching 2009 | Retrospektywne | Zoledronian | 56 / 11 |
| Krishnan 2009 | Opis przypadku | zoledronian | 1 / 1 |
| Junquera 2009 | Opisy przypadków | zoledronian | 2 / 2 |
| Chaturvedi 2010 | Opis przypadku | zoledronian | 1 / 1 |
| Kos 2010 | Opisy przypadków | zoledronian | 5 / 5 |
| Jung 2010 | Seria przypadków | zoledronian N=42; ibandronian N=2; pamidronian N=1 | 56 / 56 |

* zoledronian

** 5 pacjentów otrzymywało zoledronian, pozostali leczenie skojarzone z innymi bisfosfonianami

[^] 3 pacjentów otrzymywało zoledronian, 1 pacjent aledronian, 1 pacjent zoledronian + pamidronian

W przeglądzie **Woo 2006** zebrano w sposób systematyczny wszystkie badania kliniczne (368 przypadków, 30 publikacji) dotyczące oceny występowania martwicy kości szczęki lub zuchwy podczas terapii bisfosfonianami u pacjentów z rakiem piersi, płuc, macicy, jajnika, nerki, chorobą Pageta, białaczką, szpiczakiem, RGK z przerzutami do kości, innymi nowotworami (nie wymieniono), osteoporozą. Przeszukano bazy Medline i PubMed (przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1966 – 31.01.2006). Autorzy tego przeglądu stwierdzili, iż:

- martwica kości szczęki/zuchwy jest silnie związana ze stosowaniem aminobisfosfonianów,
- 94% pacjentów z martwicą kości szczęki/zuchwy było leczonych zoledronianem lub pamidronianem, 85% pacjentów chorowało na uogólnionego raka piersi lub szpiczaka mnogiego,
- u chorych na raka chorobowość na martwicę kości szczęki/zuchwy wynosi od 6 do 10%,
- u około 60% pacjentów martwica kości szczęki/zuchwy wystąpiła u pacjentów, u których wykonano zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba) w celu leczenia infekcji, zaś u pozostałych 40% pacjentów prawdopodobną przyczyną były urazy i infekcje,

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- u chorych na RGK z przerzutami do kości martwica kości szczęki/żuchwy wystąpiła u 23 osób (6,2%),
- kłodronian nie powoduje martwicy kości szczęki/żuchwy,
- ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy jest znacznie wyższe u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy w porównaniu do innych bisfosfonianów i rośnie w czasie, prawdopodobnie z powodu długiego okresu półtrwania leku,

Do drugiego z odnalezionych przeglądów systematycznych (**Walter 2010**) włączono 27 publikacji raportujących epizody lub częstość występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy. Spośród włączonych publikacji, 17 badań dotyczyło pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 11 – chorych z rakiem piersi a 5 badań dotyczyło mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Epizody martwicy szczęki/żuchwy raportowano u 10,3% pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego.

Źródło: AW-40, 42

6.1.2.2. Inne odnalezione informacje

Dodatkowe wyszukiwanie AOTM

W przeglądzie systematycznym Filleul 2010 odnalezionym w wyniku dodatkowego wyszukiwania AOTM, przedstawiono dane z publikacji opisujących ponad pięciokrotnie większą liczbę przypadków pacjentów z osteonekrozą szczęki niż w przeglądzie Woo 2006, uwzględnionym w analizie podmiotu odpowiedzialnego. Wzrost liczby pacjentów z BIOJ jest prawdopodobnie spowodowany tym, iż w ostatnich latach częstość występowania BIOJ oraz jej rozpoznawanie bardzo wzrosła. W porównaniu do przeglądu Woo 2006 stwierdzono, iż wzrosła liczba przypadków BIOJ spowodowanych przez ekstrakcję dentystyczną. Autorzy przeglądu stwierdzili, iż:

- wśród pacjentów z osteonekrozą szczęki (BIOJ) chorzy na RGK z przerzutami stanowili 9% wszystkich pacjentów z nowotworem i BIOJ. Większość (43% przypadków) stanowili pacjenci ze szpiczakiem mnogim oraz rakiem piersi z przerzutami (32%),
- 88% pacjentów, u których wystąpiła BIOJ (1 694) było leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie, 53% z nich otrzymywało zoledronian, 27% pamidronian + zoledronian, 19% pamidronian i niewielki odsetek (brak danych) risedronian lub alendronian + zoledronian.

W pozostałych publikacjach odnalezionych w wyniku rozszerzonego wyszukiwania AOTM, jedynie w badaniu Spence 2010 raportowano informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa: pomiędzy grupami terapeutycznymi nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości występowania zgonów.

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa, badanie Spence 2010.

| Punkt końcowy | Badanie | ZOL | | PAM | | OR (95% CI)* |
|---------------|-------------|-----|----------|-----|---------|-------------------|
| | | N | n / % | N | n / % | |
| Śmiertelność | Spence 2010 | 274 | 155 / 57 | 118 | 58 / 49 | 1,35 (0,87; 2,08) |

W badaniu Spence 2010 oceniano także pogorszenie czynności nerek (zdefiniowane jako dwukrotne zwiększenie normalnego poziomu kreatyniny wynoszącego <1,4 mg/dl), jednak nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Źródło: AW-41

Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, The monthly newsletter the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and the Commission on Human Medicines, Volume 3, Issue 9 April 2010

Odnotowano doniesienia związane z kwasem zoledronowym podawanym dożylnie i jego wpływem na pogorszenie funkcji i niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszą dysfunkcją nerek lub innymi czynnikami ryzyka. Funkcje nerek powinny być monitorowane u wszystkich pacjentów przed każdą

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

dawką kwasu zoledronowego oraz po zastosowaniu leku u osób ze zwiększonym ryzykiem tego typu zaburzeń. Pacjenci powinni być również odpowiednio nawodnieni przed terapią. Stosowanie leku u pacjentów z poważnym pogorszeniem funkcji nerek nie jest rekomendowane, ale może być rozważone w przypadku hiperkalcemii spowodowanej guzem, jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Zalecana dawka preparatu Zometa u pacjentów ze zdrowymi nerkami wynosi 4 mg i powinna być zmniejszona w przypadku słabego do umiarkowanego upośledzenia funkcji nerek. Zometa w terapii raka nie jest rekomendowana w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 mL/min, i powinna być rozważona tylko w przypadku leczenia hiperkalcemii w terapii pacjentów z nowotworem z poważnym upośledzeniem funkcji nerek po ocenie ryzyka i korzyści terapii. W przypadku pacjentów, u których następuje pogorszenie funkcji nerek w trakcie terapii, podawanie preparatu Zometa powinno zostać zatrzymane i wznowione, kiedy stężenie kreatyniny w surowicy wróci do 10% powyżej linii bazowej. AW-49

Prescrire 2009 drug review, Rev Prescrire, January 2010, 29 (314); 893

Zoledronian stosowany w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u mężczyzn, wystawia ich na ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek. Kliniczna korzyść ze stosowania tego leku nie została dotąd udowodniona. W praktyce lepiej stosować środki nielekowe. AW-50

CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of The Jaw, European Medicines Agency, London, 24 September 2009

Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki jest znacząco wyższe u pacjentów przyjmujących dożylnie bisfosfoniany w terapii raka niż u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany doustnie w leczeniu osteoporozy lub choroby Paget'a. Ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki związane z bisfosfonianami przyjmowanymi doustnie wydaje się być niewielkie. Ryzyko jest również większe w przypadku pacjentów z inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Jednocześnie wskazano na brak badań nad poszczególnymi bisfosfonianami i ocen ryzyka wywołania przez nich martwicy kości szczęki. Zaleca się regularne badania stomatologiczne (przed i w trakcie terapii). AW-51

Corticosteroid-induced osteoporosis: no benefit, Rev Prescrire, December 2009, 29 (314); 893

Brak jest pewnych dowodów na to, że u pacjentów otrzymujących długoterminową kortykosteroidową terapię, kwas zoledronowy (Aclasta) zapobiega złamaniom. Na podstawie wyników badania RCT stwierdzono, że po roku terapii kwas zoledronowy powodował większy wzrost gęstości mineralnej kości w porównaniu do kwasu risedronowego, jednakże częstość występowania złamań w obu grupach była na poziomie około 2%. Działania niepożądane występowały częściej w grupie kwasu zoledronowego (77% vs 67%), przy czym były to głównie: głównie nadwrażliwość w miejscu podania i arytmia serca, w tym migotanie przedsionków. AW-52

Renal failure caused by drugs, Rev Prescrire, January 2009, 29 (309); 506-510

Bisfosfoniany, zwłaszcza kwas zoledronowy mogą powodować niewydolność nerek. AW-53

Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, The monthly newsletter the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and the Commission on Human Medicines, Volume 1, Issue 12 July 2008

Wyniki badań klinicznych wskazują na wzrastające ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (u kobiet) związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego (Aclasta), kwasu pamidronowego i prawdopodobnie alendronowego. Bilans korzyści i ryzyka pozostaje korzystny dla bisfosfonianów. AW-54

Bisphosphonates and atrial fibrillation - risk update, Prescriber Update 2009; 30(1):1

Nie potwierdzono wyraźnego związku pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem migotania przedsionków. Tylko w jednym poprawnie zaprojektowanym badaniu obserwacyjnym, w którym uczestniczyły kobiety, u których stwierdzono migotanie przedsionków, nie odnotowano zwiększonego ryzyka po zastosowaniu doustnie etidronianu i alendronianu.

