



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

**Zomikos (kwas zoledronowy)**

we wskazaniu: **prewencja powikłań kostnych u  
pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym  
rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-7/2013

Data ukończenia: 13.06.2013



## Wykaz skrótów

**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BSC** – (ang. *Best Supportive Care*) terapia podtrzymująca

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**DDD** – (ang. *Defined Daily Dose*) zdefiniowana dawka dzienna

**DEN** – denosumab

**i.v.** – (ang. *intravenous*) podanie dożylnie

**KLO** – klodronian

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**OME** – (ang. *Oral Morphine Equivalent*) równoważniki doustnej morfiny

**PAM** – pamidronian (kwas pamidronowy)

**PLC** – placebo

**p.o.** – (łac. *per os*) podanie doustne

**PSA** – (ang. *Prostate Specific Antigen*) antygen gruczołu krokowego ( prostaty)

**RCT** – (ang. *Randomized Controlled Trial*) badanie kliniczne z randomizacją

**RGK** – rak gruczołu krokowego ( prostaty)

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**s.c.** – (ang. *subcutaneous*) podanie podskórne

**SRE** – (ang. *Skeletal Related Event*) powikłanie kostne

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**ZOL** – kwas zoledronowy

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>7</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	11
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>13</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	20
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	20
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	26
3.3.3. Analiza efektywności rzeczywistej.....	30
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	31
3.3.5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	34
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	36
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>38</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	38
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	39
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	43
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	45
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	45

---

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.5.3. Informacje z innych źródeł.....	46
4.5.4. Obliczenia własne agencji .....	46
4.5.5. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	52
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	52
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>56</b>
7.1. Rekomendacje kliniczne .....	56
7.2. Rekomendacje refundacyjne.....	56
7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	57
<b>8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>58</b>
<b>9. Opinie ekspertów.....</b>	<b>59</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>66</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>67</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

05.04.2013 r., MZ-PLR-460-18439-1/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Zomikos (kwas zoledronowy) 4mg/5ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

lek, dostępny w aptece na receptę:

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■■■■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■■■■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■■■ ■ ■■■

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny (wnioskodawca)

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 05.04.2013 r., znak MZ-PLR-460-18439-1/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań. W związku z tym, pismem z dnia 29.04.2013 r., znak AOTM-OT-4350-7(8)/GN/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych. Pismem z dnia 30.04.2013 r., znak MZ-PLR-460-18439-2/KB/13, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 16.05.2013, znak MZ-PLR-460-18439-3/KB/13, przekazano do Agencji uzupełnione analizy. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały:

- Analiza ekonomiczna. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00. Joanna Sękiewicz, Joanna Krzystek, Mateusz Hałdaś, Jakub Rutkowski. Kraków – marzec 2013

Analiza wpływu na budżet. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00.

Analiza racjonalizacyjna. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja nie oceniała dotychczas produktu leczniczego Zomikos, zarówno w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jak też w żadnym innym wskazaniu. Jakkolwiek, jako oryginalny produkt leczniczy zawierająca kwas zoledronowy, oceniana była już w tym samym wskazaniu Zometa. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze opinie RK/RP oraz Prezesa Agencji dotyczące ocenianego wskazania**

Dokumenty Nr i data wydania	Opinie RK/RP oraz Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 56/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.	<b>Stanowisko RK/RP</b> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)”, poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Finansowanie powinno być ograniczone do podgrupy chorych z przerzutami do kości hormonoopornego raka gruczołu krokowego. Warunkiem finansowania świadczenia jest znaczne obniżenie ceny leku.  <u>Uzasadnienie:</u> Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego. Lek powinien być stosowany u chorych z rakiem hormonoopornym, gdyż takiego wskazania dotyczyło badanie rejestracyjne.  W analizach ekonomicznych wykazano opłacalność stosowania zoledronianu w porównaniu z innymi bisfosfonianami (pamidronianem i klodronianem – przyjmując skuteczność tych leków na poziomie placebo), które jednak w opinii Rady nie były właściwymi komparatorami dla zoledronianu w analizowanej populacji

	<p>chorych. Przy właściwym w opinii Rady porównaniu z „placebo” (tj. brakiem leczenia bisfosfonianami) współczynnik ICUR musiałby być znacznie wyższy niż w przedstawionych analizach i próg opłacalności (trzykrotność PKB per capita) mógłby zostać przekroczony – z tego względu Rada uzależniła pozytywne stanowisko wobec finansowania opiniowanego leku od znacznego obniżenia jego ceny.</p> <p>Ponadto Rada uznała, że właściwym trybem refundacji w przypadku kwasu zoledronowego jest refundacja w ramach wykazów leków refundowanych, zgodnie z obecną praktyką refundacji innych bisfosfonianów.</p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego może być związane z ciężkim powikłaniem, jakim jest martwica żuchwy (w przypadku około 2% chorych leczonych krócej niż 2 lata i około 15% leczonych powyżej 4 lat) – ryzyko tego powikłania można jednak zmniejszyć poprzez ograniczenie liczby stomatologicznych zabiegów chirurgicznych u pacjentów, u których lek ten jest stosowany.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b></p> <p>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.</p> <p>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 największą korzyść zdrowotnych.</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem 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.</p> <p>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. Eksperci kliniczni 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). 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 .</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Stanowisko RK nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.</p>	<p><b>Stanowisko RK/RP</b></p> <p>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.</p> <p>Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM – brak</b></p>



### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu była jedna alternatywna wobec kwasu zoledronowego technologia medyczna – Xgeva (denosumab). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP oraz Prezesa Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia RK/RP oraz Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 51/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p>	<p><b>Stanowisko RK/RP</b> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u chorych na RGK (raka gruczołu krokowego) z przerzutami do kości, z uwagi na brak danych dotyczących efektywności kosztowej tej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje, że wynki ostatnio opublikowanych randomizowanych badań klinicznych i ich metaanalizy dowodzą, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest skuteczniejszy w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) od placebo i nieznacznie bardziej skuteczny niż jedyny skuteczny w tym zastosowaniu bisfosonian, Zometa (kwas zoledronowy). Poprzednia opinia Rady uznała, że leczenie Zometą znajduje się powyżej progu efektywności kosztowej. Aktualny brak danych dotyczących efektywności kosztowej Xgevy w porównaniu z leczeniem objawowym uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości". Wynki dostępnych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest lekiem nieznacznie skuteczniejszym w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) w porównaniu do kwasu zoledronowego. Jednakże nie uzyskano potwierdzenia efektywności kosztowej preparatu Xgeva (denosumab) w porównaniu z leczeniem objawowym w przedmiotowym wskazaniu. Zdaniem Prezesa Agencji właściwa analiza problemu powinna obejmować kierunkową analizę obejmującą porównanie kosztów leczenia denosumabem vs leczenie objawowe. Wynki takiej analizy byłyby użyteczne zwłaszcza w świetle danych, iż oceniana technologia nie wydłuża całkowitego przeżycia, a jedynie czas do pierwszego SRE oraz wielokrotnych SRE w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym.</p>
<p>Stanowisko RP nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p><b>Stanowisko RK/RP</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych porównujących skuteczność denosumabu do kwasu zoledronowego nie potwierdzono możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia oraz korzystnego wpływu na jakość życia chorych. Dowody na większą skuteczność denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w odniesieniu do redukcji bólu i poprawy jakości życia są niejednoznaczne. Dostępne badania dotyczą głównie porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, brak jest jednak badań porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego, który jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w tym wskazaniu. Zdaniem Rady utrudnia to rzetelną ocenę efektywności kosztowej stosowania denosumabu w Polsce.</p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej ze względu na brak potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Dowody potwierdzające wyższą skuteczność denosumabu w porównaniu do innych już stosowanych technologii w ocenianym wskazaniu wymagają przeprowadzenia dalszych badań. Dostępne rezultaty terapii denosumabem dotyczą głównie porównania z kwasem zoledronowym, brak jest jednak wyników badań klinicznych porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego i klodronowego, który zgodnie z opinią ██████████ jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak prostaty należy do najczęściej tam się rozprzestrzeniających. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. (Ford 2011) W wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP) często dochodzi do hiperkalcemii. (Stanisławowski 2009) Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta. (Ford 2011)

Prawidłowe funkcjonowanie kości zapewnione jest dzięki równowadze działania osteoklastów (komórek kościogubnych) i osteoblastów (komórek kościotwórczych). Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów (najczęściej) lub osteoblastów w przebiegu nowotworów dokonuje się często pośrednio pod wpływem za czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe. Zmiany kostne mogą też bezpośrednio wynikać z obecności w kościach komórek nowotworowych, mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. analogi gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego). (Ford 2011, NCCN 2012)

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, ang. skeletal-related events). Niezależnie od patogenezы, ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są:

- złamanie patologiczne kręgow lub innych kości
- ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu
- hiperkalcemia
- wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach. (Szczeklik 2011, Ford 2011, Mackiewicz-Wysocka 2012, Stanisławowski 2009)

### Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD 10: C61)<sup>1</sup>

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Dane epidemiologiczne dotyczące RGK odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów wg KRN przedstawiono w tabeli poniżej. Wykrywalność RGK w ostatnim 10-leciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnianiu oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. prostate-specific antigen) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). (Krzakowski 2011)

Według innego źródła RGK stanowi 12,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2008 roku współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 29,9/100 tys. (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe), a współczynnik umieralności 12,9/100 tys. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej jest zbliżona na całym świecie. (Szczeklik 2011)

Tabela 3. Epidemiologia występowania raka gruczołu krokowego w Polsce – dane KRN

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Zachorowania	5 391	5 236	5 832	6 257	7 095	7 154	7 638	8 269	9 142	9 273
Zgony	3 365	3 488	3 390	3 578	3 592	3 681	3 932	3 892	4 042	3 940

Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie (w momencie rozpoznania 22% pacjentów ma stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty). **Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny** lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich. (Szczeklik 2011)

Postępująca degradacja kości jest ściśle związana z zachwianiem równowagi w układzie cytokin wydzielanych głównie przez osteoblasty, tj. RANKL (ligand receptora aktywującego jądrocy czynnik NF-κB), stymulującego dojrzewanie i aktywność osteoklastów oraz osteoprotegeryny (OPG), która hamuje ten proces poprzez wiązanie się z RANKL. Komórki raka prostaty charakteryzuje zarówno nadmierne wytwarzanie

<sup>1</sup> ICD-10 Version: 2010; <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C61>

RANKL, który wiążąc się bezpośrednio z RANK indukuje dojrzewanie osteoklastów, jak i syntezę czynników biorących udział w formowaniu kości. Komórki nowotworowe poza syntezą RANKL i OPG są zdolne do wydzielania m.in. RANK oraz PSA. W zaawansowanej, inwazyjnej postaci raka prostaty dochodzi do wzrostu liczby osteoblastów, zwiększonej mineralizacji, spadku mobilności osteoklastów oraz pobudzenia wydzielania innych czynników wzrostu o charakterze osteogennym. (Stanisławowski 2009)

Ważnym wskaźnikiem w rozwoju zmian nowotworowych w obrębie prostaty jest stężenie PSA. Silnie koreluje ono z zaawansowaniem procesu nowotworowego. PSA cechuje swoistość narządowa w stosunku do tkanki gruczołu, jednak nie jest markerem swoistym dla raka stercza, ponieważ wzrasta między innymi również w przypadkach gruczolaka, czy stanów zapalnych prostaty. (Soborczyk 2007)

W jednym z badań potwierdzono, że u 90% pacjentów z rakiem prostaty, u których doszło do przerzutów kostnych, doszło do zgonu. Przeżywalność jest znacznie ograniczona u pacjentów z RGK z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi. (Szczeklik 2011)

Do najważniejszych czynników ryzyka należą: wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczące mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK). Dziedziczny RGK jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u co najmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat. (Szczeklik 2011)

### Terapie stosowane w walce z osteolizą nowotworową

W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego stosuje się leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany) oraz skierowane przeciwko RANKL przeciwciała monoklonalne (denosumab).

Bisfosfoniany, hamując dojrzewanie preosteoklastów i aktywność dojrzałych osteoklastów oraz indukując ich apoptozę, przyczyniają się do redukcji zmian osteolitycznych występujących w wielu nowotworach. Związki te obniżają syntezę RANKL i wzmagają wytwarzanie OPG. Ponadto bisfosfoniany nie tylko stymulują apoptozę komórek nowotworowych i zmniejszają ich proliferację, ale również wyraźnie ograniczają zdolności przerzutowe guza. (Ford 2011, Mackiewicz-Wysocka 2012, Krzakowski 2011, Szczeklik 2011)

Zastosowanie ludzkich przeciwciał monoklonalnych wysoce swoistych wobec RANKL (denosumab) blokuje wiązanie RANKL do RANK i tym samym utrudnia osteoklastogenezę. Skuteczność antyosteolityczna tych immunoglobulin jest potwierdzana w badaniach klinicznych u pacjentów chorujących na raka prostaty i piersi lub szpiczaka mnogiego. (Ford 2011, Mackiewicz-Wysocka 2012, Krzakowski 2011)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Zomikos
<b>Kod EAN</b>	5909990948994
<b>Kod ATC</b>	M05BA08
<b>Postać</b>	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4mg/5ml
<b>Substancja czynna</b>	Kwas zoledronowy
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 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;</li><li>– in vitro: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne. (ChPL Zomikos)</li></ul>



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych przedstawiono w tabeli 7, natomiast interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów – w tabeli 8. Dodatkowo, w tabeli 9 przedstawiono technologie obecnie refundowane.

Tabela 7. Przegląd interwencji we wnioskowanym wskazaniu rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PUO 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Kwas zoledronowy</b> stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest jego podawanie chorym skutecznie leczonym systemowo) opóźnia wystąpienie tzw. niepożądanych zdarzeń kostnych – różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow. Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia zoledronianem występują u 33% chorych, wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego ani jakość życia chorych. Leku nie można stosować u osób z niewydolnością nerek.</li> <li>Stosowanie <b>klodronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione, ponieważ lek jest nieskuteczny w redukcji niepożądanych zdarzeń kostnych.</b></li> <li><b>Denosumab</b>, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu do kwasu zoledronowego wydłuża czas do wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych (mediana 21 v. 17 mies.). U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13 % vs. 6%). Lek stosuje się w dawce 120 mg co 4 tyg., podskórnie.</li> </ul>
Europa	EAU 2012 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bisfosfoniany</b> mogą być proponowane chorym ze zmianami nowotworowymi w kościach (badany pod tym względem był głównie <b>kwas zoledronowy</b>) celem prewencji powikłań kostnych. Jednakże korzyści muszą być wagięte względem toksyczności tych leków, w szczególności względem martwicy szczęki/żuchwy (kat. A)</li> <li><b>Denosumab</b> może być oferowany odkąd wykazano jego działanie opóźniające/zapobiegające SRE (złamania patologiczne, naświetlanie lub operacje kości, kompresja rdzenia kręgowego), wydłużając również czas do pierwszego oraz kolejnych zdarzeń. Przed rozpoczęciem terapii należy skonsultować z pacjentem stosunek potencjalnych korzyści do efektów ubocznych (toksyczność), w szczególności martwicy szczęki/żuchwy (kat. A)</li> <li>W postępowaniu z bolesnymi zmianami przerzutowymi w kościach rekomendowane jest wczesne włączenie schematów leczenia paliatywnego: <b>stosowanie radioizotopów, radioterapii z pól zewnętrznych, adekwatne stosowanie leków przeciwbólowych</b> (kat. B)</li> <li>Operacje rdzenia kręgowego lub odbarczająca radioterapia to zabiegi wykonywane w stanach nagłych, które muszą być brane pod uwagę u chorych z objawami neurologicznymi (kat. A)</li> </ul>
Europa	ESMO 2012 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wśród pacjentów z przerzutami do kości wynikającymi z opornego na kastrację RGK, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia SRE, <b>denosumab oraz kwas zoledronowy</b> mogą być rekomendowane. Duże badanie kliniczne potwierdziło, że denosumab opóźnia występowanie SRE bardziej niż kwas zoledronowy. Żadna z substancji nie wykazała zdolności do wydłużenia czasu przeżycia (Poziom rekomendacji I, siła rekomendacji: B).</li> <li>Wśród pacjentów z przerzutami do kości wynikającymi z opornego na kastrację RGK, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka klinicznie istotnych SRE, zarówno <b>dla klodronianu jak i pamidronianu nie wykazano korzyści paliatywnej</b> (Poziom rekomendacji I, siła rekomendacji: E).</li> <li>Pacjenci przyjmujący środki hamujące aktywność osteoklastów powinni być monitorowani pod względem poziomu wapnia oraz zdrowia jamy ustnej; pacjenci przyjmujący kwas zoledronowy wymagają monitorowania funkcji nerek (Poziom rekomendacji II, siła rekomendacji: A).</li> </ul>
USA	AUA 2013 <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z opornym na kastrację RGK należy podawać leczenie zapobiegające (np. suplementacja wapniem, wit. D złamaniom oraz SRE (rekomendacja; poziom dowodów: C).</li> <li>U pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami do kości można wybrać <b>denosumab</b> lub <b>kwas zoledronowy</b> w ramach leczenia zapobiegającego SRE (opcja; poziom dowodów: C)</li> </ul>
USA	NCCN 2013 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia SRE u mężczyzn z opornym na kastrację RGK z przerzutami do kości rekomenduje się stosowanie <b>kwasu zoledronowego lub denosumabu</b> (kat. 1 rekomendacji)</li> <li>Rozległe przerzuty do kości mogą być łagodzone poprzez <b>terapię strontem 89 lub samarem 153 z lub bez zastosowania radioterapii ze źródeł zewnętrznych.</b></li> </ul>
Kanada	CCO 2012	<p>Zalecenia dotyczące terapii zaawansowanego RGK z przerzutami do kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaje możliwych do wdrożenia terapii (sekwencja wdrażanych terapii jest ustalana indywidualnie): <ul style="list-style-type: none"> <li><b>radioterapia paliatywna;</b></li> <li>terapia <b>radioizotopami</b> (do rozważenia w przypadku występowania licznych przerzutów do kości);</li> <li>terapia systemowa (chemioterapia cytotoksyczna pierwszej linii powinna zawierać schemat oparty o docetaksel);</li> <li>terapia ukierunkowana na powikłania kostne może zawierać bisfosfonian – <b>kwas zoledronowy</b> lub <b>denosumab</b>;</li> <li>odpowiednie <b>leczenie objawowe</b> (uwzględniając objawy urologiczne).</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup>Stopnie rekomendacji: A – oparta o dobrej jakości dowody naukowe uwzględniające rekomendowaną interwencję, zawierających co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne; B – oparta o dobrej jakości dowody naukowe uwzględniające rekomendowaną interwencję nie zawierające randomizowanych badań klinicznych;

<sup>2</sup>Poziomy rekomendacji: I – dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub meta-analzy dobrze zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności próby. II – małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania kliniczne z podejrzeniem występowania błędów systematycznych (niższa jakość dowodów naukowych) lub meta-analzy takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością próby. Stopnie rekomendacji: A – silne lub umiarkowane dowody skuteczności wraz z wyraźną korzyścią kliniczną, silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie rekomendowane; E – silne dowody przeciwko efektywności lub dowody zdarzeń niepożądanych, nigdy nie rekomendowane;

<sup>3</sup> Rodzaje opinii: „rekomendacja” – bezpośrednie twierdzenie, które powinno (przewaga korzyści nad ryzykiem/zagrożeniami) lub nie powinno (przewaga ryzyka/zagrożeń nad korzyściami) być wdrożone na podstawie dowodów naukowych poziomu C; „opcja” – decyzję o zasadności wprowadzenia terapii podejmuje lekarz wraz pacjentem; Poziom dowodów naukowych: C – niski;

<sup>4</sup> kategoria 1 rekomendacji – oparta na wysokiej jakości dowodach naukowych; wypracowano jednolite stanowisko NCCN na temat skuteczności interwencji;

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
█	Poza kwasem zoledronowym (procedura chemioterapii niestandardowej) stosowane są klodroniany i pamidroniany.	-	Klodronian, ale wątpliwa skuteczność.	- kwas zoledronowy - denosumab	- kwas zoledronowy - denosumab (Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w nowotworach złośliwych)
█	- inne bisfosfoniany (niski poziom uzasadnienia) - denosumab (zbliżony poziom uzasadnienia)	Oceniana obecnie technologia (lek odtwórczy) zastąpi wymieniony lek oryginalny (Zometa). W mniejszym stopniu zastąpienie dotyczyć może stosowania innych bisfosfonianów oraz denosumabu.	Nie dotyczy – inne bisfosfoniany i denosumab nie powinny być stosowane w przedmiotowym wskazaniu.	Kwas zoledronowy (...) jest obecnie najskuteczniejszą metodą postępowania pod warunkiem uwzględnienia zapisów wymienionych w punkcie 2. (przyt.: pkt. 2 formularza:(...) w sytuacji wykorzystania innych możliwości postępowania przyczynowego (chemioterapia – docetaksel, kabazytaksel i mitoksantron oraz hormonoterapia – octan abirateronu).	- kwas zoledronowy (Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego)
█	- bisfosfoniany (pamidronian i klodronian) – ale nie zapobiegają powikłaniom kostnym - denosumab - izotopy strontu 89 lub samaru 153 - radioterapia paliatywna z pól zewnętrznych - chemioterapia	- denosumab - kwas zoledronowy oryginalny (Zometa)	- bisfosfoniany (pamidronian i klodronian) - radioterapia paliatywna z pól zewnętrznych	- denosumab - kwas zoledronowy	- denosumab - kwas zoledronowy (NCCN, PTOK/PUO, EAU, PTU)
█	- bisfosfonian doustny – bonefos - denosumab za zgodą płatnika - Izotopy strontu, samaru - Napromieniowanie RTG miejscowe przerzutów do kości sprawiających ból - Cementoplastyka	W praktyce medycznej Zomikos jako preparat równoważny zastąpić może oryginalny preparat Zometa firmy Novartis, jak również zwiększy skuteczność stosowanych dotychczas bisfosfonianów doustnych, może również zmniejszyć liczbę chorych, u których stosuje się izotopy strontu i samaru.	- Bonefos lek doustny - Napromieniowanie RTG z pól zewnętrznych przerzutów kostnych sprawiających ból	- denosumab - kwas zoledronowy	- kwas zoledronowy - denosumab (EAU, PTU wg. EAU, NCCN)

**Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu – Nowotwory złośliwe – Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych (Wykaz leków refundowanych, stan na dzień złożenia wniosku)**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Kategoria odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy</b>								
<b>Acidum pamidronicum</b>	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990587810	60,62	75,96	75,93	ryczałt	3,23
	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990587841	128,5	151,91	151,85	ryczałt	3,26
	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990587872	267,98	303,77	303,7	ryczałt	3,27
	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 30 ml	5909990587902	407,78	455,55	455,55	ryczałt	3,2
	PAMIFOS-30, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	2 fiol.s.subs. (+2 rozp.szkló)	5909990661671	273,6	309,73	303,7	ryczałt	9,23
	PAMIFOS-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp. szkló)	5909990661688	273,6	309,73	303,7	ryczałt	9,23
	PAMIFOS-90, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp. szkló)	5909990661695	410,4	458,33	455,55	ryczałt	5,98
	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 2 ml (PE)	5909991012649	135	158,8	151,85	ryczałt	10,15
	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 4 ml (PE)	5909991012663	270	305,9	303,7	ryczałt	5,4
	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 6 ml (PE)	5909991012687	406,08	453,75	453,75	ryczałt	3,2
<b>146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy</b>								
<b>Dinatrii clodronas</b>	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (but.)	5909990029815	270	305,86	303,78	ryczałt	5,28
	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (blist.)	5909990029822	270	305,86	303,78	ryczałt	5,28
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990421879	270	305,86	303,78	ryczałt	5,28
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990953523	270	305,86	303,78	ryczałt	5,28
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	5909990953530	324	364,53	364,53	ryczałt	3,2



Do technologii lekowych najczęściej rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego w rozważanym wskazaniu należą kwas zoledronowy oraz denosumab. Autorzy wytycznych zwracają przy tym uwagę, że w badaniach klinicznych denosumab miał lepszą skuteczność w redukcji zdarzeń kostnych niż kwas zoledronowy, jakkolwiek ani jedna, ani druga substancja nie wpływa na przeżycie chorych. Klodronian oraz pamidronian należące, tak jak kwas zoledronowy, do grupy bisfosfonianów, są określane jako terapie bez udowodnionej skuteczności. Dodatkowo, jako opcje terapeutyczne w cięższych lub terminalnych przypadkach wymienia się terapię paliatywną z zastosowaniem przede wszystkim radioterapii i farmakologicznego leczenia przeciwbólowego.

