



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy)

we wskazaniu:

„Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z
zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym
przerzuty osteolityczne”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-31/2013

Data ukończenia: 13.02.2014

Wykaz skrótów**AE** – Analiza Ekonomiczna**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**AK** – Analiza Kliniczna**ATC** – (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji**AWB** – Analiza Wpływu na Budżet**bd** – brak danych**BMD** – (ang. *bone mineral density*) – gęstość mineralna kości**BPI** – (ang. *Brief Pain Inventory*)**BSC** – (ang. *Best Supportive Care*) – najlepsze leczenie podtrzymujące**CD** – cena detaliczna**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**CHT** – chemioterapia**CI** – (ang. *Confidence Interval*) – przedział ufności**CZN** – cena zbytu netto**DDD** – (ang. *Defined Daily Dose*) – zdefiniowana dawka dzienna**GUS** – Główny Urząd Statystyczny**HCM** – (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*) – kardiomiopatia przerostowa**HR** – (ang. *Hazard Ratio*) – hazard względny**HTA** – (ang. *Health Technology Assessment*) – ocena technologii medycznych**i.v.** – (łac. *intra vene/intravenosus*) – dożylnie**ICD** – (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych**ICUR** – (ang. *incremental cost-utility ratio*) – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów**IL** - Interleukina**IRR** – (ang. *incidence rate ratio*) iloraz częstości**IS** – istotność statystyczna**ISS** – (ang. *International Staging System*) – Międzynarodowy System Stopniowania**ITT** – (ang. *intention-to-treat analysis*) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej**KRN** – Krajowego Rejestru 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.)**M-CSF** - czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów**MD** – (ang. *Mean Difference*) – średnia różnica**MTC** – (ang. *mixed treatment comparision*) – metaanaliza sieciowa**nd** – nie dotyczy**NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia**NMR** – (ang. *Nuclear magnetic resonance*) – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego**OR** – (ang. *Odds Ratio*) – iloraz szans**ORR** – (ang. *overall response rate*) – całkowity odsetek odpowiedzi**OS** – (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite

p.o. – (łac. *per os*) – doustnie

PET-CT – (ang. *Positron emission tomography–computed tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna – tomografia komputerowa

PFS – (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby

PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa

PKB p.c. – Produkt Krajowy Brutto per capita

PLC – placebo

PO – poziom odpłatności

PTH-rP – (ang. *Parathyroid hormone-related protein*) – Peptyd PTH-podobny

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RANKL – (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*) – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B

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

RD – (ang. *Risk Difference*) – różnica ryzyk

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

RR – (ang. *Relative Risk*) – ryzyko względne

RTG – (ang. *Radioisotope thermoelectric generator*) – rentgenografia

RTH – (ang. *radiotherapy*) – radioterapia

SD – (ang. *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

SMC – (ang. *Scottish Medicines Consortium*)

SMR – (ang. *Skeletal Morbidity Rate*) – chorobowość kostna

SRE – (ang. *skeletal-related events*) – 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

TGF- β – (ang. *Transforming Growth Factor beta*) – transformujący czynnik wzrostu

TIH – (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*) – hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową

TNF – (ang. *Tumor Necrosis Factor*) – czynnik martwicy guza

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.)

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.)

VAR – (ang. *vector autoregression*) – autokorelacja wektorowa

VEGF – (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

ZN – zdarzenia niepożądane

ZOL – Kwas zoledronowy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actavis Export International Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Actavis Export International Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Actavis Export International Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	18
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. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	33
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	39
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	39
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.4.3. Obliczenia własne agencji	41
5. Ocena analizy wpływu na budżet	42

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	44
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	44
5.3.2. Obliczenia własne agencji	46
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	47
8. Opinie ekspertów.....	48
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	49
10. Kluczowe informacje i wnioski	52
11. Źródła.....	56
12. Załączniki	58

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

12.12.2013 r.
MZ-PLR-460-20121-1/KB/13

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;
 - Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747
- Wnioskowane wskazanie:
Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

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

- Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730

- Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730

- Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

- Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730
- Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747

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

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wnioskodawca

Actavis Export International Limited
BLB 016 Bulebel Industrial Estate
ZTN 3000, Zejtun,
Malta

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 12.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-20121-1/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 produktów leczniczych:

- **Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;**
- **Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane we wskazaniu: Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 22.01.2014 r., znak AOTM-OT-4350-31(12)/GN/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 23.01.2014 r., znak MZ-PLR-460-20121-2/KB/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 31.01.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-20121-3/KB/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Agnieszka Głowacka, Agnieszka Nadzieja-Kozioł, Monika Małkiewicz, Anna Olszyńska, Karolina Dziadek. Warszawa, 29 listopada 2013 r.
- Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Agnieszka Kalinowska, Dominika Łabęcka, Maciej Dzik, Grzegorz Binowski. Warszawa, 27 stycznia 2014
- Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Agnieszka Kalinowska, Dominika Łabęcka, Maciej Dzik. Warszawa, 27 stycznia 2014

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

Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

Kwas zoledronowy (produkt leczniczy Zometa) był oceniany w ramach wskazania: w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi". Rekomendacja Rady Konsultacyjnej została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące ocenianego wskazania

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Stanowisko RK nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	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. Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa®) w prewencji pow kłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi. <u>Uzasadnienie:</u> 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

Zapobieganie powikłaniom kostnym w przerzutach osteolitycznych

	<p> 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>
--	--

Ponadto kwas zoledronowy (produkty lecznicze Zometa i Zomikos) był oceniany w ramach wskazań: „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)” oraz „Prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” (produkt leczniczy Zomikos).

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 – denosumab. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Stanowisko RP nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>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></p> <p>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>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>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></p> <p>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 [REDAKOWANE] jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego nowotwory piersi, płuca i prostaty należą do najczęściej dających przerzuty w struktury kostne. 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. W wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP) często dochodzi do hiperkalcemii. (Ford 2011, Stanisławowski 2009)

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 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 patogenezy, ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są:

- złamanie patologiczne kręgow lub innych kości,
- ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu,
- hiperkalcemia,
- konieczność stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu zmian w kościach.

(Szczeklik 2011, Ford 2011, Mackiewicz-Wysocka 2012, Stanisławowski 2009)

Epidemiologia

Kościec jest trzecim, pod względem częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów do kości zależy od rodzaju nowotworu. W przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego zajęcie układu kostnego odnotowuje się u ok. 65–75% pacjentów, w przebiegu raka tarczycy u ponad połowy (60%). Przerzuty do kości obserwuje się też między innymi wśród chorych na raka płuca (częstość przerzutów 30–40%), raka pęcherza moczowego (30–40%), czerniaka skóry (15–45%) oraz raka nerki (20–25%). (Rolski 2010)

Etiologia i patogeneza

Przerzuty do kości klasyfikuje się zwyczajowo jako osteolityczne (procesy resorpcji kości są bardziej intensywne niż procesy kościotworzenia) lub osteoblastyczne (procesy kościotworzenia są bardziej intensywne niż procesy resorpcji kości). Zmiany osteolityczne są charakterystyczne szczególnie dla zaawansowanego raka piersi, natomiast zmiany osteoblastyczne dla zaawansowanego raka prostaty. Niezależnie jednak od rodzaju nowotworu, u większości pacjentów z przerzutami do kości występują nieprawidłowości w procesach resorpcji i kościotworzenia.

Najczęstszymi zmianami kostnymi w przebiegu nowotworów są zmiany osteolityczne. Zmiany te prowadzą zazwyczaj do powstania wzajemnych interakcji między komórkami nowotworowymi, osteoklastami i osteoblastami. Oddziaływanie te wpływają na wyniszczanie kości i proliferację komórek guza.

Do syntetyzowanych przez nowotwór czynników pobudzających różnicowanie, namnażanie i aktywację komórek kościogubnych należą: IL-1, -6, -8, -11, TNF, sRANKL, M-CSF, TGF- β , VEGF, MMP, PTH, PTH-rP i prostaglandyny. IL-1, -6, -8 i TNF są cytokinami mogącymi stymulować osteoklastogenezę w sposób niezależny od RANKL, podczas gdy M-CSF wzmacnia wytwarzanie RANKL przez komórki podścieliska i przedłuża funkcjonowanie osteoklastów blokując ich apoptozę.