Ostatnio opublikowane dowody potwierdzają związek pomiędzy infuzjami kwasu zoledronowego i migotaniem przedsionków u kobiet z osteoporozą. Ryzyko było o 0,6-0,7% wyższe niż dla placebo, (u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym odnotowano poważne migotanie przedsionków). AW-55

Bisphosphonates and atrial fibrillation, Rev Precire, January 2008, 28 (291); 23

Stosowanie kwasu zoledronowego w zapobieganiu złamań osteoporotycznych u kobiet wiąże się z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków. Zidentyfikowane czynniki ryzyka obejmują podeszły wiek, niewydolność serca, wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów. AW-56

Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonates, Rev Precire, October 2007, 27 (288); 747-749

Martwica kości żuchwy jest głównym działaniem niepożądanym, jakie może wystąpić po leczeniu bisfosfonianami (głównie kwasem pamidronowym i zoledronowym) dużo częściej występuje u pacjentów z nowotworem (od 5% do 11%) w porównaniu z pacjentami z osteoporozą. Ryzyko jej wystąpienia wzrasta z czasem trwania terapii. Zaprzymanie stosowania bisfosfonianów i operacja rzadko są skuteczne, stąd zaleca się informowanie pacjenta o ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego i częste kontrole stomatologiczne. AW-57

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 24, Number 1, February 2005

U 99 osób odnotowano poważne komplikacje po leczeniu bisfosfonianami (martwicę kości szczęki). Większość z nich dotyczyła podawanego dożylnie pamidronianu (Aredia, Pamisol) i/lub zoledronianu (Zometa) w terapii raka, kilka wystąpiło po terapii podawanym doustnie aledronianem (Fosamax) lub risedronianem (Actonel) w leczeniu osteoporozy. AW-58

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 26, Number 5, October 2007

Raportowano kilka przypadków uszkodzenia lub niewydolności nerek po terapii pamidronianem i bisfosfonianami podawanymi doustnie: risedronianem i aledronianem, a także kwasem zoledronowym (31 z ogólnej liczby 268 zgłoszeń dla tego leku, z których 16 dotyczyło niewydolności nerek, zaś 15 ich uszkodzenia, zazwyczaj ostre, jednak w wielu przypadkach wydawało nie mieć związku z podaniem dożylnym). Kwas zoledronowy był jedynym podejrzanym o zdarzenia lekiem w przypadku 20 na 31 zgłoszeń. Śródmiąższowe zapalenie nerek opisano w 3 zgłoszeniach. Zdarzenia wystąpiły pomiędzy 1 i 3 miesiącem po rozpoczęciu terapii kwasem zoledronowym. Kwas zoledronowy był stosowany w terapii szpiczaka mnogiego (13 przypadków), raka piersi (5), raka gruczołu krokowego (4), czerniaka złośliwego, osteoporozy, przerzutów do kości i zapalenia szpiku (po 1 przypadku). W Charakterystyce Produktu Leczniczego znajdują się ostrzeżenia dotyczące potrzeby monitorowania funkcji nerek i stosowania leku u pacjentów z wcześniejszymi uszkodzeniami nerek. Zebrane raporty wskazują, że pogorszenie funkcji nerek lub ich niewydolność może wystąpić częściej u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z innymi bisfosfonianami. Wiele raportów opisywało pacjentów, którym podano lek mimo wcześniejszych problemów z nerkami a także zastosowania kwasu zoledronowego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, co również może zaburzać obraz sytuacji. AW-58

Zoledronic acid. Just a me-too: no advance in hypercalcemia or malignancy; Prescrire International October 2002/Volume 11, N 61

Brak jest przekonujących dowodów na to, iż kwas zoledronowy jest bardziej skuteczny lub bezpieczniejszy niż kwas pamidronowy w leczeniu hiperkalcemii. AW-25

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej

Zgodność z wytycznymi

Analiza ekonomiczna jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Poziom wiarygodności

- w modelu pominięto powikłania kosztne: hiperkalcemię i zwiększenie zużycia środków przeciwbólowych, uzasadniając to tym, iż nie zostały one uwzględnione we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach RCT dotyczących efektywności klinicznej kwasu zoledronowego (nie poszukiwano badań niższej jakości);
- dane dotyczące częstości występowania osteonekrozy oparto na wynikach niesystematycznego przeglądu badań obserwacyjnych;
- danych dotyczących odsetków pacjentów ze zdarzeniami kosztnymi nie poszukiwano na drodze systematycznego przeglądu badań (nie podano kryteriów wyboru publikacji);
- informacje odnośnie czasu antybiotykoterapii w stanach zapalnych kości twarzy uzyskano z witryn internetowych (nie podano adresów stron www);
- przy określaniu odsetka pacjentów z poszczególnymi typami zmian nekrotycznych kości szczęki (stan zapalny kości szczęki, operacja na kościach twarzy) nie różnicowano efektów zdrowotnych dla poszczególnych bisfosfonianów uzasadniając to brakiem danych w tym zakresie.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Autorów analizy

- „Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio wytypowane w analizie substancje oraz brak możliwości dokonania porównania pośredniego tych substancji w ramach przeglądu systematycznego spowodowany niejednorodnymi okresami obserwacji oraz odmiennymi definicjami punktów końcowych, prezentowane wyniki porównania zoledronianu z klodronianem oraz pamidronianem należy traktować z dużą ostrożnością.”;
- „Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. (...) Badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego są badaniami eksperymentalnymi, natomiast efektywność praktyczna stosowanych technologii może różnić się od efektywności eksperymentalnej. Różnice te mogą wpłynąć na wyniki analizy.”;
- Nie uwzględniono utraty użyteczności spowodowanej występowaniem działań niepożądanych (utrata użyteczności związana z anemią zależy od stopnia tego działania niepożądanego, którego nie określono w badaniu RCT dla zoledronianu, ponadto nie odnaleziono informacji dotyczących współczynników określających jakość życia pacjentów z osteonekrozą);
- „Niezmienność utraty użyteczności w czasie”;
- „Efekty leczenia raportowane w badaniach klinicznych dotyczące powikłań kosztnych ogółem, które wykorzystano w niniejszej analizie, różniły się pod względem definicji samych powikłań”;

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- „Wskaźniki użyteczności uzyskano na podstawie danych zawartych w badaniu międzynarodowym, gdyż nie odnaleziono badań na populacji polskiej w tym zakresie”;
- „Koszty bezpośrednie związane z leczeniem powikłań kostnych i działań niepożądanych oszacowano wykorzystując schematy zaopatrywania poszczególnych schorzeń zaproponowane przez specjalistów na drodze konsultacji eksperckich oraz w oparciu o literaturę fachową. Istnieje możliwość, że zaproponowane przez specjalistów schematy leczenia nie będą zgodne ze stanem odpowiadającym ogólnopolskiej praktyce. Koszty leczenia, oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy, mogą zatem odbiegać od kosztów rzeczywistych”;
- Koszty podawania leków, monitorowania i dawkowania, oszacowane w oparciu o schematy w analizie, mogą odbiegać od kosztów rzeczywistych;
- Charakterystyka populacji wyjściowej oparta na danych z rejestru duńskiego może nie odpowiadać charakterystyce populacji polskiej;
- „Krzywe opisujące czas wolny od powikłań kostnych oraz przeżycie całkowite opracowano wykorzystując odpowiednio - badanie kliniczne dla zoledronianu oraz rejestr duński Norgaard 2010. Brak polskich badań epidemiologicznych w tym zakresie, opisujących historię choroby pacjentów w Polsce pozostaje poważnym ograniczeniem niniejszej analizy.”

Źródło: AW-26, 48

6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.2.1. Informacje z raportu

Celem dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności terapii zoledronianem w porównaniu z klodronianem i pamidronianem u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.”

