

## **Rekomendacja nr 56/2011**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r.**

#### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, poprzez usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej i umieszczenie przedmiotowego produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową.

Równocześnie Prezes Agencji uważa, że finansowanie ze środków publicznych leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, należy ograniczyć do subpopulacji pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia może przynieść najwięcej korzyści zdrowotnych.

Przedstawiona przez producenta aktualna propozycja cenowa jest korzystna, aczkolwiek niewystarczająca. Niezbędne są dalsze negocjacje i finansowanie leku powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku dalszego obniżenia ceny leku.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o udokumentowanej skuteczności w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, opornego na leczenie hormonalne (Saad 2004<sup>2,3</sup>).

Eksperti kliniczni<sup>3</sup> wskazują, że w przebiegu raka gruczołu krokowego przerzuty do kości mają zwykle charakter osteosklerotyczny, w których lepszą odpowiedź na leczenie uzyskuje

się stosując kwas zoledronowy. Kwas zoledronowy jest pierwszym bisfosfonianem o udowodnionej aktywności u chorych na uogólnionego RGK (skuteczność innych bisfosfonianów, u tych chorych jest wątpliwa).<sup>2</sup> Kliniczne badanie rejestracyjne kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości przeprowadzono u pacjentów z rakiem prostaty i rakiem sutka.<sup>4</sup>

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych oraz wyniki poniżej omówionych dowodów naukowych, wysoce zasadnym jest ukierunkowanie stosowania kwasu zoledronowego na subpopulację pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia wydaje się przynosić największy efekt zdrowotny.

Trudności nastręcza oszacowanie populacji docelowej, zarówno ze względu na brak prowadzonych rejestrów, jak również brak publikowanych danych.

Równocześnie oszacowany poziom kosztów wnioskowanej terapii jest za wysoki i wymaga znacznego obniżenia ceny leku. Jest to wskazane szczególnie, iż lek znajduje zastosowanie u chorych z relatywnie długim czasem przeżycia, którym trzeba zapewnić zadowalającą jakość życia, a równocześnie nie ma on wpływu na zwiększenie długości przeżycia chorych.

Podkreślenia wymaga również fakt, że pacjenci z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego najczęściej otrzymują już w ramach terapii wspomagającej w leczeniu przerzutów do kości inne bisfosfoniany (kwas pamidronowy i klodronowy), pomimo ich nieudowodnionej efektywności u wskazanej grupy pacjentów. Pozwala to zakładać, że wprowadzenie kwasu zoledronowego na listy refundacyjne dla sprecyzowanej subpopulacji nie będzie skutkowało niepokojącymi zmianami w budżecie płatnika publicznego, natomiast zwiększy efektywność leczenia pacjentów z grupy docelowej.

### **Problem zdrowotny**

Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej występują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka 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 plazmocytozy, rak nerki, czerniak) lub osteoblastycznych (rak piersi).<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

W odróżnieniu od wielu innych nowotworów, w przebiegu których dochodzi do rozsiewu choroby, w przebiegu raka gruczołu krokowego przerzuty do kości mają zwykle charakter osteosklerotyczny.<sup>4</sup>

W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego (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 wyniosło 2,5%.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Liczba pacjentów we wskazaniu ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa preparatem Zometa wynosiła w latach 2009 i 2010 odpowiednio: ■.<sup>2</sup>

Prognozowana liczba pacjentów leczonych bisfosfonianami w latach 2011-2015 (dane z analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego: (wariant podstawowy) szacowana jest odpowiednio: ■ chorych.<sup>2</sup>

Oszacowania własne ekspertów klinicznych<sup>2</sup> określiły chorobowość na poziomie około 2 000/rok a zapadalność na około 1 500/rok dla chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego oraz odpowiednio około 5 000/rok i 2 000/rok dla chorych na raka hormonowrażliwego.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

W wytycznych opublikowanych w dokumencie „Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych”, 2009 r. (Aktualizacja: 22.04.2010 r.), nie odnaleziono informacji o stosowaniu bisfosfonianów w terapii przerzutów do kości w raku gruczołu krokowego (RGK).<sup>2</sup>

