



**Stanowisko nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.
w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®)
w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami
do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem
piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ 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.

Uzasadnienie rekomendacji

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.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie kwasu zoledronowego (Zometa®) terapeutycznego programu zdrowotnego, złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Przerzuty do kości są trzecim co do częstości występowania (po płucach i wątrobie) umiejscowieniem przerzutów nowotworów złośliwych. [1] Przerzuty powodują miejscowe zniszczenie tkanki kostnej, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia kości, złamań patologicznych, dolegliwości bólowych oraz zaburzeń gospodarki jonowej. [2] Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak gruczołu krokowego (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Rak prostaty może dawać przerzuty typu osteoblastycznego, rak piersi i chłoniaki typu osteolitycznego i osteoblastycznego, czyli mieszane, zaś pozostałe nowotwory zazwyczaj typu osteolitycznego. [2]

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Leczenie przerzutów do kości polega na kompleksowym wykorzystaniu metod leczenia systemowego (chemioterapia, hormonoterapia, leki hamujące aktywność osteoklastów), miejscowego (napromienianie, leczenie chirurgiczne) i objawowego (terapia przeciwbólowa, leczenie hiperkalcemii).

Obecna standardowa terapia

Wytyczne postępowania klinicznego² we wnioskowanym wskazaniu zalecają między innymi stosowanie kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów dożylnych (pamidronian disodowy). [3,4]

Proponowana terapia

Preparat Zometa® zawiera 4 mg kwasu zoledronowego w formie proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji. Kwas zoledronowy jest zaliczany do III generacji bisfosfonianów. Mechanizm działania leku polega przede wszystkim na hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty, ale w badaniach *in vitro*, zoledronian wykazywał również działanie cytostatyczne i proapoptotyczne na komórki nowotworowe, co może dodatkowo wpływać na jego ogólną skuteczność kliniczną w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. Preparat Zometa może być stosowany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. [5]

Skuteczność proponowanej terapii

Efektywność kliniczna kwasu zoledronowego została oceniona w szeregu kontrolowanych badań klinicznych, włączonych do analizy wnioskodawcy. Obejmowały one grupy chorych na raka gruczołu krokowego, raka piersi, płuca i chorych na inne typy nowotworów litych i wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego, jak też innych bisfosfonianów nie ma znamiennego wpływu na śmiertelność ogólną chorych. Badania wskazują jednak na znamienny wpływ stosowania kwasu zoledronowego na redukcję zdarzeń kostnych, na wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych w porównaniu do placebo w populacjach chorych leczonych z powodu raka gruczołu krokowego z przerzutami. Ponadto zoledronian okazał się bardziej skuteczny niż placebo w terapii raka nerki oraz raka piersi, ale podobnie skuteczny jak pamidronian w tym ostatnim wskazaniu. Podkreślić należy, że kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o udokumentowanym działaniu w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości opornego na leczenie hormonalne. Badania z zastosowaniem pamidronianu, klodronianu doustnego lub dożylnego nie wykazały znamiennego wpływu tych leków na zdarzenia kostne w grupie chorych na raka gruczołu krokowego. Wydaje się również, że zoledronian lepiej kontrolował ból związany z przerzutami do kości niż inne bisfosfoniany.

Bezpieczeństwo terapii

Bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy są lekami, których tolerancja uważana jest za zadowalającą. Bóle kostne, gorączka i nudności to najczęściej zgłaszane objawy niepożądane, dotyczą one jednak mniej niż 10% chorych. Opisywano cięższe powikłanie, jakim jest martwica żuchwy, zwłaszcza w przypadku przewlekłego, kilkuletniego stosowania preparatu. Doświadcza go około 2% chorych leczonych krócej niż 2 lata i około 15% leczonych powyżej 4 lat. Ponieważ większość tych powikłań związana była z prowadzonym leczeniem stomatologicznym wydaje się, że ograniczenie liczby stomatologicznych zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych kwasem zoledronowym prowadzić może do zmniejszenia częstości występowania powikłania.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Ocena efektywności kosztowej stosowania preparatu Zometa® jest trudna ze względu na objawowy charakter leczenia, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi bisfosfonianami, brak prawidłowych metodologicznie badań jakości życia analizowanej populacji chorych, brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla warunków polskich. Stąd przedstawione analizy mają bardzo ograniczoną wiarygodność. Z przedstawionych przez wnioskodawcę opracowań farmakoekonomicznych wynika, że koszt leczenia kwasem zoledronowym jest wyższy niż koszt

² Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.2007. Pod redakcją prof. Macieja Krzakowskiego. Polska Unia Onkologii 2008.

leczenia innymi bisfosfonianami. Miesięczny koszt leczenia refundowanymi obecnie preparatami dożylnymi wynosi dla dorosłej osoby ok. 560-700 zł, koszt terapii preparatami doustnymi ok. 450-500 zł, a preparatem Zometa® wynosiłby ok. ■■ zł. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza konsekwencji kosztów stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości zakładała średni koszt 15-miesięcznej terapii w 2005 roku na poziomie ok. 21 tys. zł, jednakże przyjmując aktualnie zaproponowany niższy koszt leku i koszty leczenia złamań/zdarzeń kostnych z 2008 r. koszt prawdopodobnie wyniósłby ok. 20 tys. zł. [6]

W analizie użyteczności kosztów dla porównania kwasu zoledronowego z placebo wyliczono inkrementalny współczynnik koszt/QALY³, który wyniósł w populacji pacjentów z nowotworem płuc i innymi guzami litym ok. 200 tys. zł, z nowotworem nerki ok. 120 tys. zł, a z nowotworem piersi ok. 130 tys. zł. Przy porównaniu kwasu zoledronowego z pamidronianem, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności dla QALY wyniósł w populacji pacjentów z nowotworem piersi ok. 2,3 mln. zł, a z przerzutami osteolitycznymi raka piersi ok. 875 tys. zł. Wysokie współczynniki ICUR dla populacji cierpiącej na raka piersi wynikają z bardzo małej różnicy efektywności klinicznej między zoledronianem a pamidronianem.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet porównywano koszty scenariusza istniejącego z nowym scenariuszem w trzech wariantach:

1. wariant I (podstawowy) – część pacjentów leczonych pamidronianem disodowym przejdzie na leczenie kwasem zoledronowym (7% w pierwszym roku, 15% w drugim roku), liczba pacjentoterapii preparatami kłodronianu disodowego nie ulegnie zmianie, który w przypadku refundacji preparatu Zometa® spowodowałby dodatkowy koszt z perspektywy płatnika publicznego na poziomie ok. 7,4 mln. zł (3,7 – 14,7) w 1. roku refundacji i ok. 16 mln. zł (8 – 32,1) w 2. roku;
2. wariant II (alternatywny) – proporcjonalnie do ilości prognozowanych pacjentoterapii preparatami pamidronianu disodowego i kłodronianu disodowego część chorych (7% w pierwszym roku, 15% w drugim roku) przejdzie na leczenie kwasem zoledronowym, który w przypadku refundacji preparatu Zometa® spowodowałby dodatkowy koszt z perspektywy płatnika publicznego na poziomie ok. 8,1 mln. zł (4,1 – 16,2) w 1. roku refundacji i ok. 17,6 mln. zł (8,8 – 35,2) w 2. roku;
3. wariant III (alternatywny) – liczba pacjentoterapii pamidronianem disodowym oraz kłodronianem disodowym pozostanie na prognozowanym poziomie, a leczeniem kwasem zoledronowym zostaną objęte osoby dotychczas nieleczone (zwiększy się łączna liczba chorych leczonych bisfosfonianami), który w przypadku refundacji preparatu Zometa® spowodowałby dodatkowy koszt z perspektywy płatnika publicznego na poziomie ok. 11,8 mln. zł (5,9 – 23,6) w 1. roku refundacji i ok. 25,7 mln. zł (12,9 – 51,4) w 2. roku.

Dodatkowe uwagi Rady:

Ze względu na sugestię istnienia grupy pacjentów, która mogłaby odnieść szczególną korzyść ze stosowania kwasu zoledronowego celowe byłoby ponowne rozpatrzenie wniosku jeżeli pojawią się nowe wiarygodne dane dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej.

Piśmiennictwo:

1. Analiza wnioskodawcy.
2. Osteoliza nowotworowa - czyli przerzuty nowotworowe do kości Część 1, www.przychodnia.pl.
3. Stanowisko eksperckie Dr n. med. Krzysztof Krzemieniecki – członek Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.
4. Stanowisko eksperckie Dr hab. Włodzimierz Ruka – Konsultant Wojewódzki ds. chirurgii onkologicznej w województwie mazowieckim.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zometa®.
6. Internetowa baza leków refundowanych Ministerstwa Zdrowia.

³ QALY – rok życia skorygowany o jakość