Założenia analizy: Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, przyjmując, że efekty zdrowotne komparatorów są identyczne jak dla braku leczenia (brak dowodów na skuteczność klodronianu i pamidronianu w porównaniu z placebo). Populację docelową stanowili pacjenci z nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, u których występuje ryzyko powikłań kostnych. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika w przypadku współpłacenia przez pacjenta za leki (płatnik publiczny NFZ + pacjent) przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego (odpowiadającemu całemu okresowi życia pacjenta). W analizie wyznaczono liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych schematów oraz długość życia (LY) pacjenta. Opracowano zmodyfikowany model Markowa z pamięcią.

„Wykluczono w niniejszej analizie klodronian podawany dożylnie, finansowany jedynie w ramach leczenia zamkniętego, ze względu na jego wskazanie rejestracyjne, jakim jest hiperkalcemia w przebiegu nowotworów z przerzutami do kości, nie zaś sama osteoliza w przebiegu nowotworów. Dodatkowo w jednym badaniu oceniającym skuteczność klodronianu podawanego dożylnie w raku gruczołu krokowego z przerzutami do kości (Ernst 2003) nie oceniano punktów końcowych związanych z powikłaniami kostnymi, w związku z czym niemożliwe było uwzględnienie tego preparatu w niniejszej analizie.”

Charakterystykę populacji oparto na danych z odnalezionych publikacji i danych z przeglądu systematycznego. Założono, że pacjenci będą rozpoczynać terapię bisfosfonianami w momencie diagnozy przerzutów. Skuteczność i bezpieczeństwo ustalono na podstawie przeglądu systematycznego. Uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji: czas do wystąpienia powikłań kostnych, występowanie działań niepożądanych (anemia, osteonekroza szczęk). Pozostałe działania niepożądane (gorączka, osłabienie, uczucie zmęczenia, obrzęki kończyn, bóle mięśniowe, czasowe dolegliwości żołądkowo-jelitowe, utrata łaknienia, infekcje i inne) pominięto z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic oraz pomijalnie małe koszty i utratę użyteczności. Założono, że odsetek pacjentów przerywających leczenie będzie stały w okresie od pierwszego miesiąca podania leku aż do miesiąca, dla którego dostępne były dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenie. Kolejne miesiące

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

leczenia kontynuował będzie odsetek pacjentów zgodny z ostatnim miesiącem, dla którego dostępne były dane z badania, z wyjątkiem kłodronianu, dla którego maksymalny czas podawania leku wynosił 3 lata, w związku z czym założono, że po 36 miesiącu terapii kłodronianem przerywa się podawanie preparatu.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) związane z zastosowaniem analizowanych preparatów (koszty leków i ich podania), koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (osteonekroza kości szczęki, anemia) oraz koszty związane z leczeniem powikłań kostnych (złamania kręgowo i pozakręgowo, kompresja rdzenia kręgowego, radioterapia, operacja chirurgiczna). W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem raka gruczołu krokowego takich jak koszty chemioterapii, radioterapii radykalnych, hormonoterapii oraz orchiektomii. Koszty leczenia działań niepożądanych obejmowały: koszty leczenia szpitalnego w przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego wyznaczone w oparciu o katalog JGP, koszt przetoczenia jednostki krwi w przypadku leczenia anemii, koszt leków przeciwzapalnych stosowanych w stanach zapalnych szczęk.

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z odnalezionych publikacji; informacje o kosztach leków uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego, z Informatora o lekach refundowanych oraz odpowiednich Rozporządzeń MZ; dane dotyczące kosztów leczenia powikłań kostnych wyznaczono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i konsultacji z ekspertami. Dawkowanie preparatów ustalono na podstawie przeglądu systematycznego. Założono, że podawanie preparatów w postaci dożylniej następuje podczas wizyt specjalistycznych, natomiast leki w postaci doustnej są przyjmowane samodzielnie przez pacjentów. Wycenę punktową świadczeń uzyskano w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, natomiast cenę punktu NFZ oszacowano na podstawie danych z 51 największych ośrodków w Polsce

Tabela 22. Schematy dawkowania i ceny preparatów.

| Substancja czynna | Częstotliwość podawania | Dawka jednorazowa | Śr. dawka miesięczna | Cena / mg substancji czynnej | Koszt podania / miesiąc (NFZ) |
|-------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| ZOL | Wlew dożylny, raz na 3 tyg. | 4 mg | 5,78 mg | | |
| KLO | Doustnie, raz dziennie | 2 080 mg | 63 266,67 mg | | |
| PAM | Wlew dożylny, raz na 3 tyg. | 90 mg | 130,00 mg | | |

*koszt związany z wizytą u lekarza specjalisty w celu kontroli procesu leczenia i preskrypcji leku, raz na 3 miesiące

Pozostałe założenia uwzględnione w modelu Markowa:

- z powodu braku udowodnionej skuteczności kłodronianu i pamidronianu w porównaniu do braku leczenia przyjęto, że ich skuteczność jest identyczna z placebo;
- długość jednego cyklu w modelu to jeden miesiąc;
- zoledronian jest podawany raz na 3 tyg. (opcjonalnie raz na 4 tyg.);
- działania niepożądane występujące w trakcie terapii danym lekiem oraz koszty i utratę użyteczności z nimi związaną naliczono kumulatywnie w pierwszym cyklu terapii;
- ustalono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali rocznej, a użyteczności na poziomie 3,5% w skali rocznej;
- zastosowano korektę połowy cyklu.

Pacjent w modelu mógł znajdować się w następujących stanach: *No SRE* (brak powikłań kostnych), *SRE* (wystąpienie powikłań kostnych), *After SRE* (stan po powikłaniach kostnych), *Death* (śmierć). W modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, złego samopoczucia bądź ze względu na niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami określono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i wolnego od powikłań określono na podstawie krzywych przeżycia z badań RCT opisanych w przeglądzie systematycznym i odnalezionego badania epidemiologicznego.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przyjęto następujące wartości parametrów:

- roczna stopa dyskontowa równa 0%, 5%, 5% dla kosztów i 0%, 0%, 5% dla wyników zdrowotnych;
- dawkowanie na poziomie minimalnym na podstawie ChPL (poziom maksymalny odpowiadał wariantowi głównemu);
- uwzględnienie efektów zdrowotnych z wykorzystaniem efektów w odniesieniu do poszczególnych powikłań kostnych;
- użyteczność bazowa;
- bazowa krzywa opisująca czas do wystąpienia SRE z rejestru duńskiego;
- charakterystyki pacjentów zgodnie z charakterystykami próby włączanej do badań RCT;
- brak uwzględnienia przerywania terapii (compliance – off);
- utrata użyteczności dla anemii i osteonekrozy szczęk na poziomie 0,1.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i konwergencji. Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne, które porównano z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Charakteryzują się one niską wiarygodnością (2 z nich dostępne były jedynie w postaci abstraktów), trzecia analiza posiada znaczne ograniczenia (brak danych dot. zużycia zasobów medycznych u większości pacjentów lub użyteczności). „Porównanie wyników odnalezionych analiz i rezultatów modelu wskazuje na różnice w zakresie inkrementalnych efektów wyrażonych latami życia skorygowanymi jakością. Wynikają one najprawdopodobniej z różnic w parametrach określających utratę użyteczności w zależności od występującego powikłania kostnego (różnice w odsetku pacjentów z przynajmniej jednym SRE są nieznaczne i wynikają z zaimplementowanej w modelu podwyższonej śmiertelności).” Jednakże z uwagi na fakt, iż w analizie dostępnej w postaci pełnego tekstu uwzględniono 15-miesięczny horyzont czasowy, wyciągnięcie wniosków dotyczących podobieństw i rozbieżności z analizą podmiotu odpowiedzialnego jest sprawą dyskusyjną.