Podobne opinie prezentują eksperci, do których analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o stanowisko. Część z nich dodatkowo wskazuje, że w warunkach polskich Zomikos, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby zastąpić Zometę – oryginalny produkt leczniczy obecnie stosowany u chorych na RGK w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z powodu braku dostępności w ramach innych świadczeń.

Możliwość stosowania danej terapii należy rozważać w kontekście obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. W chwili obecnej pamidronian i klodronian znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są za opłatą ryczałtową, we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych. Denosumab oraz kwas zoledronowy w jakimkolwiek produkcie leczniczym nie są refundowane ze środków publicznych w ramach świadczeń standardowych we wnioskowanym wskazaniu (Wykaz, Katalog Chemioterapii lub Program Lekowy inny niż chemioterapia niestandardowa).

Na potrzeby weryfikacji kosztów terapii obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i finansowanych ze środków publicznych, do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wystosowano pismo (AOTM-OT-4350-7(13)/GN/2013) z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów chemioterapii niestandardowej z użyciem preparatu Zometę w rozpoznaniu rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Z przedstawionych danych wynika, że na Zometę w latach 2011, 2012 oraz 2013 (nie podano daty odcięcia) wydano kolejno: 638, 630 oraz 237 zgód na refundację. Brak jest danych, u ilu pacjentów.

Posłużono się również danymi udostępnionymi przez Prezesa NFZ na potrzeby procesu weryfikacji preparatu Xgeva przeprowadzonego w czerwcu 2012 roku (Raport AOTM-OT-4350-7/2012). Dane dotyczące wartości refundacji zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 10. Leki finansowane w ramach świadczenia Chemioterapia Niestandardowa – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego**

	Wartość zgód [PLN]	Liczba zgód	Liczba nr Pesel
<b>2010</b>	<b>2 397 435</b>	<b>651</b>	<b>280</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	2 385 773	648	278
ACIDUM ZOLENDRONICUM – MG	2 364 878	643	277
INNE (CHEMIOTERAPIA)	20 895	5	1
<b>Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego</b>	11 662	3	2
ACIDUM ZOLENDRONICUM – MG	11 662	3	2
<b>2011</b>	<b>6 465 306</b>	<b>790</b>	<b>362</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	6 465 306	790	362
ACIDUM ZOLENDRONICUM – MG	2 136 851	662	262
DENOSUMABUM – MG	73 538	20	18
INNE (CHEMIOTERAPIA)	4 254 917	108	82
<b>2012 do kwietnia</b>	<b>4 434 605</b>	<b>294</b>	<b>-</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	4 434 605	294	-
ACIDUM ZOLENDRONICUM – MG	225 726	174	-
DENOSUMABUM – MG	183 924	38	-
INNE (CHEMIOTERAPIA)	4 024 955	82	-

Jak widać powyżej na podstawie lat 2010 oraz 2011, kwasem zoledronowym w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa rocznie leczono ok. 270 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego gruczołu krokowego (niepowtarzalne numery PESEL) za kwotę odpowiednio ok. 2,4 mln zł i 2,1 mln zł.

Ze względu na objęcie ochroną patentową Zometry do ok. połowy 2012 roku, dane dla kwasu zoledronowego przedstawione powyżej dotyczą tego produktu leczniczego.

Denosumab z kolei zaczął być refundowany od 2011 roku, przy czym pacjentów nim leczonych było niewielu, bo 18, zgód wydano 20, a kwota refundacji nie przekroczyła 74 tys. zł. Dla 2012 roku (do kwietnia) brak danych o liczbie pacjentów, ale zgód było już 38, a kwota refundacji uległa zwiększeniu do ok. 184 tys. zł.

Denosumab zawarty jest w dwóch produktach leczniczych – Xgeva oraz Prolia. Xgeva wskazana jest w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości i zarejestrowana została w lipcu 2011 roku. (ChPL Xgeva) Natomiast Prolia zgodnie z ChPL może być stosowana w leczeniu utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań i zarejestrowana została w maju 2010 roku. (ChPL Prolia) Trudno zatem wskazać, którego produktu leczniczego zawierającego denosumab dane NFZ dotyczą. Korelacja daty rejestracji Xgevy z pierwszą refundacją denosumabu może sugerować stosowanie we wnioskowanym wskazaniu właśnie tego leku.

Dane zaprezentowane w tabeli poniżej dotyczą natomiast liczby pacjentów oraz kwoty refundacji kwasu pamidronowego oraz klodronianu w latach 2010 – 2012 (do marca) w ramach wykazu leków refundowanych. Nie można jednak na ich podstawie określić liczby pacjentów oraz kwoty refundacji w przerzutowym RGK, ponieważ poniższe dane dotyczą wszystkich nowotworów złośliwych z przerzutami do kości.

**Tabela 11. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji w latach 2010 – 2012 (do marca) w ramach wykazu refundowanych leków – pamidronian i klodronian we wskazaniu: nowotwory złośliwe – przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych (Raport AOTM-OT-4350-7/2012)**

	Liczba nr Pesel	Kwota refundacji
<b>2010</b>	<b>27 666</b>	<b>56 558 131</b>
Acidum pamidronicum	13 668	31 687 751
Dinatrii clodronas	13 998	24 870 380
<b>2011</b>	<b>30 187</b>	<b>59 926 459</b>
Acidum pamidronicum	16 178	34 715 864
Dinatrii clodronas	14 009	25 210 595
<b>2012 do marca</b>	<b>10 665</b>	<b>10 614 440</b>
Acidum pamidronicum	5 867	6 507 258
Dinatrii clodronas	4 798	4 107 182

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej wymieniono komparatory dla kwasu zoledronowego wskazane w dostarczonych analizach oraz uzasadnienie ich wyboru wg wnioskodawcy.

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator wg wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru
Pamidronian i.v.	„Standardy postępowania terapeutycznego opracowane w Polsce i na świecie w grupie leków wskazanych w prewencji powikłań kostnych wymieniają zgodnie dwa preparaty: kwas zoledronowy oraz denosumab, część z nich wskazywała również na inne niż kwas zoledronowy bisfosfoniany, jednakże w ich opisie podkreślono, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają potwierdzić ich skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK i przerzutami do kości. Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są wyłącznie doustny klodronian oraz dożylny pamidronian, a zatem (...) mogą w praktyce klinicznej zostać zastąpione przez ocenianą technologię.”	Wybór i argumentacja co do zasad prawidłowych wobec zaleceń zawartych w wytycznych klinicznych, sytuacji refundacyjnej w Polsce (oraz opinii
Klodronian p.o.		

Denosumab	„Denosumab nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, uzyskał również negatywną rekomendację Prezesa AOTM. Jednak obok kwasu zoledronowego jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności. Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM wybór komparatora powinien również uwzględniać terapię o potwierdzonej w danym wskazaniu skuteczności, a z uwagi na brak takich terapii w grupie aktualnie refundowanych terapii zasadnym wydaje się uwzględnienie denosumabu jako komparatora dla kwasu zoledronowego.”	ekspertów). dodatkowy komentarz analityków Agencji – patrz poniżej.
BSC	„Z uwagi na wysokie koszty leczenia denosumabem należy przyjąć, że w grupie pacjentów niekwalifikujących się do lub nietolerujących terapii refundowanymi bisfosfonianami, znajdują się chorzy, którzy nie będą otrzymywali żadnej aktywnej terapii w prewencji SRE. Z tego względu w ramach analiz HTA jako komparator dla kwasu zoledronowego wskazane zostało również najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC)”	

W opinii analityków Agencji, oceniając możliwość zastosowania Zomikosu w miejsce PAM i KLO, należy zwrócić uwagę na wskazanie, w którym te dwa ostatnie są refundowane: „Nowotwory złośliwe – Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych”. Jak podaje sam wnioskodawca, w przypadku RGK ok. 75% przerzutów do kości ma charakter osteoblastyczny, a tylko 25% osteolityczny/mieszany.

Dla analityków Agencji nie jest jasne, na ile określenie wskazania na listach refundacyjnych dla PAM i KLO jest wiążące dla klinicystów w ich codziennej praktyce – czy sugerują się wymogiem stwierdzenia przerzutu osteolitycznego w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu tych leków u pacjenta z RGK rozsiałym do kości. Z praktycznego punktu widzenia wydaje się to mało prawdopodobne (m.in. ze względu na trudności w weryfikacji rodzaju często mnogich przerzutów u pacjenta najczęściej już w stanie nierokującym wyzdrowienia, a zatem mniej intensywniej diagnozowanego). Bardziej możliwe jest natomiast, że mimo negatywnych zapisów rekomendacji klinicznych z braku dostępności innych leków PAM i KLO stosowane są w rozpatrywanym wskazaniu, tym bardziej, że dostępne są dla pacjenta z odpłatnością ryczałtową.

Biorąc powyższe pod uwagę można przypuszczać, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej Zomikosu w pierwszej kolejności technologia ta będzie zastępować w rozważanym wskazaniu PAM i KLO. Będzie to zatem istotna i największa zmiana w udziale poszczególnych terapii refundowanych w rozważanym wskazaniu.

Ponadto, w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej Zomikosu, najprawdopodobniej jego obecność na listach refundacyjnych spowodowałaby spadek zużycia kwasu zoledronowego refundowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozważanym wskazaniem. Zatem Zomikos stosowany byłby nie tylko u osób, które stosowałyby PAM i KLO, ale także u tych, które wnioskowałyby o terapię kwasem zoledronowym w ramach wspomnianego świadczenia, czyli tych, które do PAM i KLO już by się nie kwalifikowały. Kwestii tej nie poruszył wnioskodawca w swoich analizach, aczkolwiek rozpatrując wielkość populacji docelowej szacowanej w analizie wpływu na budżet wobec populacji stosującej kwas zoledronowy w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, nie jest to poważne ograniczenie analizy.

Co do DEN, wskazywany jest on jako opcja skuteczniejsza od ZOL, ale można się spodziewać, że jego udział w rynku jest niewielki ze względu na brak refundacji i w obszarze zależności ZOL/DEN nie zajdą najprawdopodobniej większe zmiany (dodatkowo liczba pacjentów stosujących DEN w ramach chemioterapii niestandardowej jest mała).

W odniesieniu do możliwości zastąpienia Zomikosem terapii BSC, wnioskodawca podał właściwe argumenty w odniesieniu do pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać refundowanych PAM i KLO. Nie wziął jednak pod uwagę możliwości stosowania jeszcze przez takie osoby kwasu zoledronowego w ramach chemioterapii niestandardowej, co jednak, jak wskazano powyżej, nie stanowi poważnego błędu. Ponadto, co do szczegółów terapii BSC wnioskodawca odnosi się lakonicznie – nie określa, jakie dokładnie miałyby być to terapie i nie wyszczególnia, zgodnie z wymogami Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań, które z nich są refundowane, w jaki sposób i na jakim poziomie. Mimo wezwań o uzupełnienie analiz, wnioskodawca nie przekazał stosownych danych.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej kwasu zoledronowego, innych bisfosfonianów oraz denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Wobec ograniczeń czasowych, analitycy Agencji nie ocenili prawidłowości oceny treści w/w opracowań w wykonaniu wnioskodawcy.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. głównych elektronicznych baz informacji medycznej (PubMed, Embase, Cochrane) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych. Przeszukania dokonano w grudniu 2012 roku (aktualizacja w marcu 2013 roku).

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne w dniu 09.05.2013 r. z zastosowaniem strategii wnioskodawcy po ewentualnych korektach. Nie zidentyfikowano badań, które nie zostały włączone do przeglądu wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości	brak przerzutów kostnych i/lub hormonowrażliwego RGK; populacja mieszana pod względem rodzaju nowotworu;	-
<b>Interwencja</b>	kwas zoledronowy (dawkowanie zgodne z ChPL)	-	-
<b>Komparatory</b>	kwas pamidronowy i.v. (zgodnie z ChPL); kwas kłodronowy p.o. (zgodnie z ChPL); denosumab (Xgeva) (zgodnie z ChPL); placebo (dodane do BSC); poszukiwano również badań porównujących KLO i PAM z placebo (BSC) w celu wnioskowania pośredniego	-	nie uwzględniano badań, w których komparatorem był brak leczenia (BSC bez PLC)
<b>Punkty końcowe</b>	powikłania kostne (SRE); jakość życia (domeny związane z bólem, ogólnym funkcjonowaniem pacjenta); przeżycie całkowite; progresja choroby nowotworowej; odpowiedź na leczenie; zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem; parametry hematologiczne/biochemiczne; działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia;	-	-
<b>Typ badań</b>	randomizowane badania kliniczne z lub bez zaślepienia, przeprowadzone w układzie grup równoległych lub naprzemiennych, pod warunkiem raportowania danych sprzed pierwszego przejścia krzyżowego	doniesienia konferencyjne; analizy retrospektywne danych z RCT;	nie uwzględniono badań obserwacyjnych
<b>Inne kryteria</b>	badania w języku angielskim, francuskim, niemieckim, polskim; publikacje w postaci pełnych tekstów; badanie przeprowadzone na ludziach	badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy;	-

##### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 RCT:

- w jednym – Saad 2002, Saad 2004 – porównywano ZOL/BSC vs PLC/BSC
- w jednym – Fizazi 2011 – porównywano ZOL vs DEN

- 
- w jednym – Small 2003 – porównywano PAM vs PLC
  - w dwóch – Kylmala 1997 oraz Elomaa 1992 – porównywano KLO vs PLC

Nie odnaleziono badań, w których ZOL porównywano bezpośrednio z PAM lub KLO we wnioskowanej populacji. Należy również podkreślić, że z powodu kryteriów włączenia pominięto badanie Kylmala 1993, w którym porównywano KLO (dodany do estramustyny) z brakiem interwencji (dodany do estramustyny).

Ponadto nie jest jasne, dlaczego do przeglądu wnioskodawca włączył badanie Henk 2012, skoro kryteria typu badań włączanych nie obejmowały badań obserwacyjnych (patrz Tab.13).

Głównym badaniem nad ZOL było badanie rejestracyjne dla Zomety – produktu leczniczego oryginalnego względem Zomikosu – Saad 2002, Saad 2004. Badanie to włączyło łącznie 643 pacjentów w liczebnościach mniej więcej równych między 3-ma równoległe prowadzonymi ramionami: ZOL 4 mg/BSC, ZOL 8/4 mg/BSC, PLC/BSC. Cechy demograficzne uczestników w poszczególnych ramionach były zbliżone – ponad 91% pacjentów było w wieku powyżej 60 roku życia, ponad 83% było rasy kaukaskiej, ponad 98% miało przerzuty do kości ze średnią liczbą tych przerzutów wynoszącą nieco powyżej 4 (SD nie przekraczało 2,5). Wcześniejsze zdarzenia kostne wystąpiły u od prawie 31% pacjentów w ramieniu ZOL 4 mg/BSC do 37,5% pacjentów w ramieniu PLC/BSC. Mediana od diagnozy wynosiła od prawie 52 miesięcy w ramieniu ZOL 4 g/BSC do nieco ponad 61 miesięcy w ramieniu ZOL 8/4 mg/BSC. Ze względu na nefrotoksyczność ZOL 8 mg, dawkę tą zredukowano do 4 mg, a wyniki dla tej grupy nie zostały poddane poniżej analizie.

Skrócona charakterystyka włączonych badań przedstawiona jest w tabeli poniżej. Bardziej szczegółowe informacje opisuje analiza wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Saad 2002, Saad 2004</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>RCT z podwójnym zaślepieniem Jadad: 5/5 Okres obserwacji: 15 mies., wybrane punkty końcowe oceniane też po 24 mies. Interwencje: • ZOL 4 mg co 3 tyg. /BSC • ZOL 8/4* mg co 3 tyg. /BSC • PLC/BSC Dodatkowo, w obu ramionach stosowano wapń 500 mg 1 x/dz. oraz wit. D 400-500 IU 1 x dz. Pacjenci mogli przyjmować terapie antyneoplastyczne oprócz cytotoksycznych, leki p/bólowe włączając analgetyki, radioterapię lub inne w zależności od decyzji lekarza.  *dawka 8 mg zredukowana następnie do 4 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. RGK z udokumentowanymi przerzutami do kości; 2. kolejne rosnące pomiary PSA podczas terapii hormonalnej; 3. Testosteron &lt;50 ng/dl; 4. ECOG ≤2 <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Rozpoczęcie terapii cytotoksycznej w momencie rozpoczęcia badania; 2. Ból kostny wymagający silnych opioidów; 3. Wcześniejsza cytotoksyczna chemioterapia (oprócz estramustyny); 4. Radioterapia &lt;3 mies. przed włączeniem do badania; 5. Wcześniejsze leczenie bisfosfonianami; 6. Ciężka choroba układu sercowo-naczyniowego; 7. Nadciśnienie tętnicze oporne; 8. Objawowa choroba wieńcowa; 9. Kreatynina &gt;3,0 mg/dl; 10. Wapń skorygowany o stężenie a bumin &lt;8,0 mg/dl lub &gt;11,6 mg/dl <u>Liczebność grup włączonych do po 15 mies. (ITT):</u> ZOL 4 mg /BSC – 214 ZOL 8 mg /BSC – 221 PLC/BSC – 208 <u>15 miesiąc badania ukończyło 81 pacj. z grupy ZOL 4 mg/BSC, 62 pacj. z grupy ZOL 4/8 mg/BSC oraz 65 pacj z grupy PLC/BSC.</u> <u>Liczebność grup po 24 m:</u> ZOL 4 mg /BSC – 75 ZOL 8 mg /BSC – 53 PLC/BSC – 58 Z analizy bezpieczeństwa wyłączono pacjentów, którzy nie dostali ani jednej dawki leku (ZOL 4 mg/BSC – 1 pacjent, ZOL8/4 mg/BSC – 2 pacjentów).</p>	<p><u>I-rzędowy PK</u> Odsetek pacjentów z SRE <u>Pozostałe PK</u> Czas do pierwszego SRE Częstość występowania SRE Odsetek pacjentów z poszczególnymi SRE Czas do progresji choroby Obiektywna odpowiedź kostna Poziom markerów biochemicznych Jakość życia Odpowiedź na leczenie Zdarzenia niepożądane</p> <p>Skany kości wykonywano po 6 i 15 miesiącach od włączenia do badania, ocena stanu kości dokonywana była co 3 miesiące. Radiografy oceniane były centralnie przez zaślepionych radiologów. W przypadku wystąpienia złamań wielokrotnych, jako zdarzenie kostne liczone było tylko jedno. Jako nowe kompresyjne złamanie kręgosłupa określano zmniejszenie wysokości kręgu/ów o więcej niż 25% względem danych wejściowych.</p>
<p><b>Fizazi 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>RCT z podwójnym zaślepieniem Jadad: 5/5 Okres obserwacji: ok. 11 miesięcy. Interwencje: • DEN s.c. 120 mg co 4 tyg. plus PLC i.v. • ZOL i.v. 4 mg co 4 tyg. plus PLC s.c. Dodatkowo, w obu ramionach zalecano stosowanie wapnia ≥ 500 mg 1 x dz. oraz wit. D ≥ 400 IU 1 x dz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Potwierdzony histologicznie RGK; 2. Potwierdzony radiologicznie ≥1 przerzut do kości; 3. ≥18 r.z.; 4. ECOG ≤2; 5. Prawidłowa funkcja narządów; 6. Wapń skorygowany 2,0-2,9 mmol/l; 7. Udokumentowane ≥1 niepowodzenie terapii hormonalnej (rosnące PSA ≥0,4 µg/l przy testosteronie &lt;1,72 nmol/l badane do 8 tyg. przed randomizacją) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Leczenie bisfosfonianami (kiedykolwiek) z powodu przerzutów; 2. Planowana radioterapia lub operacja kości; 3. Oczekiwana długość życia &lt;6 mies.; 4. Martwica lub zapalenie zuchwy (w wywiadzie); 5. Planowany zabieg stomatologiczny podczas badania; 6. Inny nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 3 lat; 7. Klirens kreatyniny &lt;0,5 ml/s; <u>Liczebność grup poddanych randomizacji:</u> DEN – 951 ZOL – 953. Z powodu niekompletności zabiegów formalnych i przeoczenia, do analizy skuteczności włączono: DEN – 950 ZOL – 951 Ze względu na wyłączenie z analizy pacjentów, którzy nie otrzymali ani jednej dawki leku, do analizy bezpieczeństwa włączono: DEN – 943 ZOL – 945</p>	<p><u>I-rzędowy PK</u> Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (jako pierwsza ocena non-inferiority, jako druga – superiority) <u>Pozostałe PK:</u> Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego powikłania kostnego Poszczególne SRE Przeżycie całkowite Progresja choroby Poziom PSA Markery obrotu kostnego Zdarzenia niepożądane, Zmiany w wartościach podstawowych markerów biochemicznych</p> <p>RTG kości wykonywane były co 12 tygodni, ocena ich wykonywana była przez dwóch centralnych, zaślepionych radiologów.</p>