W celu zmniejszenia dolegliwości związanych ze zmianami przerzutowymi do kości zaleca się paliatywną radioterapię u chorych na RGK. Stosuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (Stront–89). Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej radioterapii obserwuje się u około 80–90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK.<sup>2</sup>

Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej jest leczenie hormonalne, polegające na eliminowaniu androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK.<sup>2</sup>

W trakcie leczenia hormonalnego RGK, które jest zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego), po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny).<sup>2</sup>

„Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych” Polskiej Unii Onkologii (praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego, 2007-2008), opisują sposób postępowania w leczeniu wspomagającym chorych z przerzutami do kości.<sup>2</sup>

W wyniku leczenia ablacyjnego dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości. Przerzuty RGK do kości mają 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. Bisfosfonianem uznanym za skuteczny w RGK z przerzutami do kości jest kwas zoledronowy. Wykazano możliwość wyraźnego zmniejszenia nasilenia bólów, częstości powikłań kostnych i wydłużenia czasu do ich wystąpienia oraz znamienego zmniejszenia biochemicznych objawów resorpcji kości i tworzenia nowej tkanki kostnej u chorych leczonych hormonalnie i otrzymujących kwas zoledronowy. Kwas zoledronowy jest pierwszym bisfosfonianem o udowodnionej aktywności u chorych na uogólnionego RGK (skuteczność innych bisfosfonianów u tych chorych jest wątpliwa).<sup>2</sup>

Polska Unia Onkologii określa również postępowanie doraźne w przypadku powikłań z powodu przerzutów do kości. Złamania kości w przebiegu przerzutów RGK występują względnie rzadko (przerzuty o charakterze kościotwórczym), i wymagają zaopatrzenia ortopedycznego.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.

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).<sup>2</sup>

Preparat Zometa jest aktualnie finansowany w zakresie programu zdrowotnego leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.<sup>2</sup>

Kwas kłodronowy i pamidronowy są finansowane ze środków publicznych w Polsce i wydawane za opłatą ryczałtową we wskazaniu: przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych.<sup>2</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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.<sup>2</sup>

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

- in vivo: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i przeciwbólowe;
- in vitro: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwnadhezyjne i przeciwinwazyjne.<sup>2</sup>

Kwas zoledronowy jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- 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).<sup>4</sup>

Lek podaje się w powolnym wlewie co 3-4 tygodnie, w dawce 4 mg.<sup>4</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego.

Według opinii ekspertów klinicznych kwas zoledronowy może być stosowany w leczeniu raka stercza z przerzutami do kości u chorych na raka hormonoopornego i hormonowrażliwego.<sup>2</sup>

Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o potwierdzonym wpływie na zmniejszenie ryzyka powikłań kostnych przerzutów do kości raka gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania kwasu zoledronowego:

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zometa nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną (kwas zoledronowy).<sup>4</sup>

*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.<sup>4</sup>

*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.<sup>4</sup>

### **Efektywność kliniczna**

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

Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny budziła szereg zastrzeżeń.

Przeprowadzone wyszukiwania własne AOTM zidentyfikowały ograniczenia odnalezionych badań polegające przede wszystkim na ich niskiej jakości (badania kohortowe retrospektywne), braku możliwości określenia różnic klinicznych pomiędzy populacją pacjentów otrzymujących komparatory zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny a kwas zoledronowy, 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).<sup>2</sup>

W ramach przeglądu Filleul 2010 odnaleziono 134 artykuły, głównie opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków.

Z uwagi na fakt, iż podmiot odpowiedzialny włączył do analizy skuteczności klinicznej jedynie kilka badań RCT, 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).<sup>2</sup>

Wyniki analizy skuteczności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z placebo<sup>2</sup>

Analizę skuteczności kwasu zoledronowego (ZOL), przeprowadzono na podstawie badań klinicznych spełniających kryteria włączenia (Saad, Satoh 2009). Badanie Saad raportowano w 2 doniesieniach naukowych (Saad 2004, Saad 2002).<sup>2</sup>



## Bezpieczeństwo stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały przywołane w części rekomendacji opisującej wnioskowane świadczenie.