Przeprowadzono walidację zewnętrzną analizy w oparciu o badanie epidemiologiczne (rejestr) Nørgaard 2010, które zostało użyte przy konstrukcji modelu. Stwierdzono, iż: „(...) W przypadku zastosowania w modelu rezultatów rejestru do prognozowania czasu do wystąpienia powikłań kostnych wyniki analizy także zbliżone są do wyników rejestru, natomiast w przypadku zastosowania krzywych zamieszczonych w publikacji Saad 2002 (wariant główny analizy), wyniki analizy dotyczące skumulowanego odsetka pacjentów z powikłaniami kostnymi 5 lat po diagnozie znacznie odbiegają od wyników rejestru. Wynika to najprawdopodobniej z charakterystyk populacji w każdym z badań – wyniki prezentowane w ramach publikacji Nørgaard 2010 obejmowały nowo zdiagnozowanych pacjentów, u których nie wystąpiły wcześniej powikłania kostne, natomiast do badania Saad włączano także pacjentów, których historia choroby obejmowała takie zdarzenia, co może zwiększać prawdopodobieństwo powtórnego powikłania kostnego”. Wpływ wykorzystania krzywej z badania Nørgaard 2010 na końcowe wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy ekonomicznej

Ocena kliniczna

Tabela 23. Wyniki oceny klinicznej dla porównania terapii zoledronianem z terapią klodronianem/pamidronianem.

| Terapia | QALY (95% CI) | LY (95% CI) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Kwas zoledronowy | 0,6981 (0,2221; 1,6177) | 1,1784 (1,1552; 1,2013) |
| Kwas klodronowy / pamidronowy | 0,6724 (0,2039; 1,5787) | 1,1578 (1,1390; 1,1771) |
| Różnica (kwas zoledronowy vs klodronowy / pamidronowy) | 0,0257 (0,0063; 0,0537) | 0,0206 (0,0056; 0,0367) |

Stosowanie zoledronianu zamiast klodronianu / pamidronianu pozwala uzyskać dodatkowo 0,03 QALY (95%CI: 0,01; 0,05). W przypadku LY stosowanie zoledronianu zamiast klodronianu / pamidronianu pozwala uzyskać dodatkowo 0,02 LY (95%CI: 0,01; 0,04). Rezultaty są istotne statystycznie.”

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

„Brak różnic w QALY pomiędzy pamidronianem i kłodronianem wynika z braku istotności statystycznej parametrów efektywności charakteryzujących te substancje (a zatem efektywność leków pozostaje na poziomie braku leczenia).”

Ocena ekonomiczna

Tabela 24. Koszty stosowania poszczególnych terapii w dożywotnym horyzoncie czasowym [PLN] – NFZ + pacjent.

| Kategoria | Kwas zoledronowy | Kwas kłodronowy | Kwas pamidronowy |
|---|------------------|-----------------|------------------|
| Koszty leków | | | |
| Koszty podania leków | | | |
| Koszty związ. z powikłaniami kostnymi | | | |
| Koszty związ. z działaniami niepożądanymi | | | |
| Koszty całkowite | | | |

„W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ponoszony na leczenie jednego pacjenta kwasem zoledronowym [redacted] W przypadku terapii kwasem kłodronowym jest on równy [redacted] Z kolei koszt terapii kwasem pamidronowym wynosi [redacted]”

Tabela 25. Wyniki oceny ekonomicznej.

| Porównywane terapie | Różnica w kosztach całkowitych | ICER [PLN/QALY] |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Zoledronian vs kłodronian | | |
| Zoledronian vs pamidronian | | |

„Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania zoledronianu zamiast kłodronianu wynosi [redacted]”

Analiza probabilistyczna

„(...)

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

- Zoledronian vs kłodronian

W przypadku większości zmienianych parametrów zanotowano odchylenia od wartości ICER uzyskanej w analizie głównej rzędu $\pm 12\%$. Największe zmiany zaobserwowano dla założeń:

- dawkowanie na poziomie minimalnych dawek z badań RCT: spadek o 49%;
- uwzględnienie efektów zdrowotnych wykorzystując wyniki dot. skuteczności w odniesieniu do poszczególnych powikłań kostnych: spadek o 26%;
- brak uwzględnienia przerywania terapii: wzrost o 122% ([redacted]).

- Zoledronian vs pamidronian

W przypadku większości zmienianych parametrów zoledronian [redacted]. Różnice odnotowano w przypadku założeń:

- dawkowanie na poziomie minimalnych dawek z badań RCT: ICER=[redacted]

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- brak uwzględnienia przerywania terapii: ICER= [REDACTED]

Źródło: AW-26

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Zgodność z wytycznymi AOTM

- populację badaną stanowią tylko pacjenci z RGK i przerzutami do kości;
- w celu oszacowania zakresu wpływu technologii na budżet nie przedstawiono scenariusza minimalnego i maksymalnego;
- przedstawiono jedynie scenariusz istniejący (finansowanie preparatu w ramach chemioterapii niestandardowej) i nie oszacowano inkrementalnej zmiany wydatków publicznych.

Ograniczenia analizy

Autorzy założyli, iż preparat Zometa będzie finansowany jedynie w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, podczas gdy uzyskane przez AOTM dane z NFZ wskazują, iż koszty refundacji preparatu Zometa w tym wskazaniu stanowią około [REDACTED] ponoszonych przez płatnika na refundację tego preparatu w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa (dane na rok 2010).

Ograniczenia analizy podane przez Autorów:

- Liczebność populacji docelowej określono korzystając m.in. z badania epidemiologicznego opartego na duńskim rejestrze nowotworowym. Z uwagi na prawdopodobne różnice w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego występujące między Polską i Danią uzyskane dane epidemiologiczne mogą w niepełny sposób odzwierciedlać przebieg choroby w populacji polskiej. Z drugiej strony jednak powyższe źródło informacji pozwala w precyzyjny sposób wyznaczyć prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów w określonym czasie od diagnozy raka. Ponadto nie odnaleziono innych badań przeprowadzonych na tak dużej próbie pacjentów, obejmującej ponad 23 tys. chorych, co powoduje, że stanowi ono najlepsze dostępne źródło informacji o przebiegu choroby.
- Przyjęte w analizie założenie, iż prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kości po upływie 9 lat od diagnozy nowotworu może w niewielkim stopniu wpłynąć na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej, brak jest jednak jakichkolwiek danych pozwalających określić ten parametr w bardziej precyzyjny sposób. Jednocześnie wnioskując na podstawie wykresu opisującego skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kości w zależności od czasu rozpoznania RGK autorzy stwierdzili, iż szansa na wystąpienie przerzutów ponad 9 lat od diagnozy jest niska.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych świadczących o odsetku pacjentów z rakiem gruczołu krokowego rozpoczynających leczenie bisfosfonianami po zdiagnozowaniu u nich przerzutów do kości. Przyjęto więc konserwatywne założenie, że wszyscy tacy pacjenci rozpoczynają terapię bisfosfonianami mającą na celu zmniejszenie występowania powikłań kosztnych.
- W związku z ograniczonym dostępem do kwasu zoledronowego poza programem terapeutycznym chemioterapii niestandardowej przyjęto konserwatywne założenie, że NFZ w całości pokrywa leczenie kwasem zoledronowym pacjentów z RGK z przerzutami do kości.
- Oszacowane w analizie koszty nie obejmują zmiany terapii bisfosfonianami. Przyjęte zostało założenie, że pacjent, który przerwał leczenie jednym lekiem nie kontynuuje terapii preparatami z tej grupy. Praktyka kliniczna może odbiegać od założeń, jednakże ze względu na niepotwierdzoną skuteczność leków (pamidronian, klodronian) prawdopodobieństwo, że po niepowodzeniu terapii jednym z preparatów pacjenci rozpoczną leczenie kolejnym wydaje się być niewielkie.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- Uwzględniono prognozę liczby pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego począwszy od 2002 roku, odsetek pacjentów przerywających terapię oraz zgony. Założono, że wpływ na wyniki analizy pacjentów, u których przerzuty zdiagnozowano przed rokiem 2002 jest zanedbywalnie mały.
- Odsetki pacjentów przerywających terapię w kolejnych miesiącach modelowano w oparciu o wyniki badań klinicznych, co może nie być zgodne ze standardową praktyką leczenia w Polsce.
- Udziały kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości wyznaczono metodą kalibracyjną, uwzględniając dane sprzedażowe z okresu od stycznia 2006 do października 2010 roku i prognozę na okres od listopada 2010 do grudnia 2015 roku.
- Prognozę wielkości sprzedaży przeprowadzono w oparciu o dane od stycznia 2009 do października 2010 przy założeniu, że całkowita sprzedaż preparatu dotyczy pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.
- Założono, że udziały kwasu zoledronowego u nowozdiagnozowanych pacjentów są stałe w kolejnych latach w okresach 2002-2008 oraz 2009-2015. W roku 2009 założono wzrost udziałów kwasu zoledronowego.
- Udziały pamidronianu i klodronianu wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe z lat 2006-2010. Założono, że wyznaczone udziały dawek miesięcznych są równe odsetkom pacjentów rozpoczynających leczenie jednym z wymienionych preparatów w populacji nieleczonej kwasem zoledronowym.

Źródło: AW-11, 48

6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.2.1. Informacje z raportu

Cel analizy: oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu w ramach chemioterapii niestandardowej kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu z przerzutami do kości. Obliczenia wykonano jedynie dla scenariusza zakładającego, że kwas zoledronowy będzie nadal finansowany wyłącznie w ramach chemioterapii niestandardowej. Przyjęto przy tym brak możliwości finansowania przez pacjenta terapii zoledronianem.