Osteoliza nowotworowa wpływa na syntezę czynników wzrostu: BMP, IGF-1, TGF- β i bFGF. Sekrecja większej ilości czynników proosteolitycznych jest wynikiem wzmożonej proliferacji komórek nowotworowych. TGF- β i uwolnione jony Ca^{2+} stymulują komórki nowotworowe do wydzielania PTH-rP, które aktywuje osteoblasty do ekspresji RANKL. W ten sposób dochodzi do zamknięcia autostymulacji rozkładu kości w przebiegu nowotworu. (Stanisławowski 2009)

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są:

- Ból – występuje u około 70–95% chorych z przerzutami do kości. Często objaw ten pojawia się jeszcze przed zaobserwowaniem wyraźnych zmian destrukcyjnych w tkance kostnej. Na początku ból jest okresowy, jednak w późniejszej fazie przybiera charakter bólu ciągłego. Przerzuty do kręgów Th 12/L1 mogą powodować ból w okolicach talerza biodrowego, stawu krzyżowo-biodrowego lub innych miejscach. 80% chorych z przerzutami do kości wskazuje, że ból jest incydentalny i powstaje podczas konkretnej czynności, jak ruch, kaszel, itp.
- Złamania patologiczne – jest najpoważniejszym powikłaniem kostnym w wyniku rozsiewu do kości. Występuje u około 5-15% pacjentów. Najczęściej dochodzi do złamania kości udowej lub kości ramiennej. Ponad 80% przypadków spowodowane jest rozsiewem do kości w przebiegu raka piersi, nerki, płuca lub tarczycy.
- Hiperkalcemia – najczęściej występuje u chorych na szpiczaka mnogiego, raka piersi i raka płuca. Hiperkalcemia polega na zwiększeniu stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy. Powstaje w wyniku zwiększonej resorpcji kostnej, zmniejszonego wydzielania wapnia w dystalnych odcinkach kanalików nerkowych oraz zwiększonej reabsorpcji wapnia w proksymalnych odcinkach kanalików nerkowych.
- Zaburzenia neurologiczne – są następstwem ucisku rdzenia przez odłamy kostne, nacieku w kanale kręgowym lub zaburzenia krążenia krwi. Do innych objawów rozsiewu do kości należy upośledzenie funkcji szpiku kostnego. (Rolski 2010)

Diagnostyka

Wstępne rozpoznanie przerzutu nowotworów do kości może być ustalone już na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego, ponieważ obraz kliniczny rozsiewu jest charakterystyczny. By potwierdzić wstępne rozpoznanie należy wykonać badanie obrazowe:

- badanie radiologiczne (metoda mało czuła) – ujawnia obecność ognisk osteolizy i zwiększonej gęstości kostnej, zatarcie granic i zmiany struktury kości,
- scyntyografię kości (metoda mało swoista) – w przypadku zmian osteolitycznych metoda ta ma mniejszą przydatność i odsetek wyników fałszywie ujemnych może sięgać nawet 50%,
- tomografię komputerową i rezonans magnetyczny (wysoka czułość i swoistość) – rzadko stosowane w codziennej praktyce klinicznej. (Rolski 2010)

Leczenie

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 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
Kod ATC	M05BA08
Postać	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Kwas zoledronowy
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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.</p> <p>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"> – 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.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20.04.2012 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. ▪ Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. tumor-induced hypercalcaemia-TIH) u dorosłych pacjentów.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, cytrynian sodu) ▪ Karmienie piersią
Dawkowanie	<p>Zapobieganie powikłaniom kostnym: 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji</p> <p>Hiperkalcemia: jednorazowa dawka 4 mg, i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji</p> <p>Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę. (ChPL Zoledronic acid Actavis)</p>
Status leku sierocego	NIE

Uwagi analityków

Wnioskowane wskazanie, tj. „zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne” jest odmienne od wskazania rejestracyjnego dla kwasu zoledronowego, tj. „zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z

zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości”. Wcześniej wskazuje na populację pacjentów z przerzutem nowotworu do kości, natomiast później na nowotwory w przebiegu których występuje zajęcie kości.

W szczególności w opinii analityków Agencji wnioskowane wskazanie, w przeciwieństwie do wskazania z ChPL nie obejmuje pacjentów z chorobą kości w przebiegu szpiczaka mnogiego. Szpiczak mnogi charakteryzuje się rozrostem w szpiku kostnym. Choroba kości w przebiegu szpiczaka mnogiego jest następstwem oddziaływania komórek szpiczaka na osteoklasty (prowadząc do zwiększonej resorpcji kości) oraz na osteoblasty (zmniejszona odpowiedź na resorpcję kości). W związku z powyższym w zmianach kostnych w przebiegu szpiczaka mnogiego są głównie osteolityczne, a zajęcie kości jest największe spośród wszystkich nowotworów. W przeciwieństwie do szpiczaka mnogiego, w przebiegu innych nowotworów w celu dotarcia do kości komórki nowotworowe muszą migrować z obszaru pierwotnego guza (wystąpienie przerzutu do kości) podczas gdy szpiczak mnogi rozrasta się w kości co z definicji nie jest przerzutem. (Gertz, Rajkumar, Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, 2014).