Z informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego wynika potrzeba zachowania szczególnej ostrożności podczas terapii pacjentów kwasem zoledronowym z uwagi na ryzyko pogorszenia czynności nerek, istnieją też doniesienia wystąpienia u chorych martwicy kości szczęki. 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.<sup>4</sup>

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Zometa w dawce 4 mg pochodzi z danych zebranych w czasie leczenia długookresowego. Działania niepożądane, które występują po podaniu produktu leczniczego Zometa są podobne do opisywanych dla innych bisfosfonianów i można oczekiwać, że wystąpią u około 1/3 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy. Dożylnemu podawaniu leku najczęściej towarzyszą objawy grypopodobne występujące u około 9% pacjentów, w tym: bóle kostne (9,1%), gorączka (7,2%), zmęczenie (4,1%) i dreszcze (2,9%). Czasami, w około 3% przypadków, występowały bóle stawów i mięśni. Brak danych o odwracalności ww. działań niepożądanych.<sup>4</sup>

W przeglądzie Woo 2006 (przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1966 – 31.01.2006), zebrano w sposób systematyczny wszystkie badania kliniczne (368 przypadków, 30 publikacji) dotyczące oceny występowania martwicy kości szczęki lub żuchwy 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. Autorzy tego przeglądu stwierdzili, że martwica kości szczęki/żuchwy jest silnie związana ze stosowaniem aminobisfosfonianów, u chorych na RGK z przerzutami do kości martwica kości szczęki/żuchwy wystąpiła u 23 osób (6,2%), 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.<sup>2</sup>

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 osteonekrozą jest prawdopodobnie spowodowany tym, iż w ostatnich latach częstość jej występowania oraz rozpoznawanie bardzo wzrosły. W porównaniu do przeglądu Woo 2006 stwierdzono, iż wzrosła liczba przypadków osteonekrozy spowodowanych przez ekstrakcję dentystyczną. Stwierdzono, iż 88% pacjentów, u których wystąpiła osteonekroza (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).<sup>2</sup>

## Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu, w ramach katalogu substancji wspomagających w chemioterapii, kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i rakiem piersi z przerzutami do kości.<sup>4</sup> Charakterystyka populacji wyjściowej oparta została na danych z rejestru duńskiego i może nie odpowiadać charakterystyce populacji polskiej.<sup>2</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika (tu: NFZ+pacjent), w trzyletnim horyzoncie czasowym. Uproszczona forma analizy (rapid), nie uwzględnia kosztów leczenia powikłań, działań niepożądanych i kosztów podania leków.<sup>4</sup>

Scenariusz aktualny zakłada finansowanie kwasu zoledronowego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Scenariusz nowy przewiduje, że od stycznia 2012 roku kwas zoledronowy będzie finansowany w ramach katalogu substancji wspomagających w chemioterapii.<sup>5</sup>

Z powodu braku danych epidemiologicznych oraz braku informacji o odsetku pacjentów leczonych bisfosfonianami, wydatki płatnika oszacowano na podstawie danych sprzedażowych.

Populacja pacjentów leczonych określona została w oparciu o całościowe dane sprzedażowe z okresu od listopada 2005 do marca 2011 (dotyczące zarówno sprzedaży aptecznej, jak i szpitalnej) preparatów zawierających bisfosfoniany (kwas zoledronowy, klodronowy i pamidronowy). Dane sprzedażowe objęły cały rynek bisfosfonianów stosowanych w prewencji powikłań kostnych, a zatem również preparaty podawane pacjentom ze szpiczakiem mnogim oraz innymi guzami litymi.<sup>5</sup>

Przyjęto, że wielkość populacji docelowej nie zmieni się w scenariuszu prognozowanym w stosunku do scenariusza aktualnego, a po podjęciu decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego w ramach katalogu substancji wspomagających w chemioterapii w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i rakiem piersi z przerzutami do kości zmianie ulegnie tylko rozkład udziałów w rynku poszczególnych preparatów.<sup>5</sup>

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 (wielkość populacji docelowej, udziały poszczególnych leków, częstotliwość podawania leków, koszt mg substancji czynnej opcji alternatywnych).<sup>5</sup>