Populację docelową stanowią pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowanie wielkości populacji oparto na danych pochodzących z badań epidemiologicznych oraz krajowego rejestru nowotworów. Uwzględniono chorych na raka gruczołu krokowego zdiagnozowanych począwszy od roku 2002 (dane polskie). Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania bisfosfonianów u pacjentów w analizowanym stadium raka gruczołu krokowego założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie tym rodzajem terapii po zdiagnozowaniu przerzutów do kości. Prognozowana liczba pacjentów leczonych bisfosfonianami w latach 2011-2015 wyniosła od 2 349 – 2 618 osób w podstawowym wariancie analizy. W celu precyzyjnego modelowania umieralności oraz odsetka pacjentów przerywających terapię w zależności od czasu od diagnozy przeprowadzono analizę symulującą przebieg choroby u pacjentów z RGK z przerzutami do kości w 14-letnim horyzoncie czasowym (maksymalna długość trwania terapii uwzględniona w niniejszej analizie wynosi 14 lat: 2002-2015), na podstawie zmodyfikowanego modelu Markowa z pamięcią. Czas leczenia bisfosfonianami oszacowano na podstawie danych z badań RCT.

Tabela 26. Prognozowana liczba pacjentów leczonych bisfosfonianami w latach 2011-2015 (wariant podstawowy).

| Rok | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Kwas zoledronowy | 340 | 357 | 369 | 378 | 385 |
| Kwas pamidronowy | 952 | 980 | 1 004 | 1 026 | 1 045 |
| Kwas klodronowy | 1 056 | 1 108 | 1 143 | 1 168 | 1 189 |
| Łącznie | 2 349 | 2 445 | 2 516 | 2 572 | 2 618 |

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Udziały poszczególnych preparatów w terapii raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości wyznaczono metodą kalibracji, w której wykorzystano dane o sprzedaży opakowań poszczególnych preparatów w Polsce w latach 2005-2010. Przyjęto dwa schematy wypierania pozostałych interwencji (klodronianu i pamidronianu). Założono, że całkowita sprzedaż kwasu zoledronowego obejmuje wyłącznie wskazanie w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, natomiast liczba pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu innych nowotworów leczonych kwasem zoledronowym będzie znikoma. W analizie rozważono przypadki, że kwas zoledronowy będzie zastępował zarówno pamidronian jak i klodronian proporcjonalnie do ich udziałów w roku 2009. Z uwagi na fakt, że zarówno kwas zoledronowy jak i pamidronowy są podawane w postaci dożylniej, natomiast klodronian podawany jest w postaci doustnej w analizie wrażliwości rozważono wariant, w którym kwas zoledronowy w pierwszej kolejności zastępuje pamidronian a następnie klodronian.

Uwzględniono wydatki ponoszone na bisfosfoniany (kwas zoledronowy, pamidronian i klodronian), koszty podania leków, koszty leczenia powikłań kostnych oraz działań niepożądanych.

Dawkowanie preparatów przyjęto w oparciu o badania kliniczne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Założono, że leki podawane dożylnie wymagają każdorazowej wizyty ambulatoryjnej w celu ich aplikacji, podawanie leku w postaci doustnej wiąże się natomiast z wizytą obejmującą wyłącznie preskrypcję preparatu. W analizie założono, że wizyty te odbywają się raz na trzy miesiące (założono, że w przypadku kwasu zoledronowego odbywa się ono w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem, w przypadku klodronianu i pamidronianu przyjęto założenie, że koszt podania leku odpowiada kosztowi wizyty specjalistycznej. Przyjęto przy tym wartość średnią dla świadczeń onkologicznych i urologicznych).

Częstość występowania powikłań kostnych wyznaczono w oparciu o analizę przebiegu choroby dla kohorty pacjentów z RGK z przerzutami do kości, natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane przyjęto na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Koszty substancji czynnych wraz z kosztem podania wyznaczono w oparciu o dane uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego, odpowiednie rozporządzenia Ministra Zdrowia i dane NFZ. Koszty związane z leczeniem powikłań kostnych (złamania kręgowo i pozakręgowo, kompresja rdzenia kręgowego, radioterapia, leczenie operacyjne) oraz działań niepożądanych (anemia, osteonekroza – zapalenie kości szczęki i operacja kości twarzy) zostały wyznaczone na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ i w oparciu o katalog JGP. Udziały kosztów poszczególnych SRE w całkowitym koszcie złamań wyznaczono w oparciu o dane dotyczące odsetków pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, u których wystąpiły dane zdarzenia kostne, pochodzące z publikacji Melton 2003. Wykorzystano też opinię eksperta, aby określić odsetek pacjentów, u których jest wykonywany odpowiedni rodzaj radioterapii.

Tabela 27. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

| Preparat | Koszt NFZ [PLN] / 1 mg | Koszt podania |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------|
| Kwas zoledronowy | | |
| Pamidronian | | |
| Klodronian | | |
| Powikłanie kostne | Koszt NFZ [PLN] | |
| Złamania kręgowo | | |
| Złamania pozakręgowo | | |
| Kompresja rdzenia kręgowego | | |
| Radioterapia | | |
| Operacja chirurgiczna | | |
| Działanie niepożądane | Koszt NFZ [PLN] | Koszt NFZ + pacjent[PLN] |
| Stan zapalny kości szczęki | | |
| Operacja kości twarzy | | |
| Anemia | | |

Przyjęto założenie, że terapia zoledronianem finansowana jest w całości przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii niestandardowej (brak możliwości finansowania terapii przez pacjenta).

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników:

- różne warianty zapadalności na RGK z przerzutami do kości w latach 2009-2015,
- udziały kwasu zoledronowego o 5% wyższe lub niższe od przyjętych w analizie podstawowej,
- sposób wypierania pamidronianu i kłodronianu przez kwas zoledronowy (w pierwszej kolejności zastępuje pamidronian a następnie kłodronian),
- dawkowanie i częstotliwość podawania leków zgodne z ChPL,
- moment włączenia pacjentów do analizy w połowie każdego roku (analiza podstawowa – w połowie każdego miesiąca).

Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Przewidywane wydatki związane ze stosowaniem bisfosfonianów w leczeniu RGK z przerzutami do kości w mln PLN.

| Rok | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|--|------|------|------|------|------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | |
| Kwas zoledronowy | | | | | |
| Kwas pamidronowy | | | | | |
| Kwas kłodronowy | | | | | |
| SRE | | | | | |
| Działania niepożądane | | | | | |
| Łącznie | | | | | |
| Poszerzona perspektywa płatnika (płatnik + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) | | | | | |
| Kwas zoledronowy | | | | | |
| Kwas pamidronowy | | | | | |
| Kwas kłodronowy | | | | | |
| SRE | | | | | |
| Działania niepożądane | | | | | |
| Łącznie | | | | | |

Wydatki płatnika publicznego (obejmujące koszty substancji czynnej wraz z kosztem podania leku) związane z kwasem zoledronowym wyniosą [redacted] w 2011 roku i [redacted] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z zastosowaniem bisfosfonianów w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty leczenia powikłań kostnych oraz koszty leczenia działań niepożądanych) wyniosą około [redacted] w 2011 roku i będą [redacted] w 2015 roku.

Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów, w przypadku współpłacenia za leki, (obejmujące koszty substancji czynnej wraz z kosztem podania leku) związane z kwasem zoledronowym wyniosą [redacted] w 2011 roku i [redacted] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów (współpłacenie za leki) związane z leczeniem raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty substancji czynnych, koszty podania leków, koszty leczenia powikłań kostnych oraz koszty leczenia działań niepożądanych) wyniosą około [redacted] w 2011 roku i będą [redacted] w 2015 roku.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność analizy podstawowej, dla większości zmienianych parametrów odnotowano niewielkie zmiany kosztów (kilka %). Największe zmiany łącznych kosztów odnotowano w przypadku założeń:

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- bisfosfoniary są podawane zgodnie z ChPL, w przypadku podania kwasu zoledronowego i pamidronowego raz na 4 tyg. łączne koszty będą [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej perspektywy płatników w każdym roku analizy.

- większa liczba nowych zachorowań na RGK z przerzutami do kości [REDAKTOWANE] kosztów wyniosłby od [REDAKTOWANE] w 2011 roku do około [REDAKTOWANE] w 2015 roku zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej perspektywy płatników.