<p><b>Small 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Oncology</p>	<p>RCT z podwójnym zaślepieniem Jadad: 3/5. Okres obserwacji: 27 mies.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAM i.v. 90 mg co 3 tyg.</li> <li>• PLC</li> </ul> <p>Kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. <math>\geq 18</math> r.ż.; 2. Rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości potwierdzonymi radiologicznie, wywołującymi ból kości; 3. Oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> mies.; 4. Progresa choroby pomimo obniżania poziomu androgenów (postępujący rozsiew przerzutów do kości lub innych tkanek)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. WBC <math>\leq 3 \times 10^9</math> kom/l; 2. Płytki krwi <math>\leq 50 \times 10^9</math> kom/l; 3. Kreatynina w osoczu <math>\geq 5,0</math> mg/dl; 4. Wapń skorygowany <math>\geq 11,0</math> mg/dl lub <math>\leq 8,4</math> mg/dl; 5. Magnez <math>\leq 0,9</math> mg/dl; 6. Bilirubina całkowita <math>\geq 2,5</math> mg/dl; 7. Nielezione przerzuty do mózgu; 8. Terapia bisfosfonianami (&gt;3 dawki) w okresie 90 dni przed randomizacją; 9. Znaczące klinicznie nieprawidłowości w EKG; 10. Wodobrzusze; 11. Ryzyko kompresji rdzenia kręgowego lub orteza kręgosłupa; 12. SRE (zł. patologiczne, radioterapia, operacja chirurgiczna) <math>\leq 1</math> mies. przed randomizacją; 13. Zmiany w chemoterapii lub terapii hormonalnej <math>\leq 6</math> tyg. przed randomizacją; 14. stosowanie leków wpływających na metabolizm kostny</p> <p><u>Liczebność grup poddanych randomizacji:</u> PAM – 182 PLC – 196 Liczebność grup poddanych analizie bezpieczeństwa (tylko pacjenci którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku): PAM – 180 PLC – 194 Z powodu nieprzestrzegania protokołu badania, do analizy skuteczności włączono (ITT): PAM – 169 PLC – 181</p>	<p><u>I-rzędowe PK</u> Ból <u>Pozostałe PK</u> Odsetek pacjentów z SRE Częstość występowania SRE Użycie analgetyków Ocena mobilności Poziom markerów biochemicznych Progresa choroby Zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Kylmala 1997</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finnish Academy of Sciences; Finnish Cancer Foundation; Finnish Medical Society Duodecim; Reino Lahtikari Foundation; Leiras Clinical Research</p>	<p>RCT z podwójnym zaślepieniem, Jadad: 3/5. Okres obserwacji: 12 mies.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KLO i.v. 300 mg/dz. (1-5 dzień), od 6. dnia p.o. 1600 mg/dz. (12 mies.)</li> <li>• PLC</li> </ul> <p>Kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustyna (obie grupy)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. RGK z postępującymi przerzutami do kości (wykazanych w RTG kości) 2. Niepowodzenie terapii hormonalnej pierwszego rzutu; 3. Oczekiwana długość życia <math>\geq 6</math> mies.; 4. Brak oznak klinicznie istotnej niewydolności wątroby lub nerek; 5. Brak wrzodów żołądka leczonych lekami zobojętniającymi; 6. Ostatni zabieg radioterapii nie później niż 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grup poddanych randomizacji:</u> KLO – 28 PLC – 29 Liczebność grup włączonych do analizy statystycznej: KLO – 28 PLC – 27</p>	<p><u>I-rzędowe PK</u> Ból kostny <u>Pozostałe PK</u> Stan sprawności Odpowiedź na leczenie Użycie analgetyków Scyntygraficzna ocena kości Poziom markerów biochemicznych Zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Elomaa 1992</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finnish Cancer Foundation; Leiras Pharmaceutical Company</p>	<p>RCT z pojedynczą ślepą próbą Jadad: 2/5. Okres obserwacji: 6 mies.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KLO p.o. 3200 mg/dz. przez 1 mies., 1600 mg przez kolejne 5 mies.</li> <li>• PLC</li> </ul> <p>Kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustyna (obie grupy)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. RGK z bolesnymi przerzutami do kości (konieczność codziennego przyjmowania analgetyków); 2. Niepowodzenie <math>\geq 1</math> terapii hormonalnej; 3. Oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> mies.; 4. radioterapia nie później niż 2 tyg. przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grup poddanych randomizacji:</u> KLO – 36 PLC – 39</p>	<p><u>I-rzędowe PK</u> Ból kostny <u>Pozostałe PK</u> Stan sprawności Użycie analgetyków Poziom markerów biochemicznych Odpowiedź na leczenie Przeżycie całkowite Zgony Zdarzenia niepożądane</p>

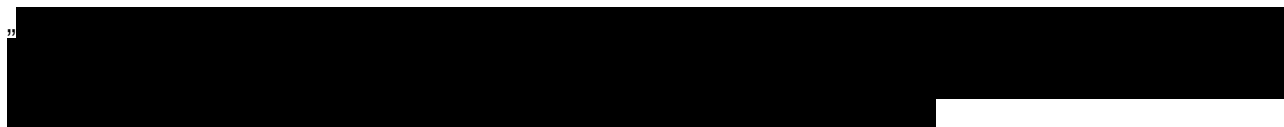
Tabela poniżej przedstawia definicje i metody pomiaru wybranych punktów końcowych – powikłań kostnych oraz bólu. Widoczne są różnice w składowych tych złożonych parametrów między badaniami, szczególnie w odniesieniu do powikłań kostnych. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Punkt końcowy
<b>Powikłania kostne (SRE)</b>	
<b>Fizazi 2011</b>	Złamania patologiczne (oprócz złamań w wyniku ciężkiego urazu), ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia kości, zabieg chirurgiczny kości
<b>Saad 2002 / 2004</b>	Złamania patologiczne (kręgowe i/lub pozakręgowe), radioterapia kości (włączając wykorzystanie radioizotopów, w celu uśmierzania bólu, leczenia lub zapobiegania złamaniom patologicznym, leczenia i zapobiegania uciskowi rdzenia kręgowego), zabieg chirurgiczny kości (obejmujący stabilizację złamań patologicznych i obszarów w których następował ucisk rdzenia kręgowego oraz procedury mające na celu zapobieganie złamaniom oraz kompresji kręgow), ucisk rdzenia kręgowego, zmiana terapii nowotworowej w celu lepszej kontroli bólu kości.
<b>Small 2003</b>	Hiperkalcemia, złamanie patologiczne (kręgowe i/lub pozakręgowe), radioterapia (w celu zmniejszenia bólu, leczenia lub zapobiegania złamaniom i uciskowi rdzenia kręgowego), zabieg chirurgiczny kości (leczenie lub zapobieganie złamaniom), ucisk rdzenia kręgowego, konieczności zastosowania sprzętu stabilizującego kręgosłup
<b>Ból</b>	
<b>Saad 2002 / 2004</b>	Ocena w skali BPI oraz ocena rodzaju stosowanych analgetyków. (0 – brak analgetyków, 1 – analgetyki nienarkotyczne, 2 – leki anksjolityczne i przeciwdepresyjne, 3 – słabe analgetyki narkotyczne, 4 – silne analgetyki narkotyczne).
<b>Small 2003</b>	Ocena w 10-stopniowej skali bólu BPI oraz ocena zużycia leków przeciwbólowych za pomocą przelicznika doustnych ekwiwalentów morfiny (OME).
<b>Elomaa 1992</b>	Ból kości oraz zużycie leków przeciwbólowych były oceniane niezależnie przez lekarzy i pacjentów. W badaniu nie podano szczegółowego sposobu pomiaru bólu.
<b>Kylmala 1997</b>	Pomiary nasilenia bólu dokonywali niezależnie lekarze i pacjenci. Lekarze przy użyciu 5-stopniowej skali słownej (0 – brak bólu; 4 – największy wyobraźalny poziom bólu), pacjenci przy wykorzystaniu skali analogowo-wzrokowej (VAS). Konieczność stosowania leków przeciwbólowych oceniano w skali 4-stopniowej (0 – brak leków przeciwbólowych, 1 – nienarkotyczne leki przeciwbólone stosowane rzadziej niż 3 razy na dzień, 2 – nienarkotyczne leki przeciwbólone stosowane częściej niż 3 razy na dzień, 3 – narkotyczne leki przeciwbólone).

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia włączonych badań:

”  


2. Badania włączone do analizy z porównaniem KLO vs BSC charakteryzowały się niską (Elomaa 1992, 1/5 pkt) lub umiarkowaną (Kylmala 1997, 2/5 pkt) wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Jadad. W żadnej z prac nie podano informacji odnośnie do zastosowanych metod randomizacji i zaślepienia, jak również na temat ukrycia kodu alokacji (możliwy *selection bias*). W pracy Elomaa 1992 nie jest jasne, czy w ogóle zastosowano zaślepienie (możliwy *detection bias*). Do wyników wspomnianych badań należy podchodzić z ostrożnością.

3. Badanie z porównaniem PAM vs BSC charakteryzowało się średnią (3/5 pkt) wiarygodnością metodologiczną ocenioną w skali Jadad. Tutaj również nie podano informacji odnośnie do zastosowanych metod randomizacji i zaślepienia, ani na temat ukrycia kodu alokacji.

4. Niewielka liczebność prób w badaniach dotyczących KLO. Łącznie wzięło w nich udział zaledwie 132 pacjentów. Dodatkowo utrata pacjentów z badania w pracach dotyczących tego leku również była wysoka. Obydwa te czynniki najpewniej nie pozostawały bez wpływu na możliwości wykazania różnic znamienych statystycznie.

5. Różnice w punktach końcowych. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach dotyczących ZOL (zarówno porównanie z DNB, jak i z BSC) były powikłania kostne. Prace dotyczące KLO oraz PAM



zaprojektowano do oceny wpływu interwencji na odczuwanie bólu. W badaniach dotyczących KLO w ogóle nie raportowano wyników na temat SRE, zaś w publikacji na temat PAM zastosowano odmienną niż w badaniach dla ZOL definicję tego zdarzenia.”

W odniesieniu do pierwszego punktu, w opinii analityków Agencji przedstawione wnioskowanie na podstawie przywołanej różnicy w medianach jest nieuzasadnione. Należy w tej kwestii zwrócić uwagę na kilka istotnych problemów. Po pierwsze, wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów (tu w rozumieniu algorytmów) pozwalających oszacować ryzyko wystąpienia SRE w zależności od czasu od diagnozy RGK czy wystąpienie przerzutów do kości. Po drugie, na co zwracają uwagę sami autorzy publikacji, o ile mediana czasu rzeczywiście „nieco” (org. slightly, przyp. ok. 1,25 mies.) się różni, to odstęp międzykwartylowe są podobne. Po trzecie, wnioskodawca pomija podobne ograniczenie w stosunku do badania Saad 2002, Saad 2004, w którym średnia czasu od diagnozy RGK i od wystąpienia przerzutów do kości, jak również odsetek pacjentów z powikłaniami kostnymi w wywiadzie, były wyższe w grupie PLC w porównaniu do grupy ZOL.

W odniesieniu do badań nad KLO, oprócz argumentów przywołanych przez wnioskodawcę, wg analityków Agencji wątpliwości dodatkowo budzą charakterystyki stosowanych interwencji nie do końca odpowiadające kryteriom włączenia do przeglądu (które są tożsame z opcjami terapeutycznymi refundowanymi ze środków publicznych w Polsce): w badaniu Kylmala 1997 stosowano przez pierwszy 5 dni KLO w podaniu dożylnym (jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto doustną drogę podania), natomiast w badaniu Elomaa 1992 przez pierwszy miesiąc stosowano podwójną dawkę leku – 3200 mg/dz. (p.o.).

Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji za najmniej narażone na ryzyko wystąpienia błędów systematycznych należy uznać badania dla ZOL (Saad 2002, Saad 2004) i DEN (Fizazi 2011).

Wnioskodawca wskazuje również na brak badań bezpośrednio porównujących ZOL z komparatorami należącymi do bisfosfonianów. Zauważyć przy tym należy, że również ocena pośrednia ww. interwencji jest problematyczna ze względu na różnice metodologiczne, w szczególności w zakresie definicji punktów końcowych. Ponadto, w badaniach dla ZOL pierwszorzędowym punktem końcowym były powikłania kostne, w badaniach dla PAM i KLO w tym zakresie oceniano odczuwanie bólu. Dodatkowo, w badaniach dla KLO w ogóle nie raportowano SRE. Należy też zauważyć, że nie zawsze podawano precyzyjne definicje pojedynczych punktów końcowych wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, jakim są powikłania kostne. Przykładowo, nie jest jasne, jak definiowano w badaniach zmianę terapii przeciwnowotworowej. Są to czynniki w znacznym stopniu zaburzające możliwość porównania pośredniego.

Dodatkowo, w opinii analityków należy zwrócić uwagę na kwestie odnoszące się do jakości badań nad PAM i KLO i uzyskanych w nich wyników skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości. W odniesieniu do badania Small 2003 uwagę zwraca fakt, że pierwszorzędowym punktem końcowym był ból, a SRE (odsetki pacjentów z SRE, częstość SRE) należało do drugorzędowych punktów końcowych. Badanie to nie było zatem nakierowane na wykrycie różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do powikłań kostnych. Z kolei w badaniach nad KLO uderzające jest przede wszystkim włączenie bardzo małej populacji chorych i ocenianie jako pierwszorzędowy punkt końcowy również bólu. Co więcej, w badaniach tych w ogóle nie oceniano wpływu terapii na SRE. Nie bez znaczenia może być także fakt, że prowadzone były dość dawno temu (lata 1990-te), czyli w czasach, kiedy metodologia badań klinicznych różniła się od tej wymaganej w czasach obecnych.

Nie jest zatem możliwe jednoznaczne stwierdzenie, że PAM i KLO są nieskuteczne w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości – niewykazanie ich skuteczności w tym zakresie na podstawie badań Small 2003, Kylmala 1997 oraz Elomaa 1992 nie jest równoznaczne z ich nieskutecznością. Aby podeprzeć takie wnioskowanie, należałoby przeprowadzić odpowiednio zaprojektowane badanie kliniczne. Faktem jest natomiast, że często wg wytycznych klinicznych i w opinii ekspertów obie te interwencje uznawane są za nieskuteczne.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawca zazwyczaj posługiwał się wartościami względnymi w postaci RR oraz bezwzględny w postaci RD (oraz NNT lub NNH). Nie stwierdzono istotniejszych błędów w przeliczeniach.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto metaanalizę badań nad KLO, które w opinii analityków Agencji są obciążone dużymi ograniczeniami. Szczegóły opisane są w roz. 3.3.2.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Porównanie ZOL/BSC vs PLC/BSC

Wyniki dotyczące porównania ZOL 4 mg/BSC (ZOL/BSC) z PLC/BSC po 15 i 24 miesiącach badania zestawiono w poniższej tabeli. Pominięto wyniki uzyskane w trzecim ramieniu badania, w którym pacjenci początkowo przyjmowali ZOL 8 mg, a następnie z powodu dużej nefrotoksyczności dawka ta została zmniejszona do 4 mg.

Zgodnie z publikacją Saad 2002, w badaniu w czasie jego pierwszych 15 miesięcy średni czas przyjmowania leczenia (SD) nie różnił się między grupami – w grupie ZOL/BSC wynosił 9,4 miesiąca (5,8), a w grupie PLC/BSC – 9,0 miesiąca (5,4). Publikacja Saad 2004 nie podaje natomiast, jak długo pacjenci otrzymywali leki do 24 miesiąca trwania badania.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: ZOL/BSC vs PLC/BSC w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych – czas do danego zdarzenia**

Punkt końcowy	ZOL/BSC		PLC/BSC		Efekt (95% CI)
	N	Mediana (dni)	N	Mediana (dni)	
<b>Wyniki po 15 miesiącach</b>					
Czas do 1. SRE (15 m)	214	≥ 450*	208	321	p=0,011**
Przeżycie całkowite (OS)	214	546	208	464	p=0,91***
Czas do progresji (TTP)	214	84	208	84	NS
<b>Wyniki po 24 miesiącach</b>					
Czas do 1. SRE (24 m)	214	488	208	321	HR = 0,68 (0,51; 0,91)

\* mediana czasu do pierwszego SRE po 15 mies. nie została osiągnięta, \*\* na podstawie regresji Coxa dla 450 dnia, \*\*\* publikacja Saad 2002 nie podaje, czy chodziło o efekt względny czy bezwzględny

Do 15 miesiąca badania mediana czasu do pierwszego SRE w grupie ZOL/BSC nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC/BSC uzyskano wynik ok. 10,7 miesiąca<sup>2</sup> i różnica ta była istotna statystycznie (p=0,011). Analiza wykonana po 24 miesiącach wykazała już medianę w grupie ZOL/BSC o wartości ok. 16,3 miesiąca (488 dni) i również była ona istotnie statystycznie dłuższa od mediany w grupie PLC/BSC (HR=0,68 (95% CI: 0,51; 0,91)).

Po 15 miesiącach analizowano również czas do zgonu oraz czas do progresji. W grupie ZOL/BSC mediana OS była dłuższa niż w grupie PLC/BSC, ale nie wykazano istotności statystycznej. Mediana czasu do progresji okazała się natomiast taka sama w obu grupach. Brak danych dla analogicznych wartości po 24 miesiącach.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: ZOL/BSC vs PLC/BSC w odniesieniu do dyskretnych punktów końcowych**

Punkt końcowy		ZOL/BSC vs PLC/BSC n/N (%)	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
SRE ogółem (15 m), w tym:		71/214 (33) vs 92/208 (44)	██████████	██████████
Złamania patologiczne	Ogółem, w tym:	28/214 (13) vs 46/208 (22)	██████████	██████████
	Złamania pozakręgowe	22/214 (10) vs 33/208 (16)	██████████	██████████
	Złamania kręgowe	8/214 (4) vs 17/208 (8)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego		9/214 (4) vs 14/208 (7)	██████████	██████████
Radioterapia kości		49/214 (23) vs 61/208 (29)	██████████	██████████
Zabieg chirurgiczny kości		5/214 (2) vs 7/208 (3)	██████████	██████████

<sup>2</sup> przy założeniu, że miesiąc ma 30 dni (przyp. analityków Agencji)

Zmiana terapii przeciwnowotworowej	10/214 (5) vs 14/208 (7)	██████████	██████████
SRE ogółem (24 m)	81/214 (38) vs 101/208 (49)	██████████	██████████
% pacj. z objawowymi SRE (24 m)	64/214 (30) vs 85/208 (41)	██████████	██████████
Zgony (15 m)	25/214 (12) vs 32/208 (15)	██████████	██████████
Zgony (24 m)	33/214 (15) vs 40/208 (19)	██████████	██████████

Po 15 oraz 24 miesiącach badania w grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczających SRE (RR wyniosło odpowiednio ██████████ ██████████)).

Po 15 miesiącach badania, wśród składowych SRE odnotowano, że w grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów ze złamaniami patologicznymi ogółem (██████████ ██████████)), przy czym nie wykazano różnic istotnych statystycznie w składowych tych złamań: pozakręgowych i kręgowych. Dla pozostałych składowych SRE – ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia kości, zabieg chirurgiczny kości, zmiana terapii przeciwnowotworowej – nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. Nie podano analogicznych informacji po 24 miesiącach.

Po 24 miesiącach badania w grupie ZOL/BSC w porównaniu z grupą PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów z objawowymi SRE (██████████ ██████████). Parametru tego nie analizowano wcześniej, po 15 miesiącach.

Zarówno po 15, jak i po 24 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do odsetka zgonów w obu grupach.

W odniesieniu do pomiarów na podstawie skal, zaobserwowano wzrost nasilenia bólu w skali BPI (główny punkt końcowy w ocenie jakości życia) u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, przy czym w grupie ZOL/BSC wzrost ten był mniejszy niż w grupie PLC/BSC. Różnice nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej po 15 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: 0,29; 0,87), PLC/BSC: 0,88 (95% CI: 0,61; 1,15) i  $p=0,134$  oraz po 18 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: bd), PLC/BSC: 0,95 (95% CI: bd) i  $p=0,075$ . Na korzyść ZOL/BSC zaobserwowano je natomiast po 21 miesiącach: ZOL/BSC: 0,56 (95% CI: bd), PLC/BSC: 1,07 (95% CI: bd) i  $p=0,014$  oraz po 24 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: bd), PLC/BSC: 1,05 (95% CI: bd) i  $p=0,024$ .

Skala analgetyczna wykazała również większy wzrost od wejścia do badania dla pacjentów w grupie PLC/BSC w porównaniu z grupą ZOL/BSC, ale zarówno po 15 jak i 24 miesiącach nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

W odniesieniu do sprawności w skali ECOG, doszło do wzrostu po 15 miesiącach względem wartości wejściowych, jednak bez różnic istotnych statystycznie między grupami.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZOL/BSC a PLC/BSC w odniesieniu do ogólnego funkcjonowania ocenianego za pomocą kwestionariuszy FACT-G i EURO-QoL. Przy wykorzystaniu każdego z kwestionariuszy w obydwu grupach raportowano spadek ogólnej sprawności porównując stan wyjściowy do stanu z obserwacji po 15 miesiącach, jednak brak jest wartości umożliwiających przeprowadzenie analizy.

### Porównanie ZOL vs DEN

Wyniki dotyczące porównania ZOL vs DEN przedstawiono w tabelach poniżej. Publikacja Fizazi 2011 nie podaje wprost, do jakiego czasu pacjenci uczestniczyli w badaniu, a zatem jakiego czasu dotyczą m.in. ocenione dyskretne punkty końcowe. Podana jest informacja, że w dniu odcięcia danych mediana trwania badania wynosiła 12,2 miesiąca (zakres 5,9 – 18,5) w grupie DEN oraz 11,2 miesiąca (zakres 5,6 – 17,4) w grupie ZOL.

Zgodnie z publikacją Fizazi 2011, w grupie ZOL u 99% pacjentów mediana czasu przyjmowania leku wynosiła 10,2 miesiąca (zakres 4,9 – 16,6, maksymalnie 37,4), a w grupie DEN 11,9 miesiąca (zakres 5,6 – 18,2, maksymalnie 40,5).

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: ZOL vs DEN w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych – czas do danego zdarzenia**

Punkt końcowy	DEN		ZOL		DEN vs ZOL HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	
Czas do 1. SRE (mies.)	950	20,7 (18,8; 24,9)	951	17,1 (15,0; 19,4)	<b>0,82 (0,71; 0,95)</b> p=0,0002 dla non-inferiority p=0,008 dla superiority
Przeżycie całkowite (mies.)	950	19,4 (18,1; 21,7)	951	19,8 (18,1; 20,9)	1,03 (0,91; 1,17) p=0,65
Czas do progresji (mies.)	950	8,4 (8,1; 9,3)	951	8,4 (8,2; 9,30)	1,06 (0,95; 1,18) p=0,30

Wykazano, że mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE w grupie DEN jest istotnie statystycznie większa niż w grupie ZOL (HR=0,82 (95% CI: 0,71; 0,95)). Istotność statystyczną w tym zakresie uzyskano zarówno w analizie non-inferiority (p=0,0002), jak i superiority (p=0,008). Publikacja Fizazi 2011 podaje także wyniki dla parametru 'czas do pierwszego i kolejnych SRE' i wskazuje, że DEN istotnie statystycznie wydłużał go w porównaniu do ZOL, jednak brak jest bardziej szczegółowych danych oprócz liczby zdarzeń w grupie DEN (494) i ZOL (584), podano także wynik 'Rate Ratio' wynoszący 0,82 (95% CI:0,71; 0,94) i p=0,008.

Analizowano również czas do zgonu oraz progresji. W grupie ZOL mediana OS była nieznacznie dłuższa niż w grupie DEN i nie wykazano istotności statystycznej. Mediana czasu do progresji okazała się natomiast taka sama w obu grupach.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: ZOL vs DEN w odniesieniu do dyskretnych punktów końcowych**

Punkt końcowy	ZOL vs DEN Liczebność n/N (%)	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
SRE ogółem, w tym:	386/951 (41) vs 341/950 (36)	██████████	██████████
Radioterapia kości	203/951 (21) vs 177/950 (19)	██████████	██████████
Złamania patologiczne	143/951 (15) vs 137/950 (14)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	36/951 (4) vs 26/950 (3)	██████████	██████████
Zabieg chirurgiczny kości	4/951 (<1) vs 1/950 (<1)	██████████	██████████
Zgony	269/951 (28) vs 294/950 (31)	██████████	██████████

W grupie ZOL odsetek pacjentów doświadczających SRE był wyższy niż w grupie DEN i wynik był istotny statystycznie (██████████). Analiza w rozbiciu na składowe SRE nie wykazała znamienności statystycznej między grupami w żadnej z nich, tj. odsetku pacjentów ze zdarzeniami wymagającymi radioterapii kości, złamaniami patologicznymi, uciskiem rdzenia kręgowego czy zabiegiem chirurgicznym kości.