Uzyskane wyniki wskazują, że wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym związane z kwasem zoledronowym wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ do około ■■■ zł w 2014 r. Wydatki płatnika publicznego związane z zastosowaniem bisfosfonianów w leczeniu raka gruczołu krokowego i raka piersi z przerzutami do kości wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i będą systematycznie ■■■ złotych w 2014 r.<sup>5</sup>

Z kolei wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów związane z kwasem zoledronowym wyniosą ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ zł w 2014 r. Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów związane z leczeniem raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty wszystkich bisfosfonianów) wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ złotych w 2014 r.<sup>5</sup>

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym związane z kwasem zoledronowym wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ zł w 2014 r. Wydatki płatnika publicznego związane z zastosowaniem bisfosfonianów w leczeniu raka gruczołu krokowego i raka piersi z przerzutami do kości wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ złotych w 2014 r.<sup>5</sup>

Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów, związane z kwasem zoledronowym wyniosą ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ zł w 2014 r. Wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów związane z leczeniem raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (obejmujące koszty wszystkich bisfosfonianów) wyniosą około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ złotych w 2014 r.<sup>5</sup>

Prognozowana zmiana wydatków płatnika publicznego na bisfosfoniany ogółem po podjęciu decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych w ramach katalogu substancji wspomagających w chemioterapii, w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków wskazuje na wzrost wydatków na poziomie około ■■■ złotych w 2012 r. i ■■■ złotych w 2014 r. Prognozowana zmiana wydatków płatnika i pacjenta po podjęciu decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych w ramach katalogu substancji wspomagających w chemioterapii wskazuje na przyszły spadek wydatków na poziomie około ■■■ złotych w 2012 r. oraz ■■■ złotych w 2014 r.<sup>5</sup>

Analiza wrażliwości wykazała stabilność analizy podstawowej, maksymalne zmiany wyniosły  $\pm 15\%$ .<sup>5</sup>

Dane uzyskane z Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że liczba pacjentów we wskazaniu ICD-10: C.61 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa preparatem Zometa w roku 2009 wynosiła ■■■, a w 2010 roku ■■■ pacjentów. Koszty dla produktu leczniczego



Zometa poniesione we wskazaniu C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) w ramach chemioterapii niestandardowej na leczenie tych pacjentów 2010 r. wyniosły ok. ■■■ złotych (dla pozostałych wskazań ok. ■■■ zł), podczas, gdy koszty refundacji pozostałych bisfosfonianów we wszystkich wskazaniach osiągnęły poziom ■■■ złotych.

Dodatkowo na stronie NFZ odnaleziono informacje dotyczące kosztów refundacji preparatu Zometa w okresie od stycznia do kwietnia 2011r.: wydano ■■■ opakowania leku, koszty refundacji wyniosły ■■■ zł.<sup>5</sup>

Jak wcześniej zaznaczono, oszacowania własne ekspertów klinicznych<sup>2</sup> określiły chorobowość na poziomie około 2 000/rok a zapadalność na około 1 500/rok dla chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego oraz odpowiednio około 5 000/rok i 2 000/rok dla chorych na raka hormonowrażliwego.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology (2011) wspomina, że obecnie bisfosfoniany mogą zostać zaproponowane pacjentom z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Trzeba pamiętać o możliwych efektach ubocznych leków: np. osteonekrozie i upewnić się, iż pacjenci przeszli niezbędne badania dentystryczne.<sup>2</sup>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), w dokumencie Control of pain in adults with cancer, a national clinical guideline, November 2008, wskazuje na brak 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. U pacjentów z bólem i przerzutami do kości trudnym do kontroli za pomocą środków farmakologicznych, powinno się rozważyć zastosowanie zewnętrznej radioterapii lub terapię radioizotopową.<sup>2</sup>

Według 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 (przegląd 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).<sup>2</sup>

Wytyczne Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw (The Journal of Rheumatology 2008; 35:7), zalecają u wszystkich pacjentów onkologicznych, 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.<sup>2</sup>

Institute for Myeloma & Bone Cancer Research: Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases (The Oncologist 2005; 10:52-62), rozpoczęcie terapii zaleca 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 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, m. in. u pacjentów z przerzutami do kości w raku prostaty. 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.<sup>2</sup>