Źródło: AW-11

6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Dane NFZ

Liczby pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) i koszty refundacji substancji czynnych finansowanych w ramach „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” we wskazaniu C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) w latach 2008-2010 przedstawiono w tabeli:

Tabela 29. Dane NFZ

| | 2008r. | 2009r. | 2010r. |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Liczba pacjentów | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszty refundacji [PLN] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Z kolei liczby pacjentów, liczby wydanych zgód i koszty refundacji preparatu Zometa we wskazaniu ICD-10: C61 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa umieszczono w tabeli poniżej:

Tabela 30. Dane NFZ.

| | 2009r. | 2010r. |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| Liczba pacjentów | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Liczba wydanych zgód | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszty refundacji [PLN] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Liczby pacjentów, liczby wydanych zgód i koszty refundacji preparatu Zometa w podziale na wskazania ICD-10 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa w 2010 roku kształtowały się następująco:

Tabela 31. Dane NFZ.

| | C61 | C50 ¹ | C64 ² | C50.9 ³ | C50.8 ⁴ | Pozostałe wskazania (C18; C34; C34.8; C34.9; C50.0; C50.1; C50.2; C50.4; C67.9; C73; C76; C79.5; C80) ⁵ |
|--------------------------------|---------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--|
| Liczba pacjentów | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Liczba wydanych zgód | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszty refundacji [PLN] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

¹ Nowotwór złośliwy sutka

² Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

³ Sutek, nie określony

⁴ Zmiana przekraczająca granice sutka

⁵ C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego; C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - Oskrzele lub płuco, nie określone; C50.0 - Brodawka i otoczka brodawki sutkowej; C50.1 - Centralna część sutka; C50.2 - Ćwiartka górna wewnętrzna sutka; C50.4 - Ćwiartka górna zewnętrzna sutka; C67.9 - Pęcherz moczowy, nie określony; C73 - Nowotwór złośliwy tarczycy; C76 - Nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych; C79.5 - Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego; C80 - Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Tabela 32. Koszty refundacji pozostałych bisfosfonianów (wszystkie wskazania), sprzedaż apteczna.

| Substancja czynna | 2008r. | | 2009r. | | 2010r. | |
|---------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| | L. numerów PESEL | Koszt refundacji [PLN] | L. numerów PESEL | Koszt refundacji [PLN] | L. numerów PESEL | Koszt refundacji [PLN] |
| Acidum pamidronicum | | | | | | |
| Dinatrii clodronas | | | | | | |
| Dinatrii pamidronas | | | | | | |
| Natrii clodronas | | | | | | |
| Natrii pamidronas | | | | | | |
| Razem | | | | | | |

Źródło: AW-16

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Kwas zoledronowy jest aktualnie finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej u pacjentów z przerzutami do kości, dalsze jego finansowanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych w przypadku monitorowania terapii, premedykacji lub leczenia działań niepożądanych również nie ulegną zmianie w stosunku do obecnej sytuacji.

Dalsze stosowanie zoledronianu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości nie wymaga zmian organizacyjnych w porównaniu do aktualnej struktury.

Kwas zoledronowy jest jedynym lekiem z grupy bisfosfonianów o udowodnionej skuteczności klinicznej. Decyzja o zaprzestaniu finansowania preparatu w istotny sposób zmniejszyłaby spektrum terapeutyczne pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.” Dalsze finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń. „Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ. (...) Technologia ta jest obecnie finansowana wobec czego satysfakcja pacjentów nie ulegnie zmianie w przypadku decyzji o dalszym finansowaniu. Niemniej jednak w przypadku decyzji o zaprzestaniu finansowania satysfakcja pacjentów może ulec pogorszeniu”. AW-11

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Kwas zoledronowy powinien być bezwzględnie finansowany u chorych na hormonoopornego raka stercza. Wątpliwości może budzić zasadność stosowania kwasu zoledronowego u chorych, u których nie rozwinęła się hormonooporność (i dostępne są inne możliwości leczenia). Należy też podkreślić, że efekt kwasu zoledronowego u chorych na hormonowrażliwego raka stercza nie jest tak dobrze poznany, jako że badanie rejestracyjne dotyczyło chorych na postać hormonooporną.” *AW-13*

„Poprawa jakości życia, często umożliwiającą samodzielne poruszanie. Unieruchomienie chorego jest najdroższym wariantem (stała opieka, odleżyny, leki przeciwbólowe)”. *AW-14*

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza skuteczności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego

W przedstawionym przez podmiot odpowiedzialny przeglądzie systematycznym zaprezentowano zestawienie wyników dla porównań poszczególnych leków (pamidronianu, klodronianu i zoledronianu) z placebo na podstawie badań RCT.

- **zoledronian vs placebo**

Wyniki opracowano na podstawie trzech badań RCT, raportowanych w 4 publikacjach (Saad 2002, Saad 2004, Ryan 2007, Satoh 2009). Wyniki badania Ryan 2007 ze względu na mieszaną populację (pacjenci z i bez przerzutów do kości), zostały uwzględnione jedynie w analizie bezpieczeństwa. W badaniu Saad pacjentów przydzielono losowo do trzech grup, z których dwie przyjmowały kwas zoledronowy (ZOL) a jedna placebo. W pierwszej grupie ZOL podawany był dożylnie w dawce 4 mg, co 3 tygodnie. W drugiej grupie początkowo podawano dawkę 8 mg a następnie, z uwagi na możliwość uszkodzenia nerek wprowadzono poprawki do protokołu badania i zmniejszono dawkę do 4 mg, co 3 tygodnie. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla obu grup oddzielnie. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego powikłania kostnego po 15 i 24 mies. obserwacji, przynajmniej jednego złamania patologicznego po 15 mies. obserwacji oraz średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok na korzyść ZOL w dawce 4 mg. Również w przypadku analizy wieloczynnikowej, prawdopodobieństwo wystąpienia wszystkich powikłań kostnych było znamienne większe w grupie ZOL w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego złamania kręgowego, pozakręgowego, urazu kompresyjnego rdzenia, zabiegu ortopedycznego, zmiany leczenia przeciwnowotworowego z powodu bólu, czy konieczności przynajmniej jednej radioterapii, zarówno dla ZOL w dawce 4 mg jak i 8/4 mg po 15 miesiącach obserwacji. Również w przypadku ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego powikłania kostnego po 15 i 24 mies. obserwacji i przynajmniej jednego złamania patologicznego po 15 mies. obserwacji, średniej liczby powikłań kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok oraz prawdopodobieństwa wystąpienia wszystkich powikłań kostnych po 24 miesiącach obserwacji (analiza wieloczynnikowa) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy placebo i ZOL w dawce 8/4mg.

Mediana czasu przeżycia oceniana po 15 miesiącach obserwacji w grupie ZOL 4 mg wynosiła 546 dni, w grupie ZOL 8/4 mg 407 dni, natomiast w grupie placebo 464 dni. Różnice pomiędzy ZOL 4 mg a placebo ($p=0,091$) oraz pomiędzy ZOL 8/4 mg a placebo ($p=0,386$) nie były istotne statystycznie. Po 15 miesięcznym okresie obserwacji czas do pierwszego powikłania kostnego w grupie ZOL 4 mg nie został osiągnięty. Mediana została oszacowana na przynajmniej 420 dni w tej grupie. W grupie ZOL 8/4 mg mediana czasu do pierwszego powikłania kostnego wynosiła 363 dni a w grupie placebo 321 dni. Wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy ZOL 4 mg, a placebo ($p=0,011$). Nie wykazano różnicy istotnej

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

statystycznie pomiędzy ZOL 8/4 mg, a placebo ($p=0,491$). Po 24 miesiącach obserwacji mediana czasu do pierwszego powikłania kostnego wynosiła 488 dni w grupie ZOL 4 mg, 363 dni w grupie ZOL 8/4 mg oraz 321 dni w grupie placebo. Różnica pomiędzy ZOL 4 mg a placebo była istotna statystycznie ($p=0,009$). Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy ZOL 8/4 mg, a placebo ($p=0,434$).

Po 15 miesiącach sprawność ogólna oceniana w skali ECOG obniżyła się we wszystkich 3 grupach w porównaniu do wartości wyjściowych i nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Również we wszystkich grupach zaobserwowano pogorszenie jakości życia, zarówno w skali FACT-G, jak i EURO-QOL, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wykazano także różnice znamienne statystycznie na korzyść ZOL przy ocenie średniej procentowej zmiany BMD ocenianej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodrowej i szyjki kości udowej po 6 i 12 miesiącach obserwacji. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami zaobserwowano także w odniesieniu do wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI na korzyść ZOL podawanego w dawce 8/4mg po 15 i 24 mies. obserwacji, oraz w dawce 4 mg po 24 mies. obserwacji, a także w odniesieniu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa w skali BPI powyżej 2 punktów na korzyść ZOL po 15 mies. obserwacji. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami pod kątem wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI po 15 mies. obserwacji (ZOL 4 mg), czy wzrostu zużycia analgetyków po 15 i 24 mies. obserwacji, niezależnie od dawki raportowanej w badaniu.