Odsetek zgonów w grupie ZOL okazał się być nieco niższy niż w grupie DEN i różnica nie była znamienna statystycznie.

W dokumencie European Assessment Report for Xgeva (EMA 2011) odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące zmian jakości życia oraz oceny bólu podczas stosowania denosumabu (Xgeva).

W badaniu Fizazi 2011, do oceny jakości życia użyto kwestionariusza FACT-P składającego się z kwestionariusza FACT-G, szeroko używanego swoistego instrumentu pomiaru jakości życia, oraz dodatkowych pytań swoistych dla raka prostaty. Średnia zmiana od wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G, wyniku całkowitego FACT-P, domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI w tygodniu 73 wskazała na obniżenie jakości życia w obydwu grupach. Porównanie pomiędzy grupami wskazało na większe średnie obniżenie wyniku całkowitego FACT-G w grupie ZOL w porównaniu do grupy DEN. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia (spadek FACT-TOI ≥ 5 punktów) był porównywalny pomiędzy grupami. Wartości początkowe średniego wyniku EQ-5D i VAS były podobne w obydwu grupach. Średnia zmiana wykazywała wolniejszy spadek w grupie DEN

podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie VAS.

Czas do zwiększenia nasilenia bólu (mediana dla ZOL: 142 dni, DEN: 145 dni; HR = 0,97; p = 0,64), czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu (mediana dla ZOL: 80 dni, dla DEN: 86 dni.; HR = 0,93; p = 0,17), i czas do zmniejszenia nasilenia bólu (mediana dla ZOL: 92 dni, dla DEN: 113 dni; HR = 0,93; p = 0,34) były porównywalne w obu grupach. Zwiększenie oraz zmniejszenie nasilenia bólu były definiowane jako odpowiednio wzrost i spadek o dwa punkty w skali BPI względem wartości wyjściowych w części dotyczącej oceny „największego bólu”. Czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu definiowany był jako czas do uzyskania oceny > 4 punkty w skali BPI w części dotyczącej oceny „największego bólu”.

### Porównanie PAM vs PLC

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących efekty terapii ZOL vs PAM, w analizie wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie pamidronianu z kwasem zoledronowym na zasadzie zestawienia ze wspólną dla obu technologii grupą referencyjną (PLC). Jednakże zestawienie takie w opinii analityków AOTM nie jest zasadne z powodu różnic w jakości badań, definicji punktów końcowych i okresów obserwacji. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dla porównania PAM vs PLC. W badaniu nad pamidronianem, w przeciwieństwie do kwasu zoledronowego, jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano wpływ leczenia na (największe) nasilenie bólu, nie zaś na prewencję powikłań kostnych.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: PAM vs PLC

Punkt końcowy	Obs.	PAM		PLC		PAM vs PLC
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	WMD (95% CI)
BPI – największe natężenie bólu	2m	147	-0,86 (2,55)	154	-0,69 (2,61)	██████████
	7m	110	-0,60 (3,25)	108	-0,65 (3,12)	██████████
BPI – średnie natężenie bólu	2m	147	-0,61 (2,06)	154	-0,44 (1,99)	██████████
	7m	110	-0,40 (2,62)	108	-0,27 (2,49)	██████████
BPI – najmniejsze natężenie bólu	2m	147	-0,15 (1,94)	154	-0,11 (1,86)	██████████
	7m	110	-0,15 (2,41)	108	0,26 (2,29)	██████████

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zmianie wyników w skali BPI (w zakresie największego, średniego i najmniejszego natężenia bólu) pomiędzy pamidronianem a placebo w okresie 2 oraz 7 miesięcy. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla odsetka pacjentów z SRE (tu pokazane wyniki tylko po 7 miesiącach). Jak zaznaczają autorzy publikacji pamidronian nie wykazał korzyści w porównaniu z placebo w zakresie uśmierzania bólu kości oraz redukcji częstości SRE.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: PAM vs PLC

Punkt końcowy	Obs.	PAM n/N (%)	PLC n/N (%)	Efekt (95% CI)
Ryzyko zgonu	7m	22/180 (12)	26/194 (13)	██████████
SRE ogółem, w tym:	7m	42/169 (25)	46/181 (25)	██████████
Złamania pozakręgowo	7m	14/169 (8)	12/181 (7)	██████████
Złamania kręgowo	7m	11/169 (7)	10/181 (6)	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	7m	5/169 (3)	3/181 (2)	██████████
Radioterapia kości w celu zmniejszenia bólu	7m	25/169 (15)	29/181 (16)	██████████
Radioterapia kości w celu zapobiegania złamaniom	7m	8/169 (5)	7/181 (4)	██████████
Zabieg chirurgiczny kości	7m	5/169 (3)	6/181 (3)	██████████

## Porównanie KLO vs PLC

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących efekty terapii ZOL vs KLO, w analizie wnioskodawcy wykonano porównanie kwasu zoledronowego z klodronianem, na zasadzie zestawienia ze wspólną dla obu technologii grupą referencyjną (PLC). Jednakże zestawienie takie w opinii analityków AOTM nie jest zasadne, z powodu różnic w jakości badań, ilości uczestników, punktów końcowych i okresów obserwacji. Badania nad klodronianem, w przeciwieństwie do kwasu zoledronowego, nie oceniały wpływu leczenia na prewencję powikłań kostnych, a skupiały się na ocenie terapii pod względem wpływu na nasilenie bólu.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono metaanalizy badań Elomaa 1992 i Kylmala 1997 w zakresie punktów końcowych dotyczących odczuwania bólu – brak bólu w ocenie lekarza, brak bólu w ocenie pacjenta, brak użycia analgetyków. W analizie wnioskodawcy z niejasnych przyczyn pominięto wyniki metaanalizy dla okresu 1 miesiąca. Jak wskazuje tabela poniżej, w pierwszym miesiącu wszystkie oceniane punkty końcowe dotyczące bólu osiągnęły istotność statystyczną (na korzyść klodronianu), przy założeniu metodyki obliczeń zgodnej z metodyką wnioskodawcy.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: KLO vs PLC**

Punkt końcowy	Badanie	KLO vs PLC RR (CI 95%) – metaanaliza		
		1 miesiąc *	3 miesiące	6 miesięcy
Brak bólu (ocena lekarza)*	Elomaa 1992 Kylmala 1997	2,00 (1,06; 3,76)	██████████	██████████
Brak bólu (ocena pacjenta)*		1,88 (1,02; 3,46)	██████████	██████████
Brak użycia środków przeciwbólowych*		1,88 (1,10; 3,23)	██████████	██████████

\* brak wyników w analizach wnioskodawcy – obliczenia własne analityków AOTM (RevMan 5.1.1, fixed effect)

Należy zauważyć, iż wyniki w/w metaanalizy obarczone są dużymi ograniczeniami. Po pierwsze, kryteria włączenia pacjentów do badań różnią się w zakresie rodzaju występujących przerzutów do kości. I tak, w badaniu Elomaa 1992 kryterium było występowanie bolesnych przerzutów do kości (konieczność codziennego przyjmowania analgetyków), natomiast w badaniu Kylmala 1997 występujący ból nie był kryterium włączenia. Po drugie, co było opisywane wcześniej, badania różnią się aktywnymi interwencjami – w tym w badaniu Kylmala 1997 zastosowano interwencję niezgodną z określonym w analizie klinicznej wnioskodawcy schematem PICO. Po trzecie, w badaniu Kylmala 1997 istniały duże dysproporcje pomiędzy grupami w zakresie charakterystyki pacjentów, na co wskazują wejściowe różnice w WHO score ( $p = 0,023$ ) oraz ocenie bólu/zużyciu analgetyków (różnice statystycznie nieistotne, na korzyść klodronianu). Po czwarte, analizowanie tego punktu końcowego przy użyciu parametru jakim jest ryzyko, w sposób przedstawiony w analizie wnioskodawcy, wydaje się nieprawidłowe. W szczególności ryzyko określa częstość wystąpienia zdarzenia w grupie do określonego czasu, natomiast na podstawie zaprezentowanych danych nie jest możliwe określenie tego parametru. Możliwe jest jedynie określenie odsetka pacjentów ze „zdarzeniem” w określonym punkcie pomiarowym.

### 3.3.3. Analiza efektywności rzeczywistej

Do analizy wnioskodawcy włączono również retrospektywne badanie Henk 2012, którego celem było określenie efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w warunkach rutynowej praktyki klinicznej w odniesieniu do powikłań kostnych spowodowanych przez przerzuty do kości w nowotworach układu moczowo-płciowego. Do badania włączano historię chorób zdiagnozowanych między styczniem 2001 r. a grudniem 2006 r. oraz z planem leczenia powyżej 6 miesięcy przed datą zakończenia badania. Jest to badanie obejmujące 6347 pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego (rak prostaty, nerki oraz pęcherza moczowego). W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z potwierdzonymi przerzutami do kości. Spośród badanej populacji wyszczególniono grupę 4979 mężczyzn ze stwierdzonym rakiem prostaty. Wśród nich ZOL stosowało 1314 (26,3%). Grupę kontrolną nieleczoną dożylnymi bisfosfonianami tworzyło 3691 pacjentów (73,7%). W badaniu nie sprecyzowano rodzajów terapii, którym poddani byli pacjenci nieleczeni bisfosfonianami z grupy kontrolnej. Jak również zauważają autorzy analizy, z racji na odmienne charakterystyki wejściowe pacjentów w grupie badanej oraz placebo (mniejsze obciążenie grupy ZOL), **wyniki związane są ze znacznym ryzykiem błędu systematycznego**. Przedstawione są one w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Częstość złamań u pacjentów stosujących ZOL w porównaniu z brakiem leczenia bisfosfonianami – Henk 2012**

Punkt końcowy	ZOL		Brak leczenia		ZOL vs brak leczenia BIS		p
	N	Częstość <sup>1</sup>	N	Częstość <sup>1</sup>	Wskaźnik zapadalności IRR	% redukcja	
Złamania ogółem	1309	5,9	3667	8,5	<b>0,69</b>	<b>-31%</b>	0,0003
Złamania kręgowy	1309	1,6	3667	2,4	<b>0,65</b>	<b>-35%</b>	0,0254
Złamania w obrębie biodra	1309	0,9	3667	1,7	<b>0,55</b>	<b>-45%</b>	0,0137
Złamania pozakręgowy <sup>2</sup>	1309	1,7	3667	2,8	<b>0,60</b>	<b>-40%</b>	0,0052

<sup>1</sup>liczba zdarzeń na 100 osobolat; <sup>2</sup>z wykluczeniem złamań biodra;

Analiza zdarzeń kostnych (SRE) bez dostosowania do czynników zakłócających i bez uwzględnienia zmiennej, jaką jest czas trwania terapii wskazała, że pacjenci otrzymujący ZOL w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą bisfosfonianów byli istotnie statystycznie mniej narażeni na ryzyko dowolnego złamania, a także złamań kręgowych, pozakręgowych z wykluczeniem złamań biodra oraz złamań o lokalizacji okołobiodrowej. W zależności od rodzaju powikłań raportowano od 31- do 45-procentową redukcję częstości złamań w grupie otrzymującej ZOL.

Przy uwzględnieniu zależności pomiędzy ryzykiem SRE a czasem trwania nieprzerwanej terapii zaobserwowano, że wraz z wydłużaniem długości leczenia do 1,5 roku systematycznie maleje również ryzyko wystąpienia dowolnego powikłania kostnego w grupie leczonej ZOL w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,0171). Dodatkowo wskazano, że terapia trwająca powyżej 90 dni wiązała się z istotnie statystycznie większymi korzyściami aniżeli leczenie o krótszym przebiegu.

W badaniu przeanalizowano przypadki 3216 pacjentów bez podziału na rodzaj nowotworu, na których temat dostępne były informacje odnoszące się do 2-letniego przeżycia. Stwierdzono, że było ono dłuższe w grupie przyjmującej ZOL.

### 3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Porównanie ZOL/BSC vs PLC/BSC

Wyniki dotyczące porównania ZOL 4 mg/BSC (ZOL/BSC) z PLC/BSC w 15-miesięcznym okresie obserwacji zestawiono w poniższej tabeli. Publikacja Saad 2004 odnosząca się do 24-miesięcznego okresu obserwacji nie podaje danych na temat bezpieczeństwa, stwierdza jedynie, że po 24 miesiącach badania profil bezpieczeństwa ZOL nie uległ zmianie względem tego, który był obserwowany w czasie pierwszych 15 miesięcy.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ZOL/BSC vs PLC/BSC w 15-miesięcznym okresie obserwacji**

Punkt końcowy	ZOL/BSC n/N (%)	PLC/BSC n/N (%)
Ból kości	<b>108/214 (50)</b>	<b>127/208 (61)</b>
Nudności	77/214 (36)	77/208 (37)
Zaparcia	72/214 (34)	72/208 (35)
Zmęczenie	<b>70/214 (33)</b>	<b>53/208 (25)</b>
Anemia	<b>57/214 (27)</b>	<b>37/208 (18)</b>
Ból mięśni	<b>53/214 (25)</b>	<b>37/208 (18)</b>
Wymioty	46/214 (21)	43/208 (21)
Osłabienie	45/214 (21)	40/208 (19)
Jadłowstręt	43/214 (20)	36/208 (17)
Gorączka	<b>43/214 (20)</b>	<b>27/208 (13)</b>

<b>Obrzęk kończyn dolnych</b>	<b>41/214 (19)</b>	<b>27/208 (13)</b>
<b>Zawroty głowy</b>	<b>38/214 (18)</b>	<b>24/208 (12)</b>
<b>Biegunka</b>	36/214 (17)	32/208 (15)
<b>Spadek masy ciała</b>	36/214 (17)	26/208 (13)
<b>Pogorszenie czynności nerek</b>	33/214 (15)	24/208 (12)
<b>Hipokalcemia (st. 3 lub 4)</b>	4/214 (2)	0/208 (0)
<b>Spadek poziomu hemoglobiny</b>	9/214 (4)	9/208 (4)
<b>Wzrost poziomu kreatyniny</b>	7/214 (3)	2/208 (1)
<b>Utrata pacjentów ze względu na AE</b>	38/214 (18)	29/208 (14)
<b>Utrata pacjentów ze względu na ciężkie AE</b>	21/214 (10)	21/208 (10)
<b>Utrata pacjentów z powodu zgonu</b>	25/214 (12)	32/208 (15)

W badaniu ZOL/BSC vs PLC/BSC w ciągu 15 miesięcy najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle kości i występowały one częściej w grupie PLC/BSC w porównaniu do grupy ZOL/BSC – odsetki pacjentów wynosiły odpowiednio 61% i 50% (ból oceniany był także jako parametr skuteczności – patrz pkt. 3.3.3 powyżej). Kolejnymi co do częstości zdarzeniami były nudności i zaparcia występujące jednak ze zbliżoną częstością między ocenianymi grupami. Pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż u ok. 30% pacjentów w grupie.

W grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC pacjenci częściej doznawali objawów grypopodobnych typowych dla bisfosfonianów: gorączki (20% vs 13%), bólu mięśni (25% vs 18%), zmęczenia (33% vs 25%), częściej też obserwowano anemie (27% vs 18%). Ponadto, ok. 6% pacjentów więcej w grupie ZOL/BSC w porównaniu do PLC/BSC doznawało obrzęków kończyn dolnych i zawrotów głowy. Pozostałe zdarzenia występowały u dość zbliżonego odsetka osób.

Publikacja Saad 2002 informuje także o zdarzeniach niepożądanych występujących w grupie ZOL 8/4 mg/BSC. Zgodnie z oczekiwaniami, większa początkowo dawka ZOL miała przełożenie na częstsze niż w grupie ZOL 4 mg/BSC raportowanie części zdarzeń niepożądanych, m.in. bólu kości, nudności, zaparć, wymiotów, jadłowstrętu i zawrotów głowy.

## Porównanie ZOL vs DEN

Wyniki dotyczące porównania ZOL z DEN zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ZOL vs DEN**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>ZOL n/N (%)</b>	<b>DEN n/N (%)</b>
<b>AE ogółem</b>	918/945 (97)	916/943 (97)
<b>Ciężkie AE</b>	568/945 (60)	594/943 (63)
<b>AE w stopniu 3 i 4 wg CTCAE</b>	<b>628/945 (66)</b>	<b>678/943 (72)</b>
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	138/945 (15)	164/943 (17)
<b>AE prowadzące do zgonu</b>	276/945 (29)	283/943 (30)
<b>AE występujące z częstością ponad 20% w jakimkolwiek ramieniu badania</b>		
<b>Anemia</b>	341/ 945 (36)	337 /943 (36)
<b>Ból pleców</b>	287/945 (30)	304/943 (32)
<b>Utrata apetytu</b>	274/945 (29)	267/943 (28)
<b>Nudności</b>	245/945 (26)	272/943 (29)



<b>Zmęczenie</b>		222/945 (23)	257/943 (27)
<b>Zaparcia</b>		251/945 (27)	236/943 (25)
<b>Ból kości</b>		245/945 (26)	235/943 (25)
<b>Astenia</b>		239/945 (25)	239/943 (25)
<b>Bóle stawów</b>		202/945 (21)	194/943 (21)
<b>Bóle kończyn</b>		196/945 (21)	197/943 (21)
<b>Obrzęk obwodowy</b>		174/945 (18)	192/943 (20)
<b>AE szczególnego zainteresowania</b>			
<b>Infekcje</b>		375/945 (40)	402/943 (43)
<b>Osteonekroza szczęki/żuchwy</b>	<b>Łącznie</b>	12/945 (1)	22/943 (2)
	<b>W 1. roku</b>	5/945 (1)	10/943 (1)
	<b>W 2. roku</b>	8/945 (1)	22/943 (2)
<b>Osteonekroza szczęki/ żuchwy wymagająca zabiegu</b>		4/945 (1)	12/943 (1)
<b>Hipokalcemia</b>		<b>55/945 (6)</b>	<b>121/943 (13)</b>
<b>Poważna hipokalcemia</b>		<b>13/945 (1)</b>	<b>48/943 (5)</b>
<b>Nowotwór</b>		10/945 (1)	18/943 (2)
<b>Reakcja ostrej fazy<sup>1</sup></b>		<b>168/945 (18)</b>	<b>79/943 (8)</b>
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>		153/945 (16)	139/943 (15)

<sup>1</sup> obserwowane podczas pierwszych trzech dni leczenia

W badaniu ZOL vs DEN stwierdzono większą częstość występowania w grupie DEN zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg CTCAE (DEN: 72%, ZOL: 66%), przy czym odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami nie różnił się znacznie między grupami (DEN: 63%, ZOL: 60%). Zdarzenia prowadzące do przerwania terapii oraz do zgonu występowały u podobnego odsetka osób.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia, ból pleców, utrata apetytu występujące jednak ze zbliżoną częstością między ocenianymi grupami. Pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż u ok. 30% pacjentów w grupie.

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie stwierdzono różnic w odniesieniu do odsetka osób doświadczających infekcji, nowotworu czy zaburzeń czynności nerek, a także osteonekrozy szczęki lub żuchwy. W grupie DEN natomiast w porównaniu do grupy ZOL pacjenci częściej doznawali hipokalcemii (13% vs 6%), w tym poważnej hipokalcemii (5% vs 1%). W grupie ZOL zaobserwowano z kolei zwiększoną częstość występowania reakcji ostrej fazy podczas pierwszych trzech dni leczenia (ZOL:18%, DEN:8%).

## Porównanie PAM vs PLC

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – PAM vs PLC (Small 2003)

Punkt końcowy	PAM n/N (%)	PLC n/N (%)	PAM n/N (%)	PLC n/N (%)
	AE		AE w stopniu ciężkim	
<b>Ból kości</b>	77/180 (43)	75/194 (39)	10/180 (6)	4/194 (2)
<b>Nudności</b>	50/180 (28)	43/194 (22)	5/180 (3)	3/194 (2)
<b>Zmęczenie</b>	42/180 (23)	36/194 (19)	1/180 (1)	0/194 (0)
<b>Jadłowstręt</b>	42/180 (23)	44/194 (23)	1/180 (1)	3/194 (2)
<b>Zaparcia</b>	39/180 (22)	40/194 (21)	0/180 (0)	3/194 (2)
<b>Anemia</b>	38/180 (21)	39/194 (20)	3/180 (2)	8/194 (4)

<b>Gorączka</b>	33/180 (18)	16/194 (8)	3/180 (2)	1/194 (1)
<b>Wymioty</b>	31/180 (17)	31/194 (16)	5/180 (3)	3/194 (2)
<b>Spadek masy ciała</b>	32/180 (18)	22/194 (11)	0/180 (0)	0/194 (0)
<b>Oslabienie</b>	25/180 (14)	26/194 (13)	3/180 (2)	4/194 (2)
<b>Biegunka</b>	22/180 (12)	18/194 (9)	3/180 (2)	2/194 (1)
<b>Duszności</b>	22/180 (12)	27/194 (14)	5/180 (3)	2/194 (1)
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	13/180 (7)	21/194 (11)	1/180 (1)	3/194 (2)
<b>Zawroty głowy</b>	12/180 (7)	10/194 (5)	0/180 (0)	0/194 (0)

W grupie PAM w porównaniu z grupą PLC częściej występowały następujące zdarzenia niepożądane: ból kości, nudności, gorączka oraz spadek masy ciała. Dodatkowo z powodu zdarzeń niepożądanych przestało uczestniczyć w badaniu 12/182 (7%) pacjentów w grupie PAM oraz 13/196 (7%) pacjentów w grupie PLC.

### Porównanie KLO vs PLC

Ze względu na lakoniczne opisy bezpieczeństwa stosowania KLO w publikacjach badań włączonych do przeglądu, poniżej przedstawiono najistotniejsze informacje na ten temat na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego. Należy mieć na uwadze, że ZOL, PAM i KLO należą do tej samej grupy terapeutycznej, zatem odznaczają się podobnym profilem bezpieczeństwa z zastrzeżeniem różnic wynikających z drogi podania.

ChPL dla produktów leczniczych zawierających KLO niewiele mówią o bezpieczeństwie tej substancji. Donoszą o znacznej częstości występowania biegunek i ogólnie częstych zaburzeniach w obrębie przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). Często też występuje bezobjawowa hipokalcemia. (ChPL Bonefos, ChPL Sindronat)

### 3.3.5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono dane odnalezione na stronach EMA, FDA, MHRA oraz URPL w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania ZOL i jego komparatorów.