Zalecenia opublikowane w "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), 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 (4 mg 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. U mężczyzn z hormonoopornym RGK i bólem kości, inne rodzaje leczenia: radioterapia zewnętrzna, terapia radioizotopowa i chemioterapia, wykazały w badaniach RCT jednoznaczną korzyść dla pacjenta. Wartość leczenia bisfosfonianami należy rozpatrywać w kontekście udowodnionych korzyści innych rodzajów leczenia paliatywnego.<sup>2</sup>

Według Ministry of Health and Consumer Affairs (Hiszpania, September 2008), (Clinical practice guideline for prostate cancer treatment), 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.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania

W Belgii (INAMI) od 1 lipca 2006 wszystkie bisfosfoniany stosowane dożylnie są refundowane.<sup>2</sup>

W Szkocji (NHS), w styczniu 2004 r., 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 zdecydowano się 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.<sup>2</sup>

Od 9 maja 2003 r. kwas zoledronowy (Zometa<sup>®</sup>) 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. 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.<sup>2</sup>

Francuski HAS w lipcu 2010 r. zarekomendował kwas zoledronowy we wskazaniu: leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem, zapobieganie zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, kompresyjne kręgow lub operacje kości, hiperkalcemia spowodowana nowotworem) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości. Opinia dotycząca pozostawienia leku w wykazie

leków finansowanych ze środków publicznych (65%) jest pozytywna. W świetle nowych danych Komisja Przejrzystości uważa, że skuteczność i skutki uboczne Zometry, podobnie jak wszystkich innych leków z grupy bisfosfonianów, są umiarkowane. Jest to pierwszy lek, który można stosować, jako część terapii hiperkalcemii lub w zapobieganiu powikłaniom kostnym.<sup>2</sup>

W Australii (PBAC, PHARMAC) 4 grudnia 2009 r. podpisano porozumienie między PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) i producentem Zometry dotyczące zmniejszenia faktycznych cen preparatu Zometa oraz ochrony przed skreśleniem z listy leków refundowanych i utrzymania poziomu refundacji od 1 stycznia 2010r. do 30 czerwca 2012r.

W grudniu 2001 r. kwas zoledronowy (Zometa) rekomendowany został przez PBAC do wpisania na listę leków refundowanych na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej. Używany jest w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu złośliwych nowotworów opornych na terapię przeciwnowotworową.

Kanadyjski The Committee to Evaluate Drugs (CED) od 16 czerwca 2010 r. rekomenduje finansowanie kwasu zoledronowego w leczeniu przerzutów do kości w raku nerki (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).<sup>2</sup>

Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach: w Szwecji i Szwajcarii lek jest refundowany, na Słowacji w 100%, a we Francji 65%, w Portugalii brak jest refundacji.<sup>2</sup>

W Australii opłata ryczałtowa wynosi ok. około 7%. Refundacja obejmuje wskazania: 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.<sup>2</sup>

W Czechach lek jest wydawany za opłatą ryczałtową we wskazaniach: przerzuty osteoplastyczne i mieszane do kości guzów litych, szpiczak mnogi; hiperkalcemia u osób nieodpowiadających na wcześniejsze podanie innych bisfosfonianów.<sup>2</sup>

W Finlandii opłatą ryczałtową objęte są wskazania: rak piersi, RGK, białaczka i inne choroby nowotworowe krwi i szpiku kostnego, choroby nowotworowe węzłów chłonnych, narządów rodnych, inne nowotwory złośliwe.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, uzupełnionego pismami: z dnia 14 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-24/GB/10), z dnia 10 stycznia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-366/GB/11), z dnia 12 kwietnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8266-300/GB/11) i 2 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8266-302/GB/11) przekazanymi do wiadomości Prezesa Agencji oraz z dnia 2 maja 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-416/GB/11) i z dnia 21 czerwca 201 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-438/GB/11) zgodnie z art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy).
2. Raport Nr: AOTM- [REDAKTOWANE] ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. 2011.
3. Opinia [REDAKTOWANE], eksperta – członka prowadzącego temat na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
5. Zometa – errata\_780\_11\_AM.