- **klodronian podawany doustnie vs placebo**

Wyniki opracowano na podstawie trzech badań RCT. Różnicę znamieną statystycznie pomiędzy grupami odnotowano jedynie w odniesieniu do pogorszenia sprawności ogólnej wg klasyfikacji WHO po 59 miesiącach obserwacji (HR= 0,71 (95% CI: 0,56; 0,92) na korzyść klodronianu (KLO) (okres interwencji w tym badaniu wyniósł średnio 17,1 miesiąca dla KLO a obserwacji minimum 3 lata). Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami przy ocenie następujących punktów końcowych: zgon, objawowa progresja zmian kostnych, złamania patologiczne, konieczność radioterapii, uraz kompresyjny rdzenia, konieczność dodatkowego leczenia bisfosfonianami, brak dolegliwości bólowych oraz brak konieczności podawania leków przeciwbólowych, a także w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia i czasu do wystąpienia objawowej progresji zmian kostnych.

Po 12 miesiącach obserwacji przeprowadzano ocenę zmian kostnych na podstawie badania scyntygraficznego, nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów, u których całkowicie / częściowo ustąpiły zmiany kostne. Średni wzrost liczby miejsc przerzutowych w badaniu scyntygraficznym oceniany był w badaniu po 6 miesiącach obserwacji i wyniósł 11 w grupie KLO i 16 w grupie placebo bez różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Mediana czasu przeżycia w badaniu po 59 mies. obserwacji wyniosła w grupie KLO 37,1 mies., w grupie placebo 28,4 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła 8,7 na korzyść KLO. Z uwagi na rozbieżność wyników oraz znaczne różnice pomiędzy okresami interwencji oraz okresem obserwacji, uzyskane różnice należy interpretować z dużą ostrożnością. Mediana czasu do objawowej progresji zmian kostnych oceniana po 59 miesiącach obserwacji w badaniu wynosiła w grupie KLO 2080 mg 23,6 miesiąca, natomiast w grupie placebo 19,3 miesiąca. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wynosiła 4,3 miesiąca na korzyść KLO. Uzyskane wyniki są niejednoznaczne i należy je interpretować z dużą ostrożnością. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy KLO a placebo w badaniu po 59 miesiącach obserwacji w ocenie dolegliwości bólowych definiowanych jako czas do włączenia stałego leczenia przeciwbólowego.

Nie wykazano także różnic istotnych statystycznie pomiędzy KLO a placebo po 12 i 6 miesiącach obserwacji w odniesieniu do nasilenia dolegliwości bólowych i zużycia leków przeciwbólowych.

- **klodronianu podawany dożylnie vs placebo**

Wyniki opracowano na podstawie 1 badania RCT. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, paliatywnej odpowiedzi na leczenie, liczby pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia bólu o min. 2 punkty w skali PPI, oraz ze zmniejszeniem zużycia analgetyków o min. 50% bez wzrostu nasilenia dolegliwości bólowych, a także przy ocenie całkowitego czasu przeżycia. Mediana czasu do nasilenia objawów bólowych lub innych objawów wynosiła

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

w grupie KLO 5 miesięcy, natomiast w grupie placebo 4 miesiące. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie. Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia pacjentów ogółem, ocenianej przy użyciu skali PROSQOLI ($p=0,61$). W części kwestionariusza dotyczącej bólu wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść KLO ($p=0,022$).

Na podstawie powyższych wyników jednego badania klinicznego, w którym KLO porównywano z placebo, można stwierdzić, że KLO podawany dożylnie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nowotworowymi do kości wykazuje skuteczność porównywalną z placebo.

- **pamidronian vs placebo**

Wyniki opracowano na podstawie jednego badania RCT. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, powikłania kostnego, złamania kręgowego i pozakręgowego, radioterapii w celu redukcji nasilenia bólu lub prewencji złamań, urazu kompresyjnego rdzenia, zabiegu ortopedycznego, epizodu hiperkalcemii a także w odniesieniu do oceny zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych w skali BPI i wzrostu zużycia analgetyków. Na podstawie wyników pojedynczego badania można wnioskować, że pamidronian stosowany u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nowotworowymi do kości ma skuteczność porównywalną z placebo.

- **Rozszerzone wyszukiwanie AOTM**

Analicyści AOTM poszerzyli przedstawioną w przeglądzie podmiotu odpowiedzialnego strategię wyszukiwania o badania niższej jakości (badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną). Spośród 2 odnalezionych badań, jedynie w badaniu Spence 2010 odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupą ZOL a PAM przy ocenie punktu końcowego określonego jako zabieg ortopedyczny po pierwszej dawce leku. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego była mniejsza w grupie ZOL i stanowiła 21% tej szansy w grupie PAM; OR=0,21 (95% CI: 0,05; 0,84). W przypadku pozostałych punktów końcowych (czas do pierwszego powikłania kostnego, radioterapia i hiperkalcemia po pierwszej dawce leku) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ponadto żadne z badań nie dostarczyło jednoznacznych dowodów mówiących o wyższości jednego leku nad drugim w odniesieniu do prewencji wystąpienia SRE.

Bezpieczeństwo

Analiza podmiotu odpowiedzialnego

- **zoledronian vs placebo**

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu kości (na korzyść ZOL w dawce 4mg), nudności i obrzęku nóg (ZOL dawka 8/4 mg w badaniu Saad) oraz anemii i gorączki (Saad – dawka 4 i 8/4 mg)) na korzyść placebo. W przypadku pozostałych działań niepożądanych (zaparcia, zmęczenie, bóle mięśniowe, wymioty, osłabienie, utrata łaknienia, zawroty głowy, biegunka, spadek wagi ciała, ból, zaburzenia układu moczowo-płciowego, zaburzenia neurologiczne, azotemia, osteonekroza szczęki, infekcje, zaburzenia układu oddechowego, łysienie) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami, ponadto dane z pozostałych badań RCT uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, wskazują na brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami również w odniesieniu do kilku działań niepożądanych, dla których twierdzono znamienne różnice dla badania Saad (ból kości, nudności, gorączka, obrzęk nóg).

- **pamidronian vs placebo**

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano jedynie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki (na niekorzyść PAM), w przypadku pozostałych działań niepożądanych (anemii, uczucia zmęczenia, bólu kości, nudności, utraty łaknienia, zaparcie, wymiotów, spadku wagi ciała, astenii, biegunki, duszności, infekcji dróg moczowych, zawrotów głowy) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

- **klodronian vs placebo**

Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem i wzrostu poziomu dehydrogenazy, na niekorzyść KLO. W przypadku

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

pozostałych działań niepożądanych (nudności, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe, bóle stawów, duszności, zaburzenia w obrębie układu moczowego, wysypka / swędzenie, zmęczenie, zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, hipokalcemia, bóle kości lub złamania, wzmożona potliwość, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia snu, niewydolność wątroby, splątanie, krwawienia w układzie żołądkowo-jelitowym) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Ocenę częstości występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy przeprowadzono w oparciu o niesystematyczną analizę danych pochodzących z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych różnymi bisfosfonianami z różnego typu nowotworami). Do analizy włączono 21 badań klinicznych różnego typu (większość to opisy przypadków) badań klinicznych różnego typu oraz 2 przeglądy systematyczne. Najważniejsze wnioski:

W badaniu Wilkinson 2007 wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą stosującą bisfosfoniany, a grupą kontrolną (HR = 4,94 (95% CI: 3,33; 7,34) na niekorzyść ZOL w ocenie częstości występowania osteonekrozy szczęki (żuchwy). W przeglądzie Woo 2006 stwierdzono, iż 94% pacjentów z martwicą kości szczęki/żuchwy było leczonych ZOL lub PAM, 85% pacjentów chorowało na uogólnionego raka piersi lub szpiczaka mnogiego. U chorych na raka chorobowość na martwicę kości szczęki/żuchwy wynosi od 6 do 10%. Około 60% pacjentów z martwicą kości szczęki/żuchwy to pacjenci, u których wykonano zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba) w celu leczenia infekcji, pozostałych 40% pacjentów prawdopodobnie odiosło urazy i infekcje. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy jest znacznie wyższe u pacjentów przyjmujących ZOL w porównaniu do innych bisfosfonianów i rośnie w czasie, prawdopodobnie z powodu długiego okresu półtrwania leku.

W przeglądzie systematycznym Filleul 2010 stwierdzono, iż 88% pacjentów, u których wystąpiła BIOJ (1 694) było leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie, 53% z nich otrzymywało ZOL, 27% PAM + ZOL, 19% PAM i niewielki odsetek (brak danych) risedronian lub aledronian + ZOL. W przypadku odnalezionych badań niższej jakości jedynie w badaniu Spence 2010 raportowano informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa: pomiędzy grupami terapeutycznymi nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości występowania zgonów oraz w odniesieniu do pogorszenia czynności nerek (zdefiniowanego jako dwukrotne zwiększenie normalnego poziomu kreatyniny wynoszącego <1,4 mg/dl).