- **Bisfosfoniany**

#### Złamania atypowe

Alerty dotyczące atypowych złamań w trakcie terapii bisfosfonianami zidentyfikowano na stronie EMA oraz URPL. W dokumentach publikowanych odpowiednio 15 kwietnia 2011 r. oraz 10 listopada 2011 r., poruszona została kwestia powiązania terapii bisfosfonianami z nietypowymi złamaniami kości udowej. Na podstawie badań klinicznych, danych udostępnionych przez podmioty odpowiedzialne oraz raportów na temat występowania złamań wśród pacjentów leczonych bisfosfonianami stwierdzono, że tego typu zdarzenia mogą być następstwem stosowania bisfosfonianów, jednak ze względu na niską częstość ich pojawiania się, korzyści płynące ze stosowania bisfosfonianów uznano za przeważające. Atypowe złamania kości udowej występowały głównie u pacjentów długotrwale stosujących bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy, niemniej agencje ds. leków zarekomendowały wpisanie odpowiednich ostrzeżeń do ChPL wszystkich bisfosfonianów jako grupy leków, bez względu na preparat oraz wskazanie, w jakim jest stosowany. Zalecono dodatkową kontrolę pacjentów leczonych bisfosfonianami pod kątem nietypowych złamań kości udowej.

#### Martwica kości szczęki/żuchwy

Na stronie EMA odnaleziono również dokument z 24 września 2009 r., przygotowany przez Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), który porusza kwestię związku pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem martwicy kości żuchwy (ONJ). Na podstawie przytoczonych badań klinicznych oraz danych uzyskanych od producentów stwierdzono, że pacjenci przyjmujący bisfosfoniany dożylnie we wskazaniach związanych z leczeniem nowotworów są bardziej narażeni na rozwój ONJ, niż chorzy przyjmujący te leki doustnie we wskazaniach niezwiązanych z rakiem. Ponadto wykazano, że najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ jest siła działania konkretnego bisfosfonianu, droga podania (ONJ występuje najczęściej po dożylnym podaniu bisfosfonianów, po podaniu doustnym ryzyko rozwoju ONJ zostało określone jako niskie), dawka kumulatywna (ryzyko rozwoju ONJ rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasu ekspozycji na działanie dożylnych bisfosfonianów). Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany we wskazaniach związanych z nowotworami była wcześniejsza

obecność inwazyjnych zabiegów dentystycznych. Stwierdzono również, że do czynników ryzyka rozwoju ONJ należą: czas trwania choroby nowotworowej oraz przerzutów do kości, typ nowotworu, równoczesne leczenie kortykosteroidami i chemioterapią, przynależność do rasy kaukaskiej oraz czynniki genetyczne.

### **Nefrotoksyczność**

Alerty dotyczące wpływu terapii kwasem zoledronowym na funkcje nerek publikowano na stronach MHRA oraz FDA. W dokumentach udostępnionych na stronach tych organizacji odpowiednio 10 kwietnia 2010 r. oraz 9 stycznia 2011 r. wskazano, że z uwagi na raportowany w badaniu klinicznym wzrost incydentów zaburzeń funkcji nerek w trakcie terapii kwasem zoledronowym w wyższej dawce, rekomendowana nieprzekraczalna dawka leku wynosić powinna 4 mg. Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z klirensiem <30 mL/min. Alert ze strony FDA dotyczył 24 przypadków ciężkiej niewydolności nerek po zastosowaniu preparatu Reclast (Aclasta na terenie Europy), zawierającego kwas zoledronowy, który zarejestrowany i stosowany jest na terenie USA wyłącznie w terapii osteoporozy i choroby Pageta.

### **Inne działania niepożądane**

W opublikowanym przez MHRA dokumencie z lipca 2008 r. wskazano, że wśród dostępnych badań klinicznych odnotowano wzrost liczby przypadków migotania przedsionków serca wśród pacjentów poddanych terapii bisfosfonianami (kwas zoledronowy sprzedawany w postaci preparatu Aclasta, kwas pamidronowy, kwas alendronowy) w przypadku takich schorzeń, jak osteoporoza, choroba Pageta oraz w niektórych przypadkach terapii przeciwnowotworowej. Niemniej podjęta przez brytyjską agencję ocena ryzyka powikłań sercowych związanych z terapią bisfosfonianami pozwoliła zakwalifikować te zdarzenia do kategorii niskiego ryzyka, uwzględnionej w ChPL.

W wyniku przeszukania strony internetowej FDA odnaleziono dokument z 1 lipca 2008 r., w którym poruszono problem występowania ciężkiego bólu kości, mięśni lub stawów u pacjentów poddanych terapii bisfosfonianami. Mogą one pojawić się w ciągu kilku dni, a nawet lat od rozpoczęcia terapii. Czynniki ryzyka wystąpienia tych objawów są nieznane. U części pacjentów przerwanie terapii prowadzi do całkowitego bądź częściowego ustąpienia bólów. FDA wskazuje, że bole mięśniowo szkieletowe są wynikiem ostrej fazy odpowiedzi na leczenie doustne lub dożylnie bisfosfonianami, która charakteryzuje się występowaniem gorączki, bólu kości, dreszczy.

#### **• Denosumab**

### **Hipokalcemia**

Na stronie URPL oraz EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa odnoszące się do ryzyka ciężkiej hipokalcemii, mogącej zakończyć się zgonem. Wystąpienie hipokalcemii może nastąpić w dowolnym etapie leczenia przy stosowaniu denosumabu, najczęściej w ciągu pierwszych 6 mies. terapii. Objawy towarzyszące hipokalcemii to zaburzenia świadomości, tężyczka, drgawki oraz wydłużenie odcinka QT w EKG. Informacje o ryzyku wystąpienia hipokalcemii, zalecenia mające na celu jego zmniejszenia oraz informacje o odnotowanych zgonach zawarte zostały w drukach informacyjnych dotyczących produktu leczniczego.

Dodatkowo na stronie MHRA odnaleziono ostrzeżenia dotyczące przypadków wystąpienia ciężkiej hipokalcemii u pacjentów stosujących denosumab, zarówno w dawce 120 mg, jak i w dawce 60 mg. Trzy z tych przypadków u pacjentów stosujących lek w dawce 120 mg były śmiertelne. Największe ryzyko wystąpienia hipokalcemii dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz chorych poddawanych dializom. Denosumab od 10 lipca 2010 r. znajduje się na listach leków będących pod nadzorem MHRA.

O ryzyku hipokalcemii ostrzega także FDA, wskazując na powtarzalną naturę zjawiska. W badaniach klinicznych u 33% pacjentów odnotowano co najmniej 2 epizody hipokalcemii, a u 16% badanych wystąpiły co najmniej 3 zdarzenia tego typu.

### **Martwica kości szczęki**

Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat informujący o przypadkach wystąpienia martwicy kości szczęki (ONJ). Wśród pacjentów z obecnymi przerzutami do kości, leczonych produktem leczniczym Xgeva, w przypadku 2,2% leczonych zaobserwowano rozwój ONJ, średnio po przyjęciu 13 dawek leku.

### **Inne działania niepożądane**

Na podstawie wyników badań klinicznych dla preparatu Xgeva stosowanego w terapii kostnych powikłań nowotworowych FDA ostrzega, że w trakcie stosowania leku częściej niż w przypadku kwasu zoledronowego może dochodzić do incydentów hipofosfatemii (32% vs 20%).

### 3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowo w dokumencie European Assessment Report for Xgeva (EPAR Xgeva) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ZOL vs DEN z badania Fizazi 2011.

**Tabela 27. Bezpieczeństwo stosowania ZOL vs DEN – EPAR Xgeva**

Kategoria	AE ogółem		AE związane z podaniem leku	
	DEN (N=943) n (%)	ZOL (N=945) n (%)	DEN (N=943) n (%)	ZOL (N=945) n (%)
Wszystkie	916 (97,1)	918 (97,1)	302 (32,0)	303 (32,1)
Ciężkie	594 (63,0)	568 (60,1)	59 (6,3)	40 (4,2)
Prowadzące do zgonu	283 (30,0)	276 (29,2)	5 (0,5)	3 (0,3)
Prowadzące do przerwania udziału w badaniu	91 (9,7)	76 (8,0)	19 (2,0)	14 (1,5)
Prowadzące do przerwania przyjmowania leku	267 (28,3)	274 (29,0)	51 (5,4)	27 (2,9)
Stopień 3,4,5 według CTCAE	718 (76,1)	672 (71,1)	91 (9,7)	62 (6,6)

W odniesieniu do zdarzeń stopnia 3-5 wg CTCAE odnotowano niższy odsetek pacjentów w grupie ZOL w porównaniu do DEN, różnica między grupami wynosiła ok. 3% i była największą spośród różnic między odsetkami pacjentów z pozostałymi kategoriami zdarzeń.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był zbliżony w obydwu grupach. Poszczególne ciężkie zdarzenia odnotowane w badaniu Fizazi 2011 wyszczególnione są poniżej.

**Tabela 28. Liczba pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 1% w grupie) w badaniu Fizazi 2011**

SAE	ZOL (N=945) n (%)	DEN (N=943) n (%)	SAE	ZOL (N=945) n (%)	DEN (N=943) n (%)
Ogółem	568 (60,1)	594 (63,0)	Niewydolność układu oddechowego	14 (1,5)	24 (2,5)
Wymioty	22 (2,3)	24 (2,5)	Niewydolność serca	23 (2,4)	21 (2,2)
Biegunka	13 (1,4)	12 (1,3)	Niewydolność wątroby	6 (0,6)	10 (1,1)
Nudności	14 (1,5)	8 (0,8)	Niewydolność wielonarządowa	18 (1,9)	18 (1,9)
Zmniejszenie apetytu	13 (1,4)	13 (1,4)	Niewydolność nerek	28 (3,0)	26 (2,8)
Anemia	82 (8,7)	108 (11,5)	Niewydolność ostra nerek	16 (1,7)	18 (1,9)
Astenia (osłabienie)	29 (3,1)	37 (3,9)	Infekcja układu moczowego	30 (3,2)	28 (3,0)
Zmęczenie	10 (1,1)	20 (2,1)	Krwimocz	37 (3,9)	23 (2,4)
Odwodnienie	19 (2,0)	36 (3,8)	Zastój moczu	35 (3,7)	32 (3,4)
Gorączka	18 (1,9)	19 (2,0)	Rak prostaty	56 (5,9)	34 (3,6)
Pogorszenie zdrowia ogólnego	28 (3,0)	29 (3,1)	Osteonekroza	4 (0,4)	14 (1,5)
Charłactwo	12 (1,3)	14 (1,5)	Hipokalcemia	7 (0,7)	24 (2,5)
Neutropenia	4 (0,4)	10 (1,1)	Ucisk rdzenia kręgowego	33 (3,5)	24 (2,5)
Sepsa	11 (1,2)	12 (1,3)	Ból	12 (1,3)	16 (1,7)
Przerzuty do OUN	6 (0,6)	14 (1,5)	Bóle kości	34 (3,6)	24 (2,5)
Przerzuty do wątroby	5 (0,5)	13 (1,4)	Bóle mięśniowo-	5 (0,5)	10 (1,1)

---

			<b>szkieletowy</b>		
<b>Duszności</b>	28 (3,0)	36 (3,8)	<b>Bóle w klatce piersiowej</b>	13 (1,4)	9 (1,0)
<b>Zapalenie płuc</b>	24 (2,5)	40 (4,2)	<b>Bóle kończyn</b>	20 (2,1)	10 (1,1)
<b>Wysięk w opłucnej</b>	9 (1,0)	12 (1,3)	<b>Bóle pleców</b>	36 (3,8)	29 (3,1)
<b>Zator tętnicy płucnej</b>	16 (1,7)	20 (2,1)	<b>Bóle brzucha</b>	12 (1,3)	8 (0,8)

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W Analizie Ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę odnaleziono 8 publikacji opisujących wyniki analiz opłacalności kosztowej kwasu zoledronowego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj / metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
<b>Reed 2004</b> <u>Finansowanie:</u> Novartis	Badanie międzynarodowe Populacja: rak prostaty Perspektywa: płatnika publ. Horyzont: 15 mies. Prospektywne badanie kosztów-efektywności	ZOL PLC	ZOL vs PLC Liczba SRE: ZOL 0,78, PLC 1,24 Koszt uniknięcia SRE: 12 300 \$ ICUR (/QALY): 159 200 \$
<b>Carter 2011</b> <u>Finansowanie:</u> Novartis	Francja, Niemcy, Portugalia, Holandia Populacja: rak prostaty Perspektywa: płatnika publ. Horyzont: 15 mies. Model decyzyjny	ZOL PLC	ZOL vs PLC Liczba SRE: ZOL 0,83, PLC 1,59 Różnica QALY: 0,036 ICUR(/QALY): od 2 430 € (Hol.) do 36 007 € (Fra.)
<b>Fonseca 2011</b> <u>Finansowanie:</u> Bayer	Brazylia Populacja: przerzuty do kości Perspektywa: płatnika publ., ubezpieczycieli prywatnych Horyzont: 1, 5, 10 lat Model Markowa (kohortowy)	ZOL KLO	ZOL vs KLO (horyzont 10 lat) Przeżycie bez SRE: KLO 2,86, ZOL 2,64 Liczba QALY: KLO 2,89, ZOL 2,62 ICER (/rok bez SRE): ZOL zdominowany ICUR (/QALY): ZOL zdominowany
<b>Xie 2011</b> <u>Finansowanie:</u> Novartis	USA Populacja: rak prostaty Perspektywa: płatnika Horyzont: 1 rok, 3 lata Model Markowa (kohortowy)	ZOL DEN	DEN vs ZOL Liczba SRE (1r.): DEN 0,49, ZOL 0,60 Liczba SRE (3l.): DEN 1,18, ZOL 1,46 Koszt uniknięcia SRE: 71 073 \$ (1r.), 51 319 \$ (3l.) ICUR (/QALY) = 3,91 mln \$ (1r.), 2,77 mln \$ (3l.)
<b>Stopeck 2012</b> <u>Finansowanie:</u> Amgen	USA Populacja: PC, BC, NSCLC Perspektywa: płatnika Horyzont: dożywotni Model Markowa (kohortowy)	ZOL DEN	DEN vs ZOL (rak prostaty) Liczba SRE: DEN 3,23, ZOL 4,04 Liczba QALY: DEN 0,97, ZOL 0,83 Koszt uniknięcia SRE: 8 567 \$ ICUR (/QALY): 49 405 \$
<b>Snedecor 2013</b> <u>Finansowanie:</u> Novartis	USA Populacja: rak prostaty Perspektywa: płatnika Horyzont: 27 mies. Model Markowa	ZOL DEN	DEN vs ZOL Liczba SRE: DEN 1,04, ZOL 1,28 Liczba QALY: DEN 0,93, ZOL 0,92 ICUR (/QALY): 1,06 mln \$

W większości analiz stosowano kohortowy model markowa, jednakże wyniki uzyskiwane w opublikowanych analizach różnią się od wyników uzyskanych w modelu wnioskodawcy. Zostało to szerzej opisane w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

#### Uwagi analityków:

1. W tabeli pominięto Botteman 2006, Botteman 2010 oraz Snedecor 2011, jako że pozycje te były dostępne tylko w formie abstraktu.
2. W tabeli z publikacji Fonseca 2011 pominięto wyniki dla horyzontu czasowego 1 i 5 lat w celu zapewnienia większej przejrzystości. Wyniki te nie zmieniają wniosków jakościowych.
3. Wnioskodawca nieprawidłowo przedstawił wyniki z publikacji Fonseca 2011, wskazując na dominację kwasu zoledronowego nad kłodonianem, podczas gdy wnioski autorów publikacji są odwrotne. Wnioskodawca nie powołał się na dodatkowe publikacje, które mogłyby wskazywać na błędy w publikacji Fonseca 2011, należy więc przyjąć, iż publikacja ta jest jedynym źródłem informacji wykorzystanym przez wnioskodawcę.

4. Wnioskodawca nie przedstawił informacji o progach efektywności kosztowej w danych krajach (nie przedstawiono jakościowego ujęcia uzyskanych wartości liczbowych).

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kwasu zoledronowego (Zomikos) w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi (klodronian p.o., pamidronian i.v., denosumab s.c., BSC) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności

##### Porównywane interwencje

Kwas zoledronowy vs Denosumab s.c.

Kwas zoledronowy vs Pamidronian i.v.

Kwas zoledronowy vs Klodronian p.o.

Kwas zoledronowy vs BSC

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

10-letni (w praktyce jest to dożywni horyzont czasowy)

##### Dyskontowanie

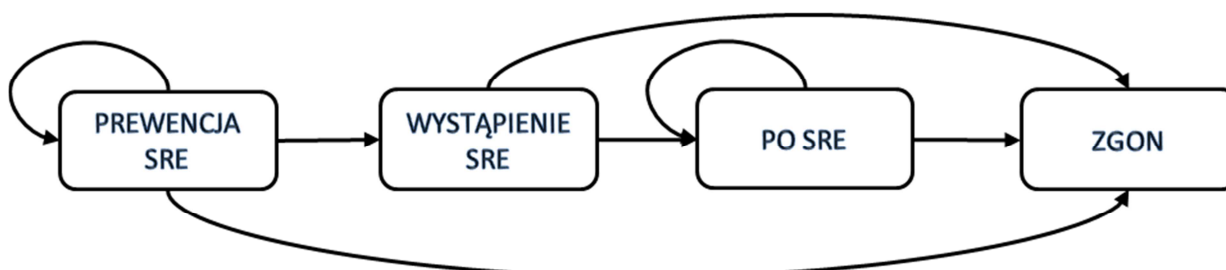
Koszty – 5%, efekty – 3,5% (analiza podstawowa)

##### Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z zastosowaniem analizowanych leków u pacjentów, koszty leczenia działań niepożądanych wywołanych terapią oraz koszty związane z występującymi powikłaniami kostnymi.

##### Model

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa. Model został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skrótytu programu Excel. Schemat modelu:



Model wyodrębnia cztery dyskretne stany – prewencja powikłań kostnych, wystąpienie powikłania kostnego, stan po wystąpieniu powikłania kostnego, zgon (stan pochłaniający). Pacjent przebywający w stanie prewencja SRE ma możliwość przejścia do następujących stanów: „wystąpienie SRE” (w przypadku nieskuteczności leczenia), „zgon” (w przypadku śmierci), lub może pozostać w stanie obecnym. Po przejściu do stanu „wystąpienie SRE” pacjent pozostaje w tym stanie przez jeden cykl, a następnie przechodzi do stanu „po SRE” (w przypadku przeżycia) lub do stanu „zgon” (w przypadku śmierci). Po przejściu do stanu „po SRE” pacjent pozostaje w tym stanie, aż do śmierci, w przypadku której przechodzi do stanu „zgon”.

## Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 30. Skuteczność (ryzyko wystąpienia SRE)

Porównanie	HR (95% CI)	Źródło
Denosumab vs kwas zoledronowy	0,82 (0,71; 0,95)	Fizazi 2011
Kwas zoledronowy vs placebo	0,68 (0,51; 0,91)	Saad 2004
Kwas pamidronowy vs placebo	1,00 (1,00; 1,00)	Small 2003, założenie własne
Kwas klodronowy vs placebo	1,00 (1,00; 1,00)	Założenie własne

Tabela 31. Użyteczności

Parametr	Stan pacjenta	Weinfurt 2005
Bazowa użyteczność	Bez SRE	0,70
Spadek użyteczności związany z powikłaniem kostnym	Złamanie kręgowe	0,13
	Złamanie pozakręgowe	0,13
	Ucisk rdzenia kręgowego	0,02
	Radioterapia kości	0,07
	Operacja kości	0,02

Tabela 30. Koszty leków (zł)

Substancja czynna	Źródło	Cena detaliczna za opakowanie	Koszt DDD* persp. NFZ	Koszt DDD* persp. wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Denosumab (Xgeva)	aptekawaw.pl	1 550,50	0,00	55,36
Klodronian	Wykaz leków refundowanych (1 marzec 2013 r.), dane DGL za 2012	303,09 – 361,20	11,92	12,10
Pamidronian		75,29 – 454,12	21,33	21,61

\* koszt za DDD jest wartością ważoną udziałem leków

Tabela 31. Koszty leczenia SRE (zł)

Rodzaj SRE	NFZ + pacjent	NFZ
Złamanie kręgowe	8 183,43	8 074,93
Złamanie pozakręgowe	4 694,09	4 452,87
Ucisk rdzenia kręgowego	25 586,12	25 477,62
Radioterapia	5 133,98	5 133,98
Chirurgia kości	10 074,72	10 074,72

Tabela 32. Koszty leczenia działań niepożądanych (zł)

Działanie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent
Niedokrwistość (anemia)	450,19	471,55



<b>Hipokalcemia</b>	2 506,67	2 506,67
<b>Osteonekroza żuchwy/szczęki</b>	3 069,21	3 138,88

### Kluczowe założenia modelu

Przedstawiony model Markowa opierał się na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden miesiąc;
- w modelu zastosowano korektę połowy cyklu;
- zastosowano dyskontowanie wyników zgodnie z Wytocznymi AOTM;
- bezpośrednio modelowano wystąpienie poszczególnych SRE, co pośrednio wpływało na efekt końcowy jakim były zyskane lata życia oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość;
- charakterystyka populacji wejściowej pacjentów została określona na podstawie badania obserwacyjnego Norgaard 2010 (badanie Norgaard 2010 było badaniem epidemiologicznym opartym na duńskim rejestrze. Celem badania było scharakteryzowanie śmiertelności u pacjentów z RGK w zależności od występowania powikłań kostnych będących konsekwencją przerzutów do kości. Do badania włączono 23 067 pacjentów);
- prawdopodobieństwa przejść między stanami określono w oparciu o krzywe Weibulla (prawdopodobieństwo jest funkcją czasu), w oparciu o badanie obserwacyjne Norgaard 2010 w przypadku śmiertelności, natomiast dla czasu do wystąpienia SRE w oparciu o badanie Saad 2002 (scenariusz główny) lub badanie Norgaard 2010 (analiza wrażliwości);
- powyższe prawdopodobieństwa były następnie modyfikowane parametrami skuteczności poszczególnych terapii zgodnie z wynikami badań klinicznych;
- prawdopodobieństwo wystąpienia określonego SRE jest wyznaczone poprzez jego prawdopodobieństwo warunkowe pod warunkiem wystąpienia dowolnego SRE;
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z poszczególnymi terapiami naliczono w pierwszym cyklu modelu uwzględniając całkowity odsetek pacjentów, u których w badaniach wystąpiły zdarzenia;
- uwzględniono zmiany w jakości życia pacjentów (spadki użyteczności) związane jedynie z występującymi powikłaniami kostnymi, nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi stosowania leków;
- dawkowanie leków oparto w scenariuszu głównym o dane z badań RCT;
- porzucanie terapii oparto o dane z badań RCT.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Charakterystyki populacji wejściowej oparto na danych zaczerpniętych z rejestru duńskiego. Polska populacja pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości może różnić się od populacji duńskiej, powodując rozbieżności między oszacowaniami niniejszej analizy a rzeczywistymi kosztami.”
- „Okres badań RCT, na podstawie których oceniano skuteczność poszczególnych interwencji, nie przekraczał 24 miesięcy. Ekstrapolacja wyników badań na dożywni horyzont czasowy może nie odpowiadać rzeczywistemu przebiegowi choroby.”
- „Z powodu braku danych dotyczących kształtowania się w czasie prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych, koszt ich leczenia oszacowano na początku symulacji. W rzeczywistości częstość występowania działań niepożądanych jest prawdopodobnie ściśle uzależniona od czasu ekspozycji na lek.”
- „Nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, w związku z czym pominięto zmiany użyteczności związane z tymi zdarzeniami.”
- „Efektywność analizowanych interwencji oparto na danych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, w których w sposób bezpośredni porównywano jedynie kwas zoledronowy z denosumabem.”

