



Rekomendacja nr 69/2013

z dnia 24 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zomikos 4 mg/5 ml, acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zomikos 4 mg/5 ml, acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Warunkiem finansowania leku, poprzez umieszczenie go w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w grupie innych bisfosfonianów, jest obniżenie kosztów terapii poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie korzystnych instrumentów dzielenia ryzyka tak, by uzyskać poziom efektywności kosztowej określony obowiązującymi przepisami prawa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową, w grupie innych bisfosfonianów.

Warunkiem finansowania leku jest obniżenie jego ceny co najmniej do poziomu efektywności kosztowej lub zastosowanie znacznie efektywniejszych instrumentów dzielenia ryzyka.

Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zomikos (kwas zoledronowy) 4mg/5ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany następująco: w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego



z przerzutami do kości, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Stanowi on 12,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce.

Zaawansowaniu 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty.

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

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

Alternatywna technologia medyczna

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 wpływają 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 Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko.

Jako komparatory dla kwasu zoledronowego (ZOL) w rozpatrywanej populacji chorych wnioskodawca wskazał pamidronian (PAM), klodronian (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

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną kwasu zoledronowego (Zomikos) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 RCT: po jednym porównującym ZOL/BSC vs PLC/BSC, ZOL vs DEN, PAM vs PLC, dwa porównujące 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 powikłania kostnego (ang. *skeletal related event*, 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 [redacted]. 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 wyjściowych, 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 (RR=1,13 (95% CI: 1,01; 1,27)). 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”.

Skuteczność praktyczna

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. 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.

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.

Analiza zdarzeń kostnych (SRE) bez dostosowania do czynników zakłócających i bez uwzględniania 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.

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.

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%).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Alerty dotyczące wpływu terapii kwasem zoledronowym na funkcje nerek publikowano na stronach MHRA oraz FDA. Na stronie EMA oraz URPL zidentyfikowano alerty dotyczące atypowych złamań w trakcie terapii bisfosfonianami. 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. 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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. Analizę przeprowadzono dla 10-letniego (w praktyce dożywotniego) horyzontu czasowego z użyciem modelu Markowa. W analizie uwzględniono koszty związane z zastosowaniem analizowanych leków u pacjentów, koszty leczenia działań niepożądanych wywołanych terapią oraz koszty związane z występującymi powikłaniami kostnymi.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z brakiem przedstawienia przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wyliczeń ceny preparatu Zomikos zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, [redacted] Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Analiza kosztów stosowania wykazała, iż dla porównania [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było 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.

Wielkość populacji docelowej wyznaczono kompilując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz z badań epidemiologicznych (Noorgard 2010, Hess 2006). Populację pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) w latach 2014 – 2016 jest szacowana na poziomie 517, 1 480, 2 012 osób. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim (począwszy od 2014 roku) horyzoncie czasowym. W analizie rozważono dwa scenariusze:

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

W analizie uwzględniono wydatki ponoszone na leki (denosumab, kwas zoledronowy, pamidronian, kłodronian), 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.

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]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku przedstawił dwa rozwiązania:

- wprowadzenie proponowanego we wniosku refundacyjnym instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Zomikos, które w opinii wnioskodawcy spowoduje, że w latach 2014-2016 wielkość uwolnionych środków osiągnie 15,9 mln zł;
- rozdzielenie grupy limitowej „45.0 – Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone” na dwie grupy limitowe oddzielnie dla produktów jednoskładnikowych oraz złożonych. spowoduje uwolnienie kolejnych 68,6 mln zł, co łącznie stanowić będzie 84,5 mln zł.

Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wskazują, iż przedstawiony RSS brany pod uwagę sam nie jest w stanie zapewnić zwrotu płatnikowi publicznemu poniesionych na refundację preparatu Zomikos wydatków. Zaproponowany RSS powoduje jedynie zmniejszenie, nie zaś całkowity zwrot wydatków NFZ.

Oszacowania przedstawione dla propozycji rozwiązania polegającego na podziale grupy limitowej „45.0 – Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone” przedstawione są jako ekstrapolacja wyników z pierwszego roku na lata kolejne w postaci przyjęcia we wszystkich latach tej samej wartości.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy zmian wielkości sprzedaży w analizowanych grupach. W związku z powyższym należy podchodzić do przedstawionych oszacowań z ostrożnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 Australii (PBAC 2012) oraz Francji (HAS 2010), a negatywne w Szkocji (SMC 2004).

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.04.2013 r., Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18439-1/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Zomikos 4 mg/5 ml, acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EAN 5909990948994, we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie oceny leku Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie oceny leku Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.
2. 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 AOTM-OT-4350-7/2013.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.