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii ZOL w porównaniu z KLO i PAM u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, iż „w dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ponoszony na leczenie jednego pacjenta kwasem zoledronowym wynosi [redacted]. W przypadku terapii kwasem kłodronowym jest on równy [redacted], a dla kwasu pamidronowego wynosi [redacted].”

„Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania zoledronianu zamiast kłodronianu wynosi [redacted].”

Analiza wpływu na budżet

W przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu w ramach chemioterapii niestandardowej kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu z przerzutami do kości, wydatki płatnika publicznego (obejmujące koszty substancji czynnej wraz z kosztem podania leku) związane z kwasem zoledronowym wyniosą około [redacted] w 2011 roku i [redacted] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z zastosowaniem bisfosfonianów w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty substancji czynnych: kwasu zoledronowego, pamidronowego, kłodronowego, koszty podania leków, koszty leczenia powikłań kostnych oraz koszty

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

leczenia działań niepożądanych) wyniosą około [REDACTED] w 2011 roku i będą [REDACTED] [REDACTED] w 2015 roku.

Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów, w przypadku współpłacenia za leki, (obejmujące koszty substancji czynnej wraz z kosztem podania leku) związane z kwasem zoledronowym wyniosą [REDACTED] [REDACTED] w 2011 roku i [REDACTED] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów (współpłacenie za leki) związane z leczeniem raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty substancji czynnych: kwasu zoledronowego, pamidronowego, kłodronowego, koszty podania leków, koszty leczenia powikłań kostnych oraz koszty leczenia działań niepożądanych) wyniosą około [REDACTED] w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około [REDACTED] w 2015 roku.

Według danych z NFZ, koszt refundacji preparatu Zometa we wskazaniu rak gruczołu krokowego w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wyniósł w 2010r. [REDACTED]. Z kolei koszt refundacji preparatu Zometa we wszystkich wskazaniach w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wyniósł w 2010 r [REDACTED].

8. Piśmiennictwo

- AW-1. Zlecenie MZ, Pismo MZ do AOTM (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10) z dnia 19 kwietnia 2010r.
- AW-2. Korespondencja w sprawie preparatu Zometa.
- AW-3. Bisfosfoniary w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości, Kazimierz Drosik, Maciej Krzakowski, Jerzy Jarosz, Maria Kraj, Krzysztof Krzemieniecki, Tadeusz Pieńkowski, Beata Utracka-Hutka, Jacek Jassem, Cezary Szczylik, Marek Wojtukiewicz, Marek Ziobro, *Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 2*, nr 4, 152–164, 2006.
- AW-4. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009r. (Aktualizacja: 22.04.2010r.) A. Stelmach, A. Borówka, P. Chłosta, T. Demkow, J. Jaszczyński, E. Łuczyńska, J. Sadzikowska, I. Skoneczna, W. Wilk.
- AW-5. T. Buss, A. Modlińska, M. Lichodziejewska-Niemierko, M. Niedożytko, M. Chełmińska, Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej, *Polska Medycyna Paliatywna* 2006, 5, 1, 34–38.
- AW-6. E. Sewerynek, M. Stuss, Bisfosfoniary – leki antyresorpcyjne o działaniu przeciwbólowym?, *Przegląd Menopauzalny* 2007; 5: 276–282.
- AW-7. NSW Health Guideline, Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies, 2010.
- AW-8. Bogna Drozdowska, Osteonecrosis of the jaw, *Polish Journal of Endocrinology*, Volume 62; Number 1/2011; ISSN 0423–104X.
- AW-9. Możliwości leczenia ogólnoustrojowego chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego, Jacek Mackiewicz, Sebastian Woźniak, *Współczesna Onkologia* (2009) vol. 13; 6 (309–315).
- AW-10. Nowe możliwości leczenia kwasem zoledronowym przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, na tle zdobytych badań molekularnych, Gabriel Wcisło, Sylwia Oborska, Lubomir Bodnar, Katarzyna Szarlej-Wcisło, Cezary Szczylik, *Współczesna Onkologia* (2006) vol. 10; 1 (34–43).
- AW-11. [redacted], Analiza wpływu na budżet "Kwas zoledronowy w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości", [redacted] grudzień 2010 Autorzy aktualizacji (2010 r.); + model w wersji elektronicznej.
- AW-12. Przerzut do kości jako źródło pierwszych objawów klinicznych raka, Wojciech Z. Pawlak, Gabriel Wcisło, Krzysztof Leśniewski-Kmak, Jan Korniluk, *Współczesna Onkologia* (2002) 4; (206–215).
- [redacted]
- [redacted]
- AW-15. Charakterystyka produktu Leczniczego Zometa (kwas zoledronowy).
- AW-16. Pismo NFZ do AOTM z dnia 15 marca 2011r. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0083/W/06792/ATK) przekazujące dane liczbowe dla świadczenia.
- AW-17. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego, 2007-2008.
- AW-18. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011.
- AW-19. Control of pain in adults with cancer, a national clinical guideline, November 2008, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- AW-20. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer. Diagnosis and treatment; February 2008.
- AW-21. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw; *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:7.
- AW-22. Institute for Myeloma & Bone Cancer Research: Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases, 2005, *The Oncologist* 2005; 10:52.
- AW-23. The Use of Bisphosphonates in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer Practice Guideline Report 3-14, S. Berry, T. Waldron, E. Winqvist, H. Lukka, and the Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group January, 2005.
- AW-24. Clinical practice guideline for prostate cancer treatment, September 2008, Hiszpania.

w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

-
- AW-25. Zoledronic acid. Just a me-too: no advance in hypercalcaemia or malignancy; *Prescrire International* October 2002/Volume 11, N 61.
- AW-26. ██████████, Analiza ekonomiczna "Kwas zoledronowy w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości", ██████████ maj 2011.
- AW-27. Rekomendacja finansowa INAMI, Belgia.
- AW-28. Rekomendacja Szkocja, SMC.
- AW-29. Rekomendacja HAS, Francja.
- AW-30. Rekomendacja Australia.
- AW-31. Rekomendacja CED, Kanada.
- AW-32. Finansowanie Australia; <http://www.pbs.gov.au/html/healthpro/home>.
- AW-33. Finansowanie Czechy; <http://www.sukl.cz>.
- AW-34. Finansowanie Finlandia; <http://asiointi.kela.fi>.
- AW-35. Finansowanie Francja; <http://www.codage.ext.cnamts.fr>.
- AW-36. Finansowanie Portugalia; <http://www.infarmed.pt>.
- AW-37. Finansowanie Słowacja; <http://www.sukl.sk>.
- AW-38. Finansowanie Szwecja; <http://www.tlv.se>.
- AW-39. Finansowanie Szwajcaria; <http://www.kompendium.ch>.
- AW-40. Bibliografia przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego.
- AW-41. Wyszukiwanie AOTM.
- AW-42. ██████████ (Autorzy aktualizacji 2010 r.), Analiza kliniczna "Porównanie kwasu zoledronowego z pamidronianem i klodronianem w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości - przegląd systematyczny", ██████████ 2010.
- AW-43. Opis skali PPI.
- AW-44. Opis skali PROSQOLI.
- AW-45. Opis skali BPI.
- AW-46. Opis skali FACT-G.
- AW-47. Opis skali EURO-QOL.
- AW-48. Zgodność z wytycznymi AOTM.
- AW-49. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, The monthly newsletter the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and the Commission on Human Medicines, Volume 3, Issue 9 April 2010.
- AW-50. From *Prescrire's* 2009 drug review, *Rev Prescrire*, January 2010, 29 (314); 893.
- AW-51. CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of The Jaw, European Medicines Agency, London, 24 September 2009.
- AW-52. Corticosteroid-induced osteoporosis: no benefit, *Rev Prescrire*, December 2009, 29 (314); 893.
- AW-53. Renal failure caused by drugs, *Rev Prescrire*, January 2009, 29 (309); 506-510.
- AW-54. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, The monthly newsletter the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and the Commission on Human Medicines, Volume 1, Issue 12 July 2008.
- AW-55. Bisphosphonates and atrial fibrillation - risk update, *Prescriber Update* 2009; 30(1):1.
- AW-56. Bisphosphonates and atrial fibrillation, *Rev Prescrire*, January 2008, 28 (291); 23.
- AW-57. Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonates, *Rev Prescrire*, October 2007, 27 (288); 747-749.
- AW-58. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 24, Number 1, February 2005.; Bulletin Volume 26, Number 5, October 2007.