- „W badaniach klinicznych, na których oparto ocenę skuteczności analizowanych interwencji, występowały różnice w definicji SRE (np. w przypadku pamidronianu wśród powikłań kostnych wyróżniono hiperkalcemię).”
- „Koszty leczenia powikłań oraz działań niepożądanych zostały oszacowane na podstawie przyjętych założeń oraz odnalezionych publikacji na temat postępowania z pacjentami w przypadku wystąpienia złamań i poszczególnych działań niepożądanych.”
- „Przyjęto wartość punktową wynoszącą 7 punktów dla wizyty ambulatoryjnej w przypadku leczenia SRE, założono, że w przypadku ambulatoryjnego leczenia SRE zakres wizyty powinien uwzględniać badania RTG. Tego typu badanie wchodzi w zakres porady specjalistycznej II rodzaju wycenionej na 7 punktów.”
- „Założono, że każdy pacjent u którego wystąpi złamanie będzie korzystał ze sprzętu ortopedycznego.”
- „Udział leczenia chirurgicznego w przypadku leczenia martwicy (osteonekrozy) kości szczęki oparto na danych z badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych (mogą występować różnice w dostępie do poszczególnego leczenia w porównaniu do warunków polskich).”
- „Przyjęto, że koszt cząsteczek pobudzających erytropoezę podawanych w ramach leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami uwzględniony jest w ramach hospitalizacji z grup S05 oraz S06.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Nie opisano w wystarczającym stopniu BSC
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wykonano porównanie z denosumabem, pamidronianem, klodronianem, placebo + BSC
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	W przypadku żadnego z porównań bezpośrednich (badania Saad 2002, Fizazi 2011) nie wykazano różnic w jakości oraz długości życia pacjentów pomiędzy interwencjami (porów. ZOL vs PLC oraz DEN vs ZOL). Efekty te były modelowane w sposób pośredni i wynikały z uwzględnienia w modelu różnic w częstości występowania powikłań kostnych.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	10-letnim, w praktyce dożywotnim
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	W przypadku uwzględnienia porzucania terapii uzyskuje się zmianę kosztów stosowania terapii, podczas gdy uzyskane wyniki zdrowotne pozostają bez zmian.
--	-----	---

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedłożony przez wnioskodawcę model jest kohortowym modelem markowa. Ten typ modelu zastosowany był również w większości opublikowanych analiz ekonomicznych. Jednakże struktura modelu zastosowana przez wnioskodawcę sprawia, iż pacjent przebywając w modelu może w ciągu całego życia doświadczyć maksymalnie jednego SRE (następnie pacjent trafia do stanu „po SRE” w którym pozostaje aż do śmierci). Stoi to w sprzeczności z wynikami badań klinicznych (patrz Fizazi 2011) oraz części pozostałych modeli ekonomicznych (przykładowo Xie 2011, Snedecor 2013). Założenie to powoduje uzyskiwanie w modelu [REDACTED] powikłań kostnych w porównaniu z innymi opublikowanymi modelami oraz z analizami ekonomicznymi przeprowadzanymi jednocześnie z badaniami klinicznymi (patrz wyniki Reed 2004). W szczególności [REDACTED] wyników z publikacją Reed 2004, która dotyczyła oceny ekonomicznej zoledronianu z placebo (na podstawie badania Saad 2002), wskazuje na [REDACTED] porównywalność modelu z innymi opublikowanymi modelami i analizami ekonomicznymi.

Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia analizy wnioskodawcy:

- Wnioskodawca w modelu założył brak skuteczności w zapobieganiu SRE dla PAM i KLO. Przyjęcie takiego założenia jest podejściem mocno wątpliwym. Po pierwsze, założenie takie skutkuje zrównaniem ich skuteczności ze skutecznością braku leczenia. Jednakże, biorąc pod uwagę większy niż w przypadku braku leczenia koszt ich stosowania oraz koszt leczenia działań niepożądanych, przeprowadzenie porównania ZOL/BSC vs PAM oraz ZOL/BSC vs KLO wobec dostępności porównania ZOL/BSC vs PLC/BSC wydaje się być zbyt duże. Po drugie, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w przypadku braku bezpośrednich badań klinicznych z randomizacją pomiędzy interwencjami dowodzących wyższości jednej z nich, co zachodzi w tej sytuacji, urzędowa cena zbytu netto powinna być skalkulowana wyłącznie biorąc pod uwagę koszt jej stosowania. Wnioskodawca nie przedstawił w swojej analizie takich oszacowań. Po trzecie, wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla parametrów skuteczności leczenia KLO i PAM. Należy tu zauważyć, iż dla PAM brak wykazania różnic w porównaniu z placebo w badaniu z randomizacją nie jest jednoznaczne z wykazaniem jego nieskuteczności w redukcji odsetka pacjentów doświadczających SRE – badanie Small 2003 było badaniem superiority i to wobec punktu końcowego ‘największe natężenie bólu w skali BPI’. Dla KLO natomiast sytuacja jest odmienna. W badaniach dla KLO włączonych do przeglądu nie był oceniany złożony punkt końcowy – wystąpienie SRE, tak więc również w tym wypadku nie wydaje się być zasadne wnioskowanie o nieskuteczności tej terapii. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niską jakość badań dla KLO oraz ich małą liczebność, co jeszcze bardziej utrudnia wyciąganie jednoznacznych wniosków na ich podstawie (patrz także roz. 3.3.1.4.).
- Sposób modelowania przedstawiony przez wnioskodawcę polega na bezpośrednim modelowaniu skuteczności leczenia w zakresie zapobiegania SRE. Występowanie SRE wiąże się następnie z wystąpieniem spadków użyteczności wśród pacjentów, co docelowo wpływa na końcowe oszacowania lat życia skorygowanych o jakość uzyskanych w modelu. Pośrednio więc zapobieganie SRE ma wpływ w modelu na polepszenie jakości życia pacjentów. Dodatkowo, oprócz ww. pośredniego wpływu na jakość życia, wnioskodawca wprowadza również zależność pomiędzy wystąpieniem SRE a długością przeżycia, co docelowo wpływa na końcowe oszacowania ilości lat życia, a więc pośrednio również na ilość lat życia skorygowanych o jakość. Należy mieć na uwadze, iż **żaden z tych efektów – różnica w jakości życia (użyteczności), różnica w długości przeżycia – nie został wykazany we włączonych do przeglądu systematycznych badaniach.** Wprawdzie modelowanie tych efektów jest niezbędne w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności, jednakże należy mieć na uwadze, iż przedstawiony przez wnioskodawcę sposób modelowania [REDACTED] na jakość i długość życia, pomijając pozostałe czynniki, które mogą wpływać na te wyniki, jak np. występowanie zdarzeń niepożądanych itd.
- Wnioskodawca w modelu założył utrzymywanie się spadku użyteczności po wystąpieniu SRE. Podejście takie jest problematyczne. W publikacji Reed 2004 przedstawiono dane wskazujące, iż im większy okres czasu wokół SRE, tym mniejszy spadek użyteczności. Jednocześnie w publikacji podano informację, iż podczas randomizacji nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy użytecznością pacjentów, u których wcześniej wystąpiło SRE w porównaniu do pacjentów, u których SRE nie wystąpiło. Dane te mogą wskazywać, odwrotnie niż w założeniu przyjętym przez wnioskodawcę w modelu, iż spadek użyteczności spowodowany wystąpieniem SRE utrzymuje się tylko przez pewien czas. Dodatkowo, w badaniu, na którym

oparto publikację Reed 2004, czyli w badaniu Saad 2002, w którym jakość życia oceniano co 3 miesiące, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami ZOL/BSC i PLC/BSC w zakresie użyteczności ocenianej w skali EQ-5D.

- Wnioskodawca uwzględnił w modelu parametr „porzucanie terapii” w sposób, który budzi wątpliwości analityków Agencji. Parametr ten został zaimplementowany w modelu w sposób, który powoduje zmianę jedynie kosztów stosowania leku, zaś nie powoduje zmiany innych wyników w modelu. Należy zauważyć, że nie jest to parametr „compliance”, który określa ilość zużytych dawek leku, ale „persistence”, który określa porzucanie/nieporzucanie leczenia. Założenie wnioskodawcy o utrzymaniu skuteczności leczenia danym preparatem, po porzuceniu jego stosowania, wydaje się być niewłaściwe.

- Przedstawiony przez wnioskodawcę opis walidacji modelu należy uznać za niewystarczający do stwierdzenia poprawności działania modelu. Opis walidacji wewnętrznej zawiera opis wykonanych czynności, jednak wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów na potwierdzenie, iż czynności te rzeczywiście wykonał. W ramach walidacji konwergencji autorzy analizy odnaleźli 8 publikacji (w tym dwie w postaci abstraktów) opisujących wyniki analiz ekonomicznych dla porównań kwasu zoledronowego z alternatywnymi technologiami medycznymi.

Nie jest jasne, na jakiej podstawie wnioskodawca dochodzi do takich wniosków, ani jakie wiążą się z tym konsekwencje. Ponadto należy zauważyć, iż wnioskodawca pomija w ramach porównania publikację Fonseca 2011 bez podania przyczyny (niewłaściwy opis wyników publikacji przedstawiony przez wnioskodawcę znajduje się w komentarzach do W Analizie Ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę odnaleziono 8 publikacji opisujących wyniki analiz opłacalności kosztowej kwasu zoledronowego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

- **Tabela 29).** W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca wyszukał 5 badań obserwacyjnych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z RGK i przerzutami do kości. Spośród odnalezionych badań wnioskodawca porównał wyniki modelu z badaniem Henk 2012, które było badaniem największym spośród odnalezionych (ok. 5000 pacjentów w porównaniu do < 500 dla pozostałych badań). Wnioskodawca przedstawił wniosek oparty na porównaniu wyników względnych, bez porównania wyników bezwzględnych (oraz bez wskazania sposobu ekstrakcji wyników z modelu). Pominięcie porównania wyników bezwzględnych sprawia, iż wnioski wyciągane przez wnioskodawcę są niskiej wiarygodności. Dodatkowo, jak opisano na wstępie, wyniki niniejszego modelu odbiegają od pozostałych opublikowanych analiz ekonomicznych (łącznie z analizą ekonomiczną badania klinicznego Saad 2002 – Reed 2004).

- Należy mieć na uwadze, iż część parametrów wprowadzonych do modelu, z powodu braku danych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, została założona. Mowa tu przede wszystkim o częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych a także, co zostało wspomniane powyżej, o skuteczności leczenia bisfosfonianami. Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości dla tych parametrów.

- Parametry krzywych służących do oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzeń (zgon, SRE) zostały przedstawione z podaniem źródeł, jednakże w podanych źródłach brak jest informacji przedstawionych przez wnioskodawcę. Jak opisuje wnioskodawca „do krzywych zaczerpniętych z publikacji źródłowych dopasowano metodą regresji nieliniowej rozkładu Weibulla (...)”, niestety nie przedstawia danych pierwotnych, z których korzystał, w związku z czym analitycy nie są w stanie odnieść się co do kwestii poprawności przedstawionych parametrów rozkładów.

- Charakterystyka populacji wejściowej, w zakresie odsetka pacjentów z powikłaniami kostnymi zostały oparte na badaniu Norgaard 2010. Wnioskodawca nie przedstawił żadnej dyskusji w celu uzasadnienia, dlaczego tylko to badanie dostarcza danych do modelu. Dla porównania, odsetki pacjentów z powikłaniami kostnymi pochodzące z badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dot. skuteczności kwasu zoledronowego, wynoszą dla badania Saad 2002 ok. 30%, a dla badania Fizazi 2011 ok 24%.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej (**Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą.**) przedstawiono koszty i konsekwencje stosowania ZOL/BSC (Zomikos), DEN (Xgeva), KLO, PAM oraz PLC/BSC w 10-letnim horyzoncie czasowym.

**Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji (10-letni horyzont czasowy), perspektywa wspólna**

Wynik	DEN (XGEVA)	ZOL/BSC (Zomikos)		PAM	KLO	PLC/BSC
		bez RSS	z RSS			
Koszty leków	████	████	████	████	████	█
Koszty SRE	████	████	████	████	████	████
Koszty pozostałe	██	██	██	██	██	██
<b>Koszty łączne</b>	████	████	████	████	████	████
Liczba lat życia (LY)	████	████	████	████	████	████
Liczba skorygowanych o jakość lat życia (QALY)	████	████	████	████	████	████
CUR [zł/QALY]	████	████	████	████	████	████

**Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, perspektywa wspólna**

Porównanie	Różnica efektów (QALY)	Różnica kosztów [zł]	ICUR [zł/QALY]	CZN [zł]	
				z ICUR	z CUR
Wariant bez RSS					
ZOL/BSC vs DEN	████	████	████	████	█
ZOL/BSC vs PAM	██	██	████	████	████
ZOL/BSC vs KLO	██	██	████	████	████
ZOL/BSC vs PLC/BSC	██	████	████	████	█
Wariant z RSS					
ZOL/BSC vs DEN	████	████	████	████	█
ZOL/BSC vs PAM	██	██	████	████	████
ZOL/BSC vs KLO	██	██	████	████	████
ZOL/BSC vs PLC/BSC	██	████	████	████	█

W tabeli powyżej (Tabela 35) przedstawiono wyniki uzyskane w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu dla porównania ZOL/BSC (Zomikos) z DEN (Xgeva), PAM, KLO oraz PLC/BSC w 10 letnim horyzoncie czasowym.

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie



Wg modelu wnioskodawcy stosowanie



Wg modelu wnioskodawcy stosowanie [REDACTED]

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie [REDACTED]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Zomikos wynosi z perspektywy wspólnej płatnika za usługi medyczne w wariacie bez RSS odpowiednio: [REDACTED]

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił oszacowania CZN wynikającej z porównania wartości CUR stosowanych technologii. Wartości CZN wynoszą odpowiednio w wariacie bez RSS: [REDACTED]

#### 4.5.3. Informacje z innych źródeł

Jak wspomniano w rozdziale 2.2. , w roku 2011 kwas zoledronowy (pod postacią handlową Zometa) był oceniany w Agencji. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne refundację kwasu zoledronowego w ramach wykazu leków refundowanych pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Poniżej znajduje się streszczenie informacji zawartych w raporcie AOTM-OT-0380 w zakresie oceny ekonomicznej leku.

Źródło: 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.

#### 4.5.4. Obliczenia własne agencji

W związku z brakiem przedstawienia przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wyliczeń ceny preparatu Zomikos zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, dla porównań ZOL z PAM i KLO, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne (analiza kosztów stosowania). Przyjęto następujące założenia:

- dawkowanie zoledronianu – zmienne: 4 mg co 3-4 tyg. ;
- dawkowanie klodronianu – 1600 mg/dz., wizyta u specjalisty 3 razy na rok;
- [REDACTED];
- przyjęto roczny horyzont czasowy oraz brak porzucania terapii;
- obliczenia przeprowadzono w wariacie bez RSS.

Tabela 36. Analiza kosztów stosowania ZOL, PAM, KLO

Porównanie	CZN [zł]		
	ZOL co 3 tyg.	ZOL co 3,5 tyg.	ZOL co 4 tyg.
██████████	██████	██████	██████

Analiza kosztów stosowania wykazała, iż dla porównania ██████████, zależnie od częstości stosowania ZOL cena zbytu netto, przy której koszty stosowania technologii są równe, wynosi ██████████

#### 4.5.5. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości (analiza scenariuszy)

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości badano wpływ następujących parametrów: roczne stopy dyskontowe, schemat dawkowania leków, pominięcie w modelu wybranych kategorii kosztów (leczenia zdarzeń niepożądanych, suplementacji wit. D + wapniem, leków – w postaci porzucania terapii), użyteczności, efektywność terapii, krzywa czasu do SRE, wysokość marży hurtowej.

Dla wybranych parametrów, dla których różnice pomiędzy wartością nową a wartością podstawową były ██████████ wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

##### Uwagi analityków:

▪ Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla ceny preparatu Xgeva. Analitycy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości pod kątem ceny detalicznej produktu Xgeva. I tak, w wariacie bez RSS w perspektywie wspólnej ██████████

██████████. W wariacie z RSS w perspektywie wspólnej ██████████

▪ Sposób implementacji parametru „porzucanie terapii” oraz dyskusja na ten temat zostały przedstawione w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

▪ W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne użyteczności z dodatkowych dwóch publikacji. W publikacji Reed 2004 przedstawiono wyniki użyteczności dla pacjentów bez SRE oraz pacjentów u których wystąpiło SRE, bez podziału na jego rodzaj. Należy zauważyć, iż wyniki użyteczności bazowej z publikacji Weinfurt 2005 są bardzo zbliżone do wyników dla pacjentów bez SRE w Reed 2004, co świadczy o dobrej poprawności tego parametru. Bardziej problematyczne jest określenie spadków użyteczności z publikacji Reed 2004. W publikacji przedstawiono wyniki dla różnych okresów obejmujących czas przed i po diagnozie SRE. Wnioskodawca w analizie uwzględnił wartość średnią z przedstawionych danych. Podejście to jest problematyczne. Należy zauważyć między innymi, iż im większy okres czasu wokół SRE tym mniejszy spadek użyteczności. Nie jest oczywiste, która z przedstawionych wartości (lub wartość średnia) będzie najlepsza do określenia spadku użyteczności w modelu. Jednocześnie w publikacji Reed 2004 również nie dokonano podziału na poszczególne SRE. Wartość użyteczności bazowej w publikacji Matza 2013 różniła się natomiast dość znacznie od wartości z pozostałych publikacji. Może to przede wszystkim wynikać z metodyki badania, w szczególności charakterystyki respondentów w nim uwzględnionych. Podczas gdy w publikacji Matza 2013 respondentami były osoby z populacji ogólnej (żaden z pacjentów nie miał nowotworu z przerzutami do kości), poprzednie publikacje dotyczyły pacjentów z przerzutowym RGK. Wydaje się więc, iż możliwość uogólnienia wyników przedstawionych w tej publikacji na populację pacjentów z przerzutowym RGK jest wątpliwa. Interesująca jest jednakże wartość spadku użyteczności dla ucisku rdzenia kręgowego oszacowana w publikacji Matza 2013, która była znacznie większa niż uwzględniona przez wnioskodawcę w modelu. Wartość którą wykorzystał wnioskodawca, przedstawiona w publikacji Weinfurt 2005, odnosi się do „innych SRE” co uwzględnia: ucisk rdzenia kręgowego, chirurgię kości oraz zmianę leczenia przeciwnowotworowego (w publikacji Reed 2004 również nie dokonano podziału na poszczególne SRE). Część autorów uważa, iż ucisk rdzenia kręgowego czy chirurgia kości jest związana z większym spadkiem użyteczności niż radioterapia lub złamanie. I tak przykładowo w publikacji Snedecor 2013 autorzy korzystając z tego samego źródła co wnioskodawca (Weinfurt 2005) uwzględnili w modelu dla ucisku rdzenia kręgowego i chirurgii kości spadek użyteczności określony dolną granicą przedziału ufności z publikacji.

---

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości badano wpływ zmienności następujących parametrów: skuteczność leczenia (w postaci parametrów względnych), użyteczności, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń (AE, SRE, dyskontynuacja leczenia), koszt leczenia AE, liczba hospitalizacji na SRE (pośrednio koszt SRE), parametry krzywej przeżycia, parametry krzywej czasu do SRE.

- Wyniki – wariant bez RSS, perspektywa wspólna

Z analizy krzywych opłacalności w wariancie bez RSS w perspektywie wspólnej wynika, iż dla porównania ZOL/BSC z PLC/BSC

KLO

Dla porównania ZOL/BSC z

Dla porównania ZOL/BSC u z PAM

Dla porównania ZOL/BSC z DEN/BSC

- Wyniki – wariant z RSS, perspektywa wspólna

Z analizy krzywych opłacalności w wariancie z RSS w perspektywie wspólnej wynika, iż dla porównania ZOL/BSC z PLC/BSC

KLO

Dla porównania ZOL/BSC z

Dla porównania ZOL/BSC z PAM

Dla porównania ZOL/BSC z DEN/BSC



Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent), wariant bez RSS – wartość ██████████

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Kwas zoledronowy vs kwas klodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
		ICUR	CZN (ZOL)	ICUR	CZN (ZOL)	ICUR	CZN (ZOL)	ICUR	CZN (ZOL)
Wariant główny	-	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie leków	zgodnie z ChPL (wartość średnia)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	zgodnie z ChPL (wartość minimalna)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	zgodnie z ChPL (wartość maksymalna)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Porzucanie terapii	nie uwzględniono	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Czas do wystąpienia SRE	krzywe z badania Norgaard 2010	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność leczenia	w oparciu o OR (dla ZOL z Saad 2002)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	w oparciu o OR (dla ZOL z Saad 2004)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	w oparciu o OR (z rozróżnieniem SRE)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczności	z publ. Reed 2004	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	z publ. Matza 2013	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zomikos) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

#### Populacja

Wielkość populacji docelowej wyznaczono kompilując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz z badań epidemiologicznych (Noorgard 2010, Hess 2006).

Przyjęto założenie, że zgoni odpowiadają pacjentom z zaawansowaną chorobą (stadium przerzutowe). Liczbę pacjentów nowodiagnostowanych oszacowano korzystając z danych z badania epidemiologicznego Noorgard 2010. Liczbę pacjentów z przerzutami do kości obliczono na podstawie odsetka pacjentów z przerzutami, u których występują przerzuty do kości, wyznaczonego w badaniu Hess 2006.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

3-letnim (począwszy od 2014 roku)

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- „aktualny” – kwas zoledronowy nie jest finansowany ze środków publicznych,
- „prognozowany” – kwas zoledronowy jest finansowany w ramach wykazu leków refundowanych.

Przyjęto 100% rozpowszechnienie leczenia w oszacowanej populacji. Na podstawie średniej długości leczenia rozważanymi preparatami wyznaczono średnią liczbę pacjentów pełnorocznych dla kolejnych lat analizy.

#### Koszty

W analizie uwzględniono wydatki ponoszone na leki (denosumab, kwas zoledronowy, pamidronian, klodronian), koszty podania leków i monitorowania terapii oraz koszty leczenia powikłań kostnych. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty suplementacji (wit. D + wapń) oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na prognozowanej liczbie zgonów, którą to wyznaczono w oparciu o dane polskiego rejestru nowotworowego (KRN). Dane skompilowano następnie z wynikami badań epidemiologicznych przeprowadzonych m.in. w populacji duńskiej. Oszacowana wielkość stanowi więc jedynie przybliżenie rzeczywistego stanu w Polsce i jest obarczona niepewnością spowodowaną różnorodnością źródeł danych.”
- „Ze względu na sposób kalkulacji liczebności populacji, niemożliwe okazało się dodatkowe zawężenie populacji do raka hormonoopornego (brak danych możliwych do uwzględnienia w toku obliczeń).”
- „W analizie przyjęto założenie, że każdy pacjent zdiagnozowany w kierunku przerzutów do kości w przebiegu hormonoopornego raka gruczołu krokowego rozpoczyna leczenie mające na celu zapobieganie powikłaniom kostnym. W podstawowym wariantcie analizy nie uwzględniono ponadto zmian i przerywania tego leczenia z przyczyn innych niż zgon. Poczynione założenia mogą powodować różnice

między prognozowanymi i rzeczywistymi wydatkami płatnika i prowadzą do wystąpienia niepewności oszacowania.”

