



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

Rada 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.

Uzasadnienie

Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej. Rada uznała, że lek powinien być finansowany w ramach wykazów leków refundowanych, zgodnie z obecną praktyką refundacji innych bisfosfonianów.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Zomikos (kwas zoledronowy) 4mg/5 ml, 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) 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.



Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kwas zoledronowy (ZOL) 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 ZOL hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, ZOL 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla 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 badaniu – Saad 2002, Saad 2004 – porównywano ZOL/BSC vs PLC/BSC; w badaniu Fizazi 2011 porównywano ZOL vs DEN; w badaniu Small 2003 porównywano PAM vs PLC; a w badaniach Kylmala 1997 oraz Elomaa 1992 porównywano KLO vs PLC. Głównym badaniem nad ZOL było badanie rejestracyjne dla Zometry – 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 zdarzenia kostnego (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 (OS) oraz 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.

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 [REDAKOWANE]).

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 ([REDAKOWANE]), 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 $p=0,134$ ani 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 nasilenia bólu 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 (OS) oraz do 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 [REDACTED]. Analiza w rozbiciu na składowe SRE nie wykazała znamienności statystycznej między grupami w żadnej z nich, tj. wśród 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 ≥ 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”.

Analitycy Agencji uznali, że przedstawione w analizie wnioskodawcy porównania ZOL vs PAM i ZOL vs KLO są mało wiarygodne, w związku z czym poprzestali na porównaniach komparatorów względem placebo:

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 uśmierzania 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

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, zaparcia, 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.

Propozycja instrumentów dzielenia ryzyka

Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 dożywotniego) horyzontu czasowego z użyciem modelu Markowa. Jako że wzajemne relacje efektywności klinicznej kwasu zoledronowego vs. pamidronian oraz vs. kłodronian uznano za mało wiarygodne, w analizie ekonomicznej przyjęto efektywność kliniczną PAM i KLO na poziomie efektywności placebo.

Wg modelu wnioskodawcy stosowanie

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto (CZN) produktu leczniczego Zomikos wynosi z perspektywy

wspólnej płatnika za usługi medyczne w wariantcie bez RSS odpowiednio: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z brakiem przedstawienia przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wycień 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 [REDAKTOWANE]

Oszacowania analizy ekonomicznej 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; [REDAKTOWANE]
- 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, [REDAKTOWANE]

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

preparatów w rynku.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca w analizie racjonalizacyjnej przedstawił [REDAKTOWANE]:

Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wskazują, [REDAKTOWANE]

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Stosowanie ZOL w rozważanej populacji chorych zalecane jest przez sześć towarzystw medycznych. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, ZOL uzyskał pozytywne opinie w Austrii (PBAC 2012) oraz Francji (HAS 2010), a negatywną w Szkocji (SMC 2004).

Dodatkowe uwagi Rady

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

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-7/2013, Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, czerwiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawione na posiedzeniu w dniu 24.06.2013r.