Powyższe wskazuje na trudności w interpretacji wnioskowanego wskazania. Przedstawiony we wniosku zapis wskazania może spowodować w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania kwasu zoledronowego ze środków publicznych ograniczyć populację w której możliwe będzie jego zastosowanie poprzez wyłączenie pacjentów, u których osteoliza jest spowodowana przez czynniki inne niż przerzut guza do kości (np. pacjenci z chorobą kości w przebiegu szpiczaka mnogiego).

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w oparciu o zalecenia PTOK, PGSz, ESMO, NCCN, ASCO. Korzystano z najnowszych możliwych wytycznych wydanych po 2010 roku. Ograniczono przegląd do wytycznych dot. nowotworów najczęściej dających przerzuty do kości (piersi, płuca) oraz ogólnie bólu nowotworowego.

Dodatkowo przedstawiono wytyczne leczenia szpiczaka mnogiego.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
Ból nowotworowy (kostny)		
Polska	PTOK 2013	Radioterapia, leki przeciwbólowe według „drabiny analgetycznej”, bisfosfoniany , denosumab , unieruchomienie chirurgiczne (stabilizacja)
Europa	ESMO 2012	Kwas zoledronowy , denosumab lub pamidronian (tylko w raku piersi) (+ suplementacja Ca i wit. D) powinny być stosowane jako leczenie dodatkowe do radioterapii paliatywnej
USA	NCCN 2013	Należy rozważyć terapię lekami wpływającymi na strukturę kości (np. bisfosfonianami)
Nowotwór piersi		
Polska	PTOK 2013	Bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Dawkowanie bisfosfonianów: pamidronian : 90 mg i.v. (wlew ≥ 90-min.) co 28–42 dni lub 60 mg i.v. co 21 dni; klodronian : 1500 mg i.v. (wlew ≥ 2-godz.) co 28–42 dni lub 1600 mg p.o. (1-2 x / dz.); zoledronian : 4 mg i.v. (wlew 15-min.) co 28–42 dni. Denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek). Denosumab należy kojarzyć z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie: 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej.
Europa	ESMO 2012	Bisfosfoniany lub denosumab powinny być stosowane w leczeniu symptomatycznych przerzutów do kości (aby złagodzić objawy i zmniejszyć ryzyko powikłań kostnych).
USA	NCCN 2013	Denosumab , kwas zoledronowy lub pamidronian (+ suplementacja Ca i wit. D z każdym) powinny być stosowane razem z chemo- lub hormonoterapią gdy występują przerzuty do kości, oczekiwane przeżycie ≥ 3 mies., a czynność nerek jest właściwa.
USA	ASCO 2011	Zaleca się stosować denosumab (120 mg podskórnie co 4 tyg.), pamidronian dożylnie (90 mg wlew ≥ 2 godz.) lub kwas zoledronowy (4 mg wlew ≥ 15 min.) co 3 do 4 tygodni. Leki te są terapią dodatkową i nie zaleca się ich stosowania jako podstawowego leczenia bólu nowotworowego (jako leczenie podstawowe bólu nowotworowego zaleca się: analgetyki, chemioterapię systemową, radioterapię i/lub hormonoterapię).
Nowotwór płuca		
Polska	PTOK 2013	Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może opóźnić występowanie kostnych powikłań.
Europa	ESMO 2012	Kwas zoledronowy redukuje częstość występowania powikłań kostnych i jest zalecany w stadium IV raka płuca z przerzutami do kości. Denosumab jest „niegorszy” i wykazuje trend w kierunku przewagi nad kwasem zoledronowym w odniesieniu do zapobiegania powikłaniom kostnym.
USA	NCCN 2014	W przypadku występowania przerzutów do kości należy rozważyć terapię denosumabem lub bisfosfonianami .