- „Udziały leków wyznaczono w oparciu o prognozę historycznych danych dotyczących sprzedaży leków raportowanych przez NFZ. Dane te dotyczą jednak wyłącznie opakowań uwzględnionych w Polsce w wykazie leków refundowanych. Należy pamiętać, że część pacjentów może w pełni samodzielnie finansować terapię zapobiegającą powikłaniom kostnym, co wprowadza możliwą niepewność oszacowania z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego.”
- „Prognozowane udziały kwasu zoledronowego wyznaczono na podstawie danych o refundacji analizowanych leków w Czechach. Zakres wskazań refundacyjnych dla każdej z uwzględnionych w analizie substancji na rynku czeskim odbiega jednak od sytuacji w Polsce. Ze względu na odmienne wytyczne leczenia pacjentów dla poszczególnych wskazań terapeutycznych odsetek uzyskany na rynku czeskim może różnić się od analogicznej wartości na rynku polskim.”
- „Prawdopodobne wydaje się pojawienie w niedługim czasie na rynku leków stosowanych w analizowanym wskazaniu innych substancji niż objęte niniejszą analizą. Jednym z preparatów o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym w populacji docelowej i wymienianych w polskich wytycznych jest denosumab. W przypadku uwzględnienia tej (lub innej) substancji w wykazie leków refundowanych wydatki płatnika publicznego będą, z dużym prawdopodobieństwem, kształtowały się inaczej niż oszacowano w niniejszej analizie.”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak jest oszacowania pacjentów z hormonoopornością raka prostaty. Przedstawione oszacowania wyznaczają populację ze stadium przerzutowym raka prostaty.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / ND	W scenariuszu aktualnym (Zom kos nie jest refundowany) założenia zgodne z danymi NFZ. W scenariuszu prognozowanym założenia oparte na innych Źródłach.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	ND	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Ograniczeniem przedstawionych prognoz szacowania populacji jest brak podania zakresów niepewności dla ekstrapolowanych danych.

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak
--	-----	------

#### Uwagi analityków

Należy zwrócić uwagę na poczynione przez wnioskodawcę założenia i ich wpływ na wyniki analizy:

- Założenie: w modelu przyjęto 100% rozpowszechnienie leczenia w oszacowanej populacji.

W modelu przedstawionym przez wnioskodawcę przyjęto założenie, iż każdy z pacjentów będzie korzystał z jednej z terapii – klodronian, pamidronian, zoledronian. Modelowany był jedynie udział leków w rynku, przy założeniu, iż sumarycznie udziały tych technologii będą obejmowały całą populację.

Podejście takie jest równoważne pominięciu w analizie wpływu na budżet jednego z komparatorów jakim jest brak leczenia antyresorpcyjnego (denosumabu, pamidronianu, klodronianu). Sytuacja taka jest korzystna dla wnioskodawcy ze względu na największą różnicę w kosztach stosowania kwasu zoledronowego (w porównaniu do innych komparatorów) w przypadku porównania z brakiem leczenia antyresorpcyjnego. Pominięcie więc możliwości w której kwas zoledronowy zastępowałby najtańszą z obecnie dostępnych opcji wpływa na obniżenie inkrementalnych wyników analizy wpływu na budżet.

Jednocześnie należy zauważyć, iż dostępność bisfosfonianów (klodronian, pamidronian) w Polsce wydaje się być wysoka ze względu na wydawanie ich świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową, co może potwierdzać założenie o wysokim rozpowszechnieniu leczenia przyjęte przez wnioskodawcę. Wątpliwość budzi jednak zakres ich stosowania w przedmiotowym wskazaniu, na co wpływ może mieć brak wysokiej jakości dowodów potwierdzających ich skuteczność oraz rekomendacje kliniczne negatywnie odnoszące się do ich stosowania w przedmiotowym wskazaniu.

- Założenie: w modelu przyjęto docelowy udział w rynku zgodny z rynkiem czeskim. W pierwszej kolejności zastępowany przez zoledronian będzie pamidronian ze względu na zbliżoną drogę podania.

Wnioskodawca nie przedstawił kompletnej analizy rynku czeskiego z próbą wskazania czynników, które wpłynęły na ustalenie się obecnej równowagi na rynku. Brak takiej dyskusji uniemożliwia porównanie rynków (polskiego i czeskiego). Dyskusja przedstawiona przez wnioskodawcę dotyczy jedynie zakresu wskazań poszczególnych preparatów. Należy zauważyć, iż przedstawione w modelu oszacowania w momencie ustalenia się równowagi wskazują na ok. 42% udział zoledronianu, ok. 44% udział klodronianu oraz ok. 14% udział pamidronianu w rynku, podczas gdy dane z rynku czeskiego wskazują na udział zoledronianu w wysokości 42%, klodronianu 55% oraz pamidronianu 3%.

Dodatkowo należy zauważyć, iż zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę odnośnie udziału w rynku czeskim rozpatrywanych terapii, wyraźnie widać odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy udziałem w rynku zoledronianu i klodronianu. Może to wskazywać na inne czynniki powiązania leków na rynku niż droga podania leku, który to czynnik został wyeksponowany przez wnioskodawcę przy ustalaniu zastępowania terapii przez zoledronian. Jest to szczególnie istotne w połączeniu z wynikami analizy wrażliwości, gdzie wariantem maksymalnym (największe wydatki dla płatnika publicznego) jest wariant alternatywny zastępowania leków w rynku, uwzględniający proporcjonalne zastępowanie leków przez zoledronian.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

**Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej**

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
	2014	2015	2016
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	27 799	27 931	28 056
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	7 998	8 046	8 092
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	■	■	■

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	■	■	■

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ [mln zł]**

Kategoria kosztów	2014	2015	2016
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty kwasu zoledronowego	■	■	■
Koszty pamidronianu i klodronianu	29,15	29,49	29,85
Leczenie powikłań kostnych	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE</b>	■	■	■
<b>Scenariusz prognozowany</b>			
Koszty kwasu zoledronowego (bez RSS)	■	■	■
Koszty kwasu zoledronowego (z RSS)	6,37	18,24	24,79
Koszty pamidronianu i klodronianu	■	■	■
Leczenie powikłań kostnych	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE (bez RSS)</b>	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE (z RSS)</b>	■	■	■
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
Koszty kwasu zoledronowego (bez RSS)	■	■	■
Koszty kwasu zoledronowego (z RSS)	6,37	18,24	24,79
Koszty pamidronianu i klodronianu	■	■	■
Leczenie powikłań kostnych	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE (bez RSS)</b>	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE (z RSS)</b>	■	■	■

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zomikos) ze środków publicznych

#### Warianty skrajne analizy wpływu na budżet / Analiza wrażliwości

W analizie wnioskodawcy (Analiza Wpływu na Budżet) jako warianty minimalny i maksymalny zostały opisane warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości, dla których wyniki inkrementalne były odpowiednio najniższe i najwyższe (wariant minimalny – wariant uwzględniający możliwość porzucania terapii, wariant maksymalny – wariant uwzględniający proporcjonalne zastępowanie leków w rynku).

Parametrami ocenianymi w jednokierunkowej analizie wrażliwości były:

- zapadalność na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (wartość stała, prognoza liniowa)
- udział w rynku kwasu zoledronowego
- sposób zastępowania leków (zastępowanie proporcjonalne obydwu leków)
- częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego (raz na 4 tygodnie)
- porzucanie terapii (uwzględniono porzucanie)
- koszty leczenia działań niepożądanych
- koszty suplementacji wit. D + wapń

**Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, koszty inkrementalne (mln zł)**

Parametr *	Wariant	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
		2014	2015	2016	2014	2015	2016
Zapadalność na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości	Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
	Oszacowanie wg. wartości stałej z 2010 r.	■	■	■	■	■	■
	Oszacowanie wg. krzywej liniowej	■	■	■	■	■	■
Udział w rynku kwasu zoledronowego	Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
Zastępowanie leków	Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
	Proporcjonalnie kłodronian i pamidronian	■	■	■	■	■	■
Częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego	Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
	Podawanie ZOL i PAM co cztery tygodnie	■	■	■	■	■	■
Porzucanie terapii	Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■
	Uwzględniono możliwość porzucania leczenia	■	■	■	■	■	■

\* w tabeli pominięto parametry – koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty suplementacji wit. D + wapń jako mające niewielki wpływ na przedstawiane wyniki

Przedstawiona analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zomikos) ze środków publicznych

## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 42. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków w latach 2014-2016 [mln zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>ŁĄCZNIE</b>	[REDACTED]

Wnioskodawca w Analizie Racjonalizacyjnej przedstawił [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi analityków:

[REDACTED] Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wskazują, iż [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym należy podchodzić do przedstawionych oszacowań z ostrożnością.

## 7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 7.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne – rak gruczołu krokowego

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PUO 2011 (Polska)	<b>Kwas zoledronowy (dawka 4 mg i.v. co 4 tyg.) zalecany jest</b> u chorych na CRPC z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest jego podawanie chorym skutecznie leczonym systemowo) opóźnia wystąpienie tzw. niepożądanych zdarzeń kostnych; powoduje krótszy niż denosumab czas do wystąpienia SRE (17 vs. 21 mies.), ale rzadziej powoduje hipokalcemię (6 vs. 13%).
EAU 2012 (Europa)	<b>Kwas zoledronowy jest najszerzej przebadanym z grupy bisfosfonianów, które rekomendowane są w prewencji komplikacji kostnych.</b> Jednakże korzyści muszą być ważone względem toksyczności tych leków, w szczególności względem martwicy szczęki/żuchwy (Kat. A dowodów – oparta o dobrej jakości dowody naukowe uwzględniające rekomendowaną interwencję, zawierających co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne)
ESMO 2012 (Europa)	<b>Kwas zoledronowy i denosumab są rekomendowane</b> w leczeniu pacjentów znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych w wyniku CRPC z przerzutami do kości. (Poziom rekomendacji I - dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub meta-analizy dobrze zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności próby, siła rekomendacji: B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie rekomendowane)
AUA 2013 (USA)	<b>Kwas zoledronowy i denosumab są zalecane jako opcje terapeutyczne</b> w zapobieganiu SRE u pacjentów z CRPC z przerzutami do kości. (Opinia uwzględniona jako „opcja” w terapii – wyboru dokonuje lekarz wraz pacjentem; Poziom dowodów naukowych: C - niski)
NCCN 2013 (USA)	<b>Kwas zoledronowy i denosumab są rekomendowane</b> wśród mężczyzn z CRPC z przerzutami do kości w celu zapobiegania lub opóźniania występowania zdarzeń kostnych związanych z chorobą. (rekomendacja kategorii 1 – oparta o wysokiej jakości dowody naukowe; wypracowano jednolite stanowisko NCCN na temat skuteczności interwencji)
CCO 2012 (Kanada)	<b>Kwas zoledronowy lub denosumab są zalecane</b> jako leczenie ukierunkowane na zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z CRPC z przerzutami do kości.

### 7.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
PBAC 2012 (Australia)	Kwas zoledronowy (Zometa, Novartis) w przerzutach do kości w skutek raka prostaty lub raka piersi, szpiczaka mnogiego, hiperkalcemii w nowotworach złośliwych	<b>PBAC rekomenduje umieszczenie przez PBS* kwasu zoledronowego 4 mg w 100 mL roztworu do wlewu dożylnego</b> , na zasadzie minimalizacji kosztów refundacji kwasu zoledronowego koncentratu 4 mg w 5 mL do sporządzania roztworu do wlewu dożylnego w tym samym wskazaniu.  * Pharmaceutical Benefits Scheme
HAS 2010 (Francja)	ZOMETA® 4 mg/5 ml; Ponowne włączenie na listę leków refundowanych kwasu zoledronowego w ramach Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego	<b>HAS rekomenduje refundację kwasu zoledronowego</b> we wskazaniu: - leczenie hiperkalcemii indukowanej nowotworami oraz - <b>zapobieganie niepożądanym zdarzeniom kostnym</b> (patologiczne złamanie, kompresja kręgow i ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia i operacje kości) wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości Poziom refundacji: 65% Problem dotyczy poważnej choroby zagrażającej życiu. Na podstawie danych dostarczonych w nowym raporcie skuteczności i bezpieczeństwa leku, Rada Przejrzystości określa iloraz korzyści do bezpieczeństwa leku jako umiarkowany. Produkt ten jest lekiem pierwszego rzutu, który jest częścią objawowego leczenia hiperkalcemii lub zapobiegania powikłaniom kostnym. Istnieją alternatywne metody terapii.
SMC 2004 (Szkocja)	Kwas zoledronowy (Zometa, Novartis)	Stosowanie kwasu zoledronowego <b>nie jest rekomendowane</b> w ramach Szkockiej NHS w zapobieganiu SRE u pacjentów z zaawansowaną postacią raka prostaty z przerzutami do kości. Mimo stwierdzonej redukcji SRE w porównaniu do placebo w tej grupie pacjentów, całkowita ich redukcja była niewielka, a badanie wymaga ostrożności w uznaniu go za wystarczające, by na jego podstawie przyjąć kwas zoledronowy jako standardowe leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty. Analiza ekonomiczna została przedłożona przez producenta, ale jej jakość nie została oceniona jako wystarczająca do poparcia rekomendacji o kosztowej efektywności w stosunku do obecnej standardowej praktyki dotyczącej wnioskowanej interwencji w Szkocji.



### 7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące kwasu zoledronowego we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości - podsumowanie**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Pozytywna	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+		-
	USA	AUA 2013	+		-
	Kanada	CCO 2012	+		-
	Europa	ESMO 2012	+		-
	Europa	EAU 2012	+		Korzyści muszą być ważone względem toksyczności tych leków, w szczególności względem martwicy szczęki/żuchwy
	Polska	PUO 2011	+		U chorych z progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest jego podawanie chorym skutecznie leczonym systemowo)
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2012	+		-
	Francja	HAS 2010	+		We wskazaniu: zapobieganie niepożądanym zdarzeniom kostnym wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości
	Szkocja	SMC 2004		+	Niewielki efekt całkowity, niewystarczająca jakość analizy ekonomicznej



## 9. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 47. Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych





Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	„Poważne powikłania kostne u pacjentów z chorobą nowotworową są czynnikami <b>znamiennie obniżającymi jakość życia</b> (...). Zapobieganie tzw. poważnym zdarzeniom kostnym jest więc istotnym elementem leczenia onkologicznego w chorobach nowotworowych o szczególnie dużym ryzyku ujawnienia się przerzutów nowotworowych do kośćca. Przerzuty do kości występują u 65 – 75% chorych na raka prostaty. Najczęściej są to przerzuty osteoplastyczne słabo reagujące (jeśli w ogóle) na inne bisfosfoniany (kłodrionan, pamidrionian).”
	„wyniki badania (przyp. Saad 2002) wykazały – w porównaniu do placebo – możliwość: <ul style="list-style-type: none"> <li>• znamienne zmniejszenie (odpowiednio – 44% wobec 33%; p = 0,021) częstości występowania tzw. zdarzeń kostnych (...);</li> <li>• znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (odpowiednio – 363 dni wobec 321 dni; p = 0,011);</li> <li>• zwiększenie stopnia kontroli bólu i zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych;</li> <li>• uzyskania zadowalającej tolerancji leczenia.”</li> </ul>
	„Hormonooporny rak gruczołu krokowego (HRPC) jako ostatnie stadium zaawansowania raka gruczołu krokowego (RGK), jest chorobą bardzo trudną do leczenia, postępującą w krótkim czasie, wyniszczającą i prowadzącą nieuchronnie do zgonu z jej powodu. Większość chorych z HRPC posiada przerzuty do kości wymagające leczenia p/bólowego. Najczęstszymi powikłaniami z powodu przerzutów do kości są właśnie dolegliwości bólowe, złamania i deformacje kości wśród których najbardziej niebezpieczne są kompresyjne złamania kręgosłupa i ucisk na rdzeń kręgowy. Zapobieganie tym niepożądanym zdarzeniom kostnym (SRE) jest integralną składową leczenia raka stercza właśnie w stadium hormonooporności na leczenie kastracyjne. Przerzuty raka gruczołu krokowego do kości (pRKG) mają charakter osteoplastyczny (około 70%), mieszany i osteolityczny (30%). <b>Spośród bisfosfonianów, właśnie kwas zoledronowy jest najsilniejszym inhibitorem osteoklastów.</b> W wielu badaniach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> potwierdzono również hamujące działanie tego leku na przerzuty RGK zarówno o charakterze osteolitycznym jak i osteoplastycznym. W największym badaniu klinicznym u chorych z HRPC z przerzutami do kości z zastosowaniem kwasu zoledronowego 4mg lub 8mg podawanego dożylnie co 3 lub 4 tygodnie wykazano, że pacjenci w grupie z placebo mieli więcej powikłań kostnych 44% vs 33% w grupie z kwasem zoledronowym, podobnie ze złamaniami patologicznymi 22,1% vs 13,1%. Co więcej czas do pierwszego zdarzenia kostnego był dłuższy w grupie z zoledronianem poprawiając w ten sposób jakość życia u tych chorych. W następnych badaniach nad zoledronianem wykazano też, że bóle kostne ustępowały częściej w grupach pacjentów z zoledronianem u 33% w porównaniu do grupy placebo w której uzyskano odpowiedź u 25%. (...) Podawanie kwasu zoledronowego jest zalecane od wielu lat u chorych na RGK z przerzutami do kości celem prewencji powikłań kostnych przez: FDA, EAU, PTU, NCCN i wiele innych towarzystw i instytucji narodowych służby zdrowia jako terapia skuteczna w tym stadium choroby. W badaniach klinicznych nie wykazano jednak wpływu kwasu zoledronowego na zwiększenie czasu ogólnego przeżycia chorych na RGK. Podawanie kwasu zoledronowego jest ograniczone u pacjentów z uszkodzoną funkcją nerek kiedy GFR jest w granicach 30 – 60 ml/min a przeciwwskazane do podawania u chorych z GFR < 30 ml/min. Dość istotnym powikłaniem stwierdzanym u 2% - 4% leczonych bisfosfonianami jest martwica kości szczęki, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać konsultacje i o ile konieczne leczenie dentystryczne.”
	„ZOMIKOS/ kwas zoledronowy/ winien być zaliczany do leków refundowanych na poziomie odpłatności ryczałtowej, wobec udowodnionej jego skuteczności w postaci oryginalnej jaką jest ZOMETA firmy Novartis wiarygodna ekspertyza potwierdziła równoważność farmakologiczną preparatu ZOMIKOS. Kwas zoledronowy charakteryzuje się udowodnionymi naukowo korzyściami w zapobieganiu niekorzystnych zdarzeń kostnych u chorych opornych na kastrację/hormonoopornego/ raka stercza z przerzutami.”

Tabela 48. Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych






Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	-
	„Nie dotyczy”
	„Brak argumentów przeciwnych poza podanymi wyżej (przyp. Tabela 47. AWA) p/wskazaniem medycznymi do zastosowania tego leku.”
	-

Tabela 49. Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
	„Od długiego czasu zwracałem uwagę na potrzebę refundowania kwasu zoledronowego stosowanego w zapobieganiu poważnym zdarzeniom kostnym u chorych na raka prostaty. Brak refundacji powodował, że lek był stosowany w ramach procedury chemioterapii niestandardowej praktycznie tylko u chorych leczonych w ośrodkach onkologicznych. Niechęć urologów do kierowania chorych do ośrodków

	onkologicznych powodowała, że wielu chorych z przerzutami do kości było leczonych kłodronianami (doustnymi) i pamidronianami, których skuteczność w przerzutach osteoblastycznych jest wątpliwa.”
	„Finansowanie z publicznych środków stosowania kwasu zoledronowego (dawka 4 mg w 15-minutowym wlewie dożylnym powtarzana w odstępach 21-dniowych) w celu zapobiegania występowaniu kostnych powikłań u chorych na zaawansowanego i hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami w kościach jest uzasadnione w sytuacji wykorzystania innych możliwości postępowania przyczynowego (chemioterapia – docetaksel, kabazytaksel i mitoksnatron oraz hormonoterapia – octan abirateronu).”
	„Wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych wykazały gorsze rokowanie i krótsze przeżycie u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu RGK ze współistniejącymi powikłaniami kostnymi. Zwraca również uwagę wyższa śmiertelność w tej grupie chorych wg. Duńskiego rejestru nowotworowego. Moje własne stanowisko jest zgodne ze stanowiskiem przedstawionym w punkcie 1a (przyj. Tabela 47. Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych Tabela 47. AWA)
	„Poziom ryczałtowy odpłatności jest najkorzystniejszą formą finansowania tego rodzaju leczenia dla pacjentów i jednostek służby zdrowia.”

## Opinie organizacji pacjentów

„Krajowy Rejestr Nowotworów informuje, że każdego roku w Polsce diagnozowanych jest około 9 tysięcy nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego, natomiast w tym samym okresie umiera ok. 4 tysięcy. Blisko 70% nowozdiagnozowanych przypadków rak gruczołu krokowego następują przerzuty do kości. Dotychczas stosowany lek „ZOMETA” jest lekiem skutecznym w leczeniu zaawansowanego hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, ale świadczony tylko w ramach chemioterapii niestandardowej, dostępnej dla ograniczonej liczby chorych. Dodatkowym utrudnieniem dostępności chemioterapii niestandardowej są procedury jej przyznawania, mocno wydłużające czas na decyzję, często spóźnioną. Zielonym światłem dla skutecznej terapii w leczeniu nowotworów może być wg zapowiedzi Ministra Zdrowia zniesienie terapii niestandardowej do końca 2013 r. i oddanie w ręce specjalistów wyboru metody leczenia. (...) ZOMIKOS (kwas zoledronowy) jest rekomendowany w terapii powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami do kości spełnia wytyczne zalecane w Polsce (PTO/PUO) oraz w europie i na świecie (EAU/NCCN). Jako lek generyczny może mieć niską cenę, przez co będzie dostępny dla wszystkich potrzebujących pacjentów bez każdorazowego występowania o zgodę na leczenie do urzędnika do NFZ.

Pacjentami z przywołanymi powyżej przypadkami choroby nowotworowej w przeważającej większości to osoby w wieku powyżej 65 roku życia, emeryci legitymujący się niskimi dochodami.

Niska cena leku i ostateczna decyzja w jego stosowaniu w rękach lekarza prowadzącego terapię może być przełomem w walce z tą groźną chorobą.

Naszym zdaniem ZOMIKOS (kwas zoledronowy) powinien być finansowany ze środków publicznych.

Ciągle brak jest taniego nowej generacji leku skutecznego w walce z groźnym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Stosowane są obecnie w leczeniu tej groźnej choroby skuteczne, drogie leki, a jeśli w refundacji, to tylko w ramach terapii niestandardowej dla ograniczonej liczby pacjentów. Do uzyskania zgody na zastosowanie terapii niestandardowej jest dość długa i skomplikowana droga. Od urzędnika w NFZ zależy czy wniosek lekarza prowadzącego uzyska akceptację. Czas upływa, a pacjent z zaawansowanym stadium rozwoju nowotworu z rozsiewem do kości czeka i może się zdarzyć, że decyzja urzędnika z NFZ będzie spóźniona.

