

# **ANALIZA RACJONALIZACYJNA**

**KWAS ZOLEDRONOWY (ZOMIKOS®) W PREWENCJI  
POWIKŁAŃ KOSTNYCH U PACJENTÓW  
Z ZAAWANSOWANYM, HORMONOOPORNYM RAKIEM**

Wersja 1.00



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Vipharm S.A.**

Ul. A. i F. Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted]

## SPIS TREŚCI

Streszczenie .....	5
1. Cel analizy .....	6
2. Charakterystyka preparatu Zomikos®.....	6
3. Wydatki płatnika związane z refundacją preparatu Zomikos® .....	8
4. Oszczędności płatnika pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Zomikos® .....	10
.....	
.....	
5. Podsumowanie .....	13
6. Wnioski .....	13
7. Bibliografia .....	14
8. Spis tabel .....	16
9. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia .....	17

## INDEKS SKRÓTÓW

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
DDD	Zdefiniowana dawka dzienna ( <i>Defined daily dose</i> )
PDD	Przepisywana dawka dobową ( <i>Prescribed daily dose</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka ( <i>Risk sharing scheme</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zomikos®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

### ■ Proponowane źródła oszczędności

Główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją Zomikos® stanowiąc będą:

[REDACTED]

### ■ Wyniki

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z finansowaniem Zomikos® wyniosą [REDACTED]. Mogą one zostać pokryte z oszczędności płatnika [REDACTED]

[REDACTED]

### ■ Wnioski

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Zomikos® pokryte mogą zostać w całości z oszczędności płatnika [REDACTED]

[REDACTED]



## 1. CEL ANALIZY

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zomikos®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

## 2. CHARAKTERYSTYKA PREPARATU ZOMIKOS®

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kwas zoledronowy (ATC: M05BA08).

**Mechanizm działania:** kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. 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. 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:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe; [1]
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne. [1]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne kwasu zoledronowego (preparat Zomikos®) obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości oraz leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów. [1]

**Dawkowanie i sposób podania:** kwas zoledronowy należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut. W zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości zalecana dawka wynosi 4 mg 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. Zalecana jednorazowa dawka w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami  $\geq 12,0$  mg/dl lub  $\geq 3,0$  mmol/l) to 4 mg kwasu zoledronowego. Jeśli u pacjentów z przerzutami do kości (rozsiewem nowotworu do kości) występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zaleca się zmniejszenie dawki leku. Nie zaleca się podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. [1]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. [1]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 1). [1]

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego może wystąpić reakcja ostrej fazy, którą określa się terminem objawy grypopodobne lub objawy po podaniu dawki. Objawia się ona bólem kości, gorączką, uczuciem zmęczenia, bólem stawów mięśni oraz dreszczami. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni. [1]

Tabela 1.  
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Hipofosfatemia
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niedokrwistość, ból głowy, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenia czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie), zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemii
Niezbyt często ( $1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Trombocytopenia, leukopenia, reakcja nadwrażliwości, niepokój, zaburzenia snu, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, przeczulica, drżenie, senność, niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu, nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową, duszność, kaszel, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość, skurcze mięśni gładkich, martwica kości szczęki, ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka, hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko ( $1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Pancytopenia, obrzęk naczynioruchowy, splątanie, bradykardia, hiperkaliemia, hipernatremia
Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej kwas zoledronowy (Zometa®) uzyskał w dniu 20 marca 2001 roku. [2] Preparat Zomikos został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w lipcu 2012 r. [1]



### 3. WYDATKI PŁATNIKA ZWIĄZANE Z REFUNDACJĄ PREPARATU ZOMIKOS®

Zomikos® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Cenę zbytu netto Zomikos® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Tabela 2.  
Parametry cenowe preparatu Zomikos®

Źródło	Nazwa	Cena zbytu netto	Cena hurtowa*	Cena detaliczna*	Cena NFZ	Cena pacjenta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* przy uwzględnieniu 6% marży hurtowej, w nawiasie podana cena obowiązująca po 1 stycznia 2014 uwzględniająca 5% marżę hurtową

\*\*art. 6 ust. 6 ustawy [3], art. 14 ust. 1 ustawy [3]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W badaniach włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED] [3] dla porównania kwasu kłodronowego z BSC nie przeprowadzono oceny wpływu terapii na prewencję powikłań kostnych. Wyniki dla porównania kwasu zoledronowego z BSC dowiodły natomiast istotnej statystycznie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w odniesieniu do redukcji dowolnego SRE, wskazując tym samym, że kwas zoledronowy w przeciwieństwie do kwasu kłodronowego należy do terapii o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym we wnioskowanej populacji. [3] Przewagę kwasu kłodronowego nad BSC raportowano także w odniesieniu do złamań objawowych oraz złamań patologicznych (RR=0,75 CI<sub>95%</sub>[0,59; 0,96], RR=0,59 CI<sub>95%</sub>[0,39; 0,91] i RR=0,73 CI<sub>95%</sub>[0,56; 0,95] odpowiednio dla następujących punktów końcowych: SRE ogółem, złamania patologiczne i złamania objawowe). [3] Kwas pamidronowy nie wykazywał znamiennej statystycznie przewagi nad grupą kontrolną (BSC) w odniesieniu do żadnego z ocenianych zdarzeń kostnych. [3]

Szczegółowy opis przeprowadzonego oszacowania dotyczącego wydatków związanych z refundacją Zomikos® przedstawiono w analizie wpływu na budżet płatnika [4]. [REDACTED]



[Redacted text]

Tabela 3.

[Redacted text]

Kategoria kosztowa	I rok [młn zł]	II rok [młn zł]	III rok [młn zł]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4. OSZCZĘDNOŚCI PŁATNIKA POZWALAJĄCE NA POKRYCIE WYDATKÓW ZWIĄZANYCH Z REFUNDACJĄ PREPARATU ZOMIKOS®

Główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją Zomikos® stanowiąc będą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 6. WNIOSKI

[Redacted text block]

## 7. BIBLIOGRAFIA

[Redacted bibliography content]

[REDACTED]

33. Komunikat NFZ - wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2012).  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5331> (7.3.2013).

34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=0&ma=031579>  
(7.3.2013).

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego .....	7
Tabela 2.	Parametry cenowe preparatu Zomikos® .....	8
	.....	
	.....	
	.....	
Tabela 6.	Wyniki analizy racjonalizacyjnej .....	12
Tabela 7.	Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej .....	13
Tabela 8.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy racjonalizacyjnej.....	17



## 9. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 8.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy racjonalizacyjnej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	TAK	-
<b>§ 7.1 Analiza racjonalizacyjna zawiera:</b>		
1. przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań	Rozdz. 4	str. 10
1. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, 4, dokument Excel – arkusz „Dane”	str. 8, 10
2. wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4	str. 10
3. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...)	Załącznik	-
<b>§ 7.2</b>		
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 4.2	10
<b>§ 7.3</b>		
Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują kwalifikację refundowanych technologii do wspólnej grupy limitowej, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.		