W Europie i na świecie o zastosowaniu terapii w leczeniu każdego rodzaju raka gruczołu krokowego decyduje lekarz prowadzący (szpital).

ZOMIKOS (kwas zoledronowy) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 4 mg/5 ml należy do leków o ugruntowanej pozycji na rynku w zakresie postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu z rozsiewem do kości.

Kwas zoledronowy jest dobrze poznany przez wieloletnie stosowanie w praktyce klinicznej i są przesłanki po temu aby był lekiem o niskiej cenie, dostępnym dla każdego pacjenta. Pacjenci od dawna oczekują zmian i równego traktowania w terapii z chorobą nowotworową tak groźną i trudną w zwalczaniu. (...)”

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego **Zomikos (kwas zoledronowy) 4mg/5ml**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w **prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości**. Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Stanowi 12,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Zaawansowanemu miejscowemu **RGK** na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz **przerzuty odległe zwykle w kościach** (w momencie rozpoznania 22% pacjentów ma stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla kwasu zoledronowego (ZOL) w rozpatrywanej populacji chorych wnioskodawca wskazał pamidronian (PAM), kłodronian (KLO), denosumab (DEN) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). Można przypuszczać, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej Zomikosu w pierwszej kolejności technologia ta będzie zastępować refundowane PAM i KLO. Będzie to zatem istotna i największa zmiana w udziale poszczególnych terapii refundowanych w rozważanym wskazaniu. Co do DEN można się spodziewać, że jego udział w rynku jest niewielki ze względu na brak refundacji i w obszarze zależności ZOL/DEN nie zajdą najprawdopodobniej większe zmiany.

### Skuteczność kliniczna

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 RCT:

- w jednym – Saad 2002, Saad 2004 – porównywano ZOL/BSC vs PLC/BSC
- w jednym – Fizazi 2011 – porównywano ZOL vs DEN
- w jednym – Small 2003 – porównywano PAM vs PLC
- w dwóch – Kylmala 1997 oraz Elomaa 1992 – porównywano KLO vs PLC

Głównym badaniem nad ZOL było badanie rejestracyjne dla Zomety – produktu leczniczego oryginalnego względem Zomikosu – Saad 2002, Saad 2004.

W opinii analityków Agencji za najmniej narażone na ryzyko wystąpienia błędów systematycznych należy uznać badania dla ZOL (Saad 2002, Saad 2004) i DEN (Fizazi 2011).

#### Porównanie ZOL/BSC vs PLC/BSC

Do 15 miesiąca badania mediana czasu do pierwszego SRE w grupie ZOL/BSC nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC/BSC uzyskano wynik ok. 10,7 miesiąca i były to różnice istotne statystycznie ( $p=0,011$ ). Analiza wykonana po 24 miesiącach wykazała już medianę w grupie ZOL/BSC o wartości ok. 16,3 miesiąca (488 dni) i również była ona istotnie statystycznie dłuższa od mediany w grupie PLC/BSC ( $HR=0,68$  (95% CI: 0,51; 0,91)).

Po 15 miesiącach analizowano również czas do zgonu oraz progresji. W grupie ZOL/BSC mediana OS była dłuższa niż w grupie PLC/BSC, ale nie wykazano istotności statystycznej. Mediana czasu do progresji okazała się natomiast taka sama w obu grupach. Brak danych dla analogicznych wartości po 24 miesiącach.

Po 15 oraz 24 miesiącach badania w grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów doświadczających SRE (RR wyniosło odpowiednio [redacted]).

Po 15 miesiącach badania, wśród składowych SRE odnotowano, że w grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów ze złamaniami patologicznymi ogółem ([redacted]), przy czym nie wykazano różnic istotnych statystycznie w składowych tych złamań:

pozakręgowych i kręgowych. Dla pozostałych składowych SRE – ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia kości, zabieg chirurgiczny kości, zmiana terapii przeciwnowotworowej – nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. Nie podano analogicznych informacji po 24 miesiącach.

Po 24 miesiącach badania w grupie ZOL/BSC w porównaniu z grupą PLC/BSC było istotnie statystycznie mniej pacjentów z objawowymi SRE (██████████). Parametru tego nie analizowano wcześniej, po 15 miesiącach.

Zarówno po 15, jak i po 24 miesiącach nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do odsetka zgonów w obu grupach.

Zaobserwowano wzrost nasilenia bólu w skali BPI (główny punkt końcowy w ocenie jakości życia) u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, przy czym w grupie ZOL/BSC wzrost ten był mniejszy niż w grupie PLC/BSC. Różnice nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej po 15 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: 0,29; 0,87), PLC/BSC: 0,88 (95% CI: 0,61; 1,15) i  $p=0,134$  oraz po 18 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: bd), PLC/BSC: 0,95 (95% CI: bd) i  $p=0,075$ . Na korzyść ZOL/BSC zaobserwowano je natomiast po 21 miesiącach: ZOL/BSC: 0,56 (95% CI: bd), PLC/BSC: 1,07 (95% CI: bd) i  $p=0,014$  oraz po 24 miesiącach: ZOL/BSC: 0,58 (95% CI: bd), PLC/BSC: 1,05 (95% CI: bd) i  $p=0,024$ .

Skala analgetyczna wykazała również większy wzrost od wejścia do badania dla pacjentów w grupie PLC/BSC w porównaniu z grupą ZOL/BSC, ale zarówno po 15, jak i 24 miesiącach nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. W odniesieniu do sprawności w skali ECOG, doszło do wzrostu po 15 miesiącach względem wartości wejściowych, jednak bez różnic istotnych statystycznie między grupami. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZOL/BSC a PLC/BSC w odniesieniu do ogólnego funkcjonowania ocenianego za pomocą kwestionariuszy FACT-G i EURO-QoL. Przy wykorzystaniu każdego z kwestionariuszy w obydwu grupach raportowano spadek ogólnej sprawności porównując stan wyjściowy do stanu z obserwacji po 15 miesiącach, jednak brak jest wartości umożliwiających przeprowadzenie analizy.

#### Porównanie ZOL vs DEN

Wykazano, że mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE w grupie ZOL jest istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie DEN (HR=0,82 (95% CI: 0,71; 0,95)). Istotność statystyczną w tym zakresie uzyskano zarówno w analizie non-inferiority ( $p=0,0002$ ), jak i superiority ( $p=0,008$ ). Publikacja Fizazi 2011 podaje także wyniki dla parametru 'czas do pierwszego i kolejnych SRE' i wskazuje, że DEN istotnie statystycznie wydłużał go w porównaniu do ZOL, jednak brak jest bardziej szczegółowych danych oprócz liczby zdarzeń w grupie DEN (494) i ZOL (584), podano także wynik 'Rate Ratio' wynoszący 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94) i  $p=0,008$ .

Analizowano również czas do zgonu oraz progresji. W grupie ZOL mediana OS była nieznacznie dłuższa niż w grupie DEN i nie wykazano istotności statystycznej. Mediana czasu do progresji okazała się natomiast taka sama w obu grupach.

W grupie ZOL odsetek pacjentów doświadczających SRE był wyższy niż w grupie DEN i wynik był istotny statystycznie (██████████). Analiza w rozbiciu na składowe SRE nie wykazała znamienności statystycznej między grupami w żadnej z nich, tj. odsetku pacjentów ze zdarzeniami wymagającymi radioterapii kości, złamaniami patologicznymi, uciskiem rdzenia kręgowego czy zabiegiem chirurgicznym kości.

Odsetek zgonów w grupie ZOL okazał się być nieco niższy niż w grupie DEN i różnica nie była znamienna statystycznie.

W badaniu Fizazi 2011, do oceny jakości życia użyto kwestionariusza FACT-P składającego się z kwestionariusza FACT-G, szeroko używanego swoistego instrumentu pomiaru jakości życia, oraz dodatkowych pytań swoistych dla raka prostaty. Średnia zmiana od wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G, wyniku całkowitego FACT-P, domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI w tygodniu 73 wskazała na obniżenie jakości życia w obydwu grupach. Porównanie pomiędzy grupami wskazało na większe średnie obniżenie wyniku całkowitego FACT-G w grupie ZOL w porównaniu do grupy DEN. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia (spadek FACT-TOI  $\geq 5$  punktów) był porównywalny pomiędzy grupami. Wartości początkowe średniego wyniku EQ-5D i VAS były podobne w obydwu grupach. Średnia zmiana wykazywała wolniejszy spadek w grupie DEN

podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie VAS.

Czas do zwiększenia nasilenia bólu (mediana dla ZOL: 142 dni, DEN: 145 dni; HR = 0,97; p = 0,64), czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu (mediana dla ZOL: 80 dni, dla DEN: 86 dni.; HR = 0,93; p = 0,17), i czas do zmniejszenia nasilenia bólu (mediana dla ZOL: 92 dni, dla DEN: 113 dni; HR = 0,93; p = 0,34) były porównywalne w obu grupach. Zwiększenie oraz zmniejszenie nasilenia bólu były definiowane jako odpowiednio wzrost i spadek o dwa punkty w skali BPI względem wartości wyjściowych w części dotyczącej oceny „największego bólu”. Czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu definiowany był jako czas do uzyskania oceny > 4 punkty w skali BPI w części dotyczącej oceny „największego bólu”.

#### Porównanie PAM vs PLC

W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zmianie wyników w skali BPI (w zakresie największego, średniego i najmniejszego natężenia bólu) pomiędzy PAM a PLC w okresie 2 oraz 7 miesięcy. PAM nie wykazał korzyści w porównaniu z PLC w zakresie uśmierzenia bólu kości oraz redukcji częstości SRE.

#### Porównanie KLO vs PLC

Badania nad KLO, w przeciwieństwie do ZOL, nie oceniały wpływu leczenia na prewencję powikłań kostnych, a skupiały się na ocenie terapii pod względem wpływu na nasilenie bólu.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono metaanalizy badań Elomaa 1992 i Kylmala 1997 w zakresie punktów końcowych dotyczących odczuwania bólu. W pierwszym miesiącu wszystkie oceniane punkty końcowe dotyczące bólu (brak bólu w ocenie lekarza, brak bólu w ocenie pacjenta, brak użycia analgetyków) i w trzecim miesiącu punkt końcowy dotyczący braku bólu w ocenie pacjenta osiągnęły istotność statystyczną na korzyść KLO, przy założeniu metodyki obliczeń zgodnej z metodyką wnioskodawcy.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

##### Porównanie ZOL/BSC vs PLC/BSC

W ciągu 15 miesięcy najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle kości i występowały one częściej w grupie PLC/BSC w porównaniu do grupy ZOL/BSC – odsetki pacjentów wynosiły odpowiednio 61% i 50%. Kolejnymi co do częstości zdarzeniami były nudności i zaparcia występujące jednak ze zbliżoną częstością między ocenianymi grupami. Pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż u ok. 30% pacjentów w grupie.

W grupie ZOL/BSC w porównaniu do grupy PLC/BSC pacjenci częściej doznawali objawów grypopodobnych typowych dla bisfosfonianów: gorączki (20% vs 13%), bólu mięśni (25% vs 18%), zmęczenia (33% vs 25%), częściej też obserwowano anemie (27% vs 18%). Ponadto, ok. 6% pacjentów więcej w grupie ZOL/BSC w porównaniu do PLC/BSC doznawało obrzęków kończyn dolnych i zawrotów głowy. Pozostałe zdarzenia występowały u dość zbliżonego odsetka osób.

Publikacja Saad 2002 informuje także o zdarzeniach niepożądanych występujących w grupie ZOL 8/4 mg/BSC. Zgodnie z oczekiwaniami, większa początkowo dawka ZOL miała przełożenie na częstsze niż w grupie ZOL 4 mg/BSC raportowanie części zdarzeń niepożądanych, m.in. bólu kości, nudności, zaparc, wymiotów, jadłowstrętu i zawrotów głowy.

Publikacja Saad 2004 odnosząca się do 24-miesięcznego okresu obserwacji nie podaje danych na temat bezpieczeństwa, stwierdza jedynie, że po 24 miesiącach badania profil bezpieczeństwa ZOL nie uległ zmianie względem tego, który był obserwowany w czasie pierwszych 15 miesięcy.

##### Porównanie ZOL vs DEN

Stwierdzono większą częstość występowania w grupie DEN zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg CTCAE (DEN: 72%, ZOL: 66%), przy czym odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami nie różnił się znacznie między grupami (DEN: 63%, ZOL: 60%). Zdarzenia prowadzące do przerwania terapii oraz do zgonu występowały u podobnego odsetka osób.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia, ból pleców, utrata apetytu występujące jednak ze zbliżoną częstością między ocenianymi grupami. Pozostałe zdarzenia występowały rzadziej niż u ok. 30% pacjentów w grupie.

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie stwierdzono różnic w odniesieniu do odsetka osób doświadczających infekcji, nowotworu czy zaburzeń czynności nerek, a także osteonekrozy szczęki lub żuchwy. W grupie DEN natomiast w porównaniu do grupy ZOL pacjenci częściej doznawali

hipokalcemii (13% vs 6%), w tym poważnej hipokalcemii (5% vs 1%). W grupie ZOL zaobserwowano z kolei zwiększoną częstość występowania reakcji ostrej fazy podczas pierwszych trzech dni leczenia (ZOL:18%, DEN:8%).

#### Porównanie PAM vs PLC

W grupie PAM w porównaniu z grupą PLC częściej występowały następujące zdarzenia niepożądane: ból kości, nudności, gorączka oraz spadek masy ciała. Dodatkowo z powodu zdarzeń niepożądanych przestało uczestniczyć w badaniu 12/182 (7%) pacjentów w grupie PAM oraz 13/196 (7%) pacjentów w grupie PLC.

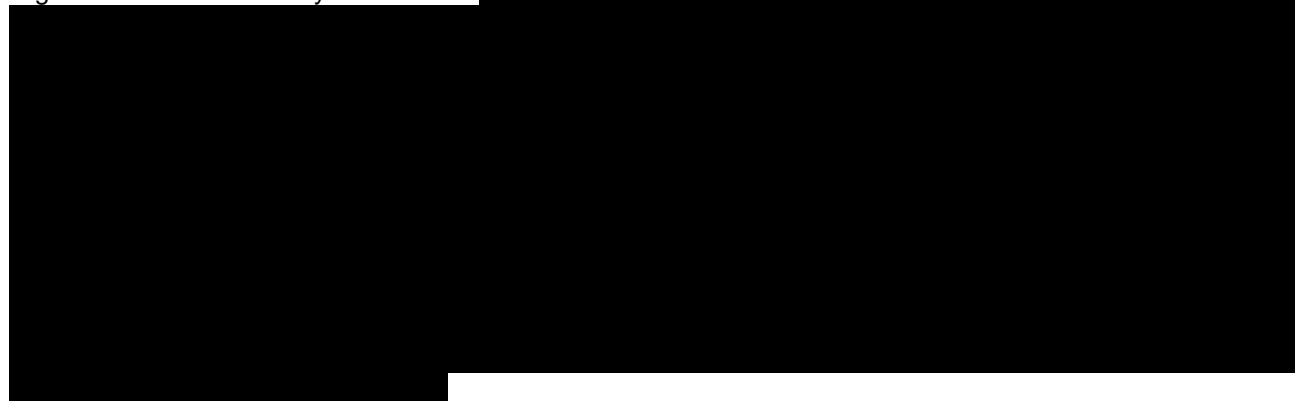
#### Porównanie KLO vs PLC

ChPL dla produktów leczniczych zawierających KLO niewiele mówią o bezpieczeństwie tej substancji. Donoszą o znacznej częstości występowania biegunek i ogólnie częstych zaburzeniach w obrębie przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). Często też występuje bezobjawowa hipokalcemia.

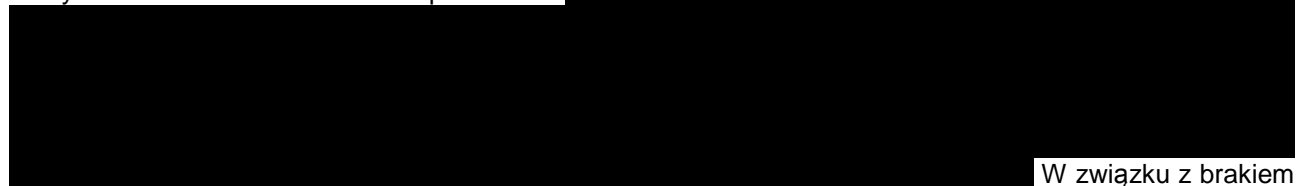
#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której porównano opłacalność preparatu Zomikos (kwas zoledronowy) w porównaniu z: denosumabem (preparat Xgeva), pamidronianem, kłodronianem oraz placebo (dodanym do BSC), w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Analizę przeprowadzono dla 10-letniego (w praktyce dożywotnego) horyzontu czasowego z użyciem modelu Markowa.

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie



Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Zomikos wynosi z perspektywy wspólnej płatnika za usługi medyczne w wariantach bez RSS odpowiednio:



W związku z brakiem przedstawienia przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wyliczeń ceny preparatu Zomikos zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, dla porównań ZOL z PAM i KLO, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne. Analiza kosztów stosowania wykazała, iż dla porównania



Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to:

- problematyczne założenia modelu w zakresie jego struktury, w tym w szczególności założenia dotyczące utrzymywania się spadków użyteczności, możliwość wystąpienia tylko jednego SRE;



- niska porównywalność wyników modelu z innymi analizami oraz modelami ekonomicznymi;
- uwzględnienie w modelu parametrów opartych o założenia własne, niewynikające z dostępnych danych.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**



---

Wnioskodawca oszacował, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zomikos we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, [REDACTED]

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to: [REDACTED].

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Stosowanie ZOL w rozważanej populacji chorych zalecane jest przez następujące towarzystwa medyczne: NCCN (2013), AUA (2013), CCO (2012), ESMO (2012), EAU (2012), PUO (2011). W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, ZOL uzyskał pozytywne opinie w Austrii (PBAC 2012) oraz Francji (HAS 2010), a negatywna w Szkocji (SMC 2004).

#### **Uwagi dodatkowe**

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Zomikos (kwas zoledronowy) jest finansowany [REDACTED]

## 11. Źródła

### Piśmiennictwo

- AUA 2013 Cookson MS et al., Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. The Journal of urology. 2013 May 9. pii: S0022-5347(13)04327-9
- Carter 2011 Carter JA, Joshi A, Kaura S, et al. Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands. Journal of Medical Economics. 2011; 14(3):288–298.
- CCO 2012 Cancer Care Ontario. Prostate Cancer Treatment Pathway. Disease Pathway Management Secretariat. November 2012. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=253732>
- CHMP 2009 CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw, z dnia 24.09.2009 r.
- ChPL Bonefos Charakterystyka produktu leczniczego Bonefos
- ChPL Prolia Charakterystyka produktu leczniczego Prolia
- ChPL Sindronat Charakterystyka produktu leczniczego Sindronat
- ChPL Xgeva Charakterystyka produktu leczniczego Xgeva
- ChPL Zometa Charakterystyka produktu leczniczego Zometa
- ChPL Zomikos Charakterystyka produktu leczniczego Zomikos
- EAU 2012 Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf)
- Elomaa 1992 Elomaa I, Kylmä T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. International Urology and Nephrology. 1992; 24(2):159–166
- EPAR Xgeva European Medicines Agency. Assessment Report for Xgeva. EMA 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002173/WC500110384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002173/WC500110384.pdf)
- ESMO 2010 Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol. 2013 May;24(5):1141-62
- Fizazi 2011 Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011; 377(9768):813-822.
- Fonseca 2011 Cunio Machado Fonseca M, Tannus Branco de Araújo G, Etto H, et al. Economic Evaluation of Clodronate and Zoledronate in Patients Diagnosed With Metastatic Bone Disease From the Perspective of Public and Third Party Payers in Brazil. Clinical Therapeutics. 2011; 33(11):1769–1780.e2.
- Ford 2011 Ford J, Cummins E, Sharma P, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Aberdeen HTA Group, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/6>
- HAS 2010 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/zometa\\_-\\_ct-5593.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/zometa_-_ct-5593.pdf)
- Henk 2012 Henk HJ, Kaura S. Assessment of zoledronic acid treatment patterns and clinical outcomes in patients with bone metastases from genitourinary cancers. Journal of medical economics. 2012; 15(1):185–194.
- Hess 2006 Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer. 2006; 106(7):1624–1633
- Krzakowski 2011 Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
- Kylmala 1997 Kylmä T, Taube T, Tammela TL, et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. British Journal of Cancer. 1997; 76(7):939–942
- Mackiewicz-Wysocka 2012 Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. Expert Opin. Investig. Drugs. 2012.
- Matza 2013 Matza LS, Chung K, Van Brunt K, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. 2013. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0443-2>
- NCCN 2013 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Prostate cancer. Version 2.2013. <http://www.nccn.com/nccn-cancer-resources.html>
- Norgaard 2010 Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). The Journal of urology. 2010; 184(1):162–167.

PBAC 2012 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/2012-08-24-positive-recommendations>

PUO 2011 Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.

Reed 2004 Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2004; 171(4):1537–1542.

Saad 2002 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458-1468.

Saad 2004 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 96, No. 11, June 2, 2004

Small 2003 Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(23):4277-4284.

SMC 2004 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Zoledronic\\_acid\\_INDEPENDENT\\_REVIEW\\_PANEL.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Zoledronic_acid_INDEPENDENT_REVIEW_PANEL.pdf)

Snedecor 2013 Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of medical economics*. 2013; 16(1):19–29.

Soborczyk 2007 Soborczyk A, Deptała A, Markery nowotworowe w praktyce klinicznej, *Choroby Serca i Naczyń* 2007, tom 4, nr 4, 184–189, [http://www.chsin.viamedica.pl/darmowy\\_pdf.phtml?indeks=15&indeks\\_art=139](http://www.chsin.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=15&indeks_art=139)

Stanisławowski 2009 Stanisławowski M, Kmieć Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postępy Hig Med Dosw* 2009; 63: 234-241.

Stopeck 2012 Stopeck A, Rader M, Henry D, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *Journal of medical economics*. 2012; 15(4):712–723.

Szczekli k 2011 Szczekli k A, et al. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.

URPL 2011 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych - ważna informacja, dotycząca stosowania produktów leczniczych zawierających bisfosfoniary i związanego z tym ryzyka atypowych złamań kości udowej. (21.12.2011). [http://www.urpl.gov.pl/pl-komun\\_katy-bezbp/wazna-informacja-dotyczaca-stosowania-produktow-leczniczych-zawierajacych-bisfosfoniary-i-zwiazanego-z-tym-ryzyka-atypowych-zlaman-kosci-udowej](http://www.urpl.gov.pl/pl-komun_katy-bezbp/wazna-informacja-dotyczaca-stosowania-produktow-leczniczych-zawierajacych-bisfosfoniary-i-zwiazanego-z-tym-ryzyka-atypowych-zlaman-kosci-udowej)

Weinfurt 2005 Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2005; 16(0923-7534 (Print)):579–584.

Xie 2011 Xie J, Namjoshi M, et al. Economic Evaluation of Denosumab Compared with Zoledronic Acid in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *J Manag Care Pharm*. 2011; 17(8):621-34.

## 12. Załączniki

Załącznik 1.

Załącznik 2. Analiza ekonomiczna. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00. Joanna Sękiewicz, Joanna Krzystek, Mateusz Hałdaś, Jakub Rutkowski. Kraków – marzec 2013

Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00.

Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Wersja 1.00.