Szpiczak mnogi		
Polska	PGSz 2013	<p>Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:</p> <p>Kwas zoledronowy 4 mg i.v. co 3–4 tygodni. Leczenie kwasem zoledronowym ma największe uzasadnienie w związku z wykazaniem przedłużonego czasu przeżycia w stosunku do kwasu klodronowego (wskazana suplementacja wapnia i wit. D).</p> <p>Kwas pamidronowy 30–90 mg i.v. co 3–4 tygodni. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg i.v. są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych (wskazana suplementacja wapnia i wit. D).</p> <p>Kwas klodronowy 1600 mg/dz (2 x 800 mg) p.o. <i>à la longue</i>, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie.</p> <p>Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na szpiczaka plazmocytozy, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytozy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą NMR lub PET-CT, korzyść z leczenia bisfosfonianami nie jest pewna.</p>
Polska	PTOK 2013	<p>Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybko rozpoczęta skuteczna chemioterapia. Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w szpiczaku plazmocytozy, natomiast dla bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii najbardziej udokumentowane działanie profilaktyczne w stosunku do powikłań kostnych mają leki z grupy bisfosfonianów.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronian) u wszystkich chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosuje się chemioterapię. Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy, ponieważ w ostatnich badaniach wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych. Kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powłkań kostnych. Natomiast kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku.</p> <p>Dodatkową opcją leczenia powłkań kostnych jest radioterapia, zalecana szczególnie w przypadku umiejscowionego bólu kostnego. Radioterapia może powodować u części chorych całkowite ustąpienie objawów, w tym głównie bólu, zaburzeń neurologicznych lub wyczuwalnego guza typu plasmocytoma.</p>
Europa	ESMO 2013	Brak informacji o leczeniu w celu zapobiegania powłkaniom kostnym.
USA	NCCN 2014	U wszystkich pacjentów stosujących leczenie pierwotnej choroby powinni otrzymywać bisfosfoniany (pamidronian , kwas zoledronowy)

Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie stwierdzają, że w ramach leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości powinno stosować się denosumab lub bisfosfoniany. Do najczęściej wymienianych bisfosfonianów należą kwas zoledronowy oraz pamidronian.

Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Kategoria	Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz – Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Klodonian – ok 3 tys. pacjentów – głównie droga doustna Pamidronian – obecnie najczęściej stosowany ok 5 tys. pacjentów Ibandronian – brak refundacji w leczeniu we wskazaniu jw. – (nie posiadam informacji czy lek w Polsce jest stosowany w w/w wskazaniu, jeśli tak to sporadycznie) Zoledronian – brak refundacji we wskazaniu jw. (nieliczni pacjenci) Denosumab – p-ciało monoklonalne p- RANKL – brak refundacji (wysoka cena, nieliczni pacjenci) Brak leczenia – prawdopodobnie ok. 2 tys. osób Inne: radioterapia, izotopy promieniotwórcze – mogą być stosowane niezależnie od leków antyosteolitycznych	Obecnie najczęściej stosowane są w tej grupie chorych preparaty pamidronianu i klodonianu. Denosumab nie jest w Polsce refundowany.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Pamidronian	Kwas zoledronowy może potencjalnie zastąpić 100% terapii pamidronianem i klodonianem
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Klodonian	Klodonian, pamidronian
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Zoledronian lub denosumab	Najskuteczniejszy jest denosumab, nie refundowany w Polsce. Wśród preparatów stosowanych w tym wskazaniu spośród bisfosfonianów, najwyższą skuteczność ma kw. zoledronowy.
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2011 roku u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do kości zalecają stosowanie denosumabu 120 mg podskórnie co 4 tygodnie, pamidronianu w dawce 90 mg w 2-godzinym wlewie dożylnym lub kwas zoledronowy 4 mg w 15-minutowym wlewie dożylnym co 3-4 tygodnie. Wytyczne American Society of Clinical Oncology u chorych na szpiczaka mnogiego zalecają podawanie co 3-4 tygodni pamidronianu 90 mg w 2-godzinym wlewie i.v. lub kwasu zoledronowego 4 mg w 15-minutowym wlewie i.v. Zaleca się stosowanie i.v. pamidronianu lub kwasu zoledronowego u chorych z bólem wywołanym przez zmiany osteolityczne oraz jako leczenie wspomagające u chorych napromieniowanych, otrzymujących analgetyki lub poddawanych interwencji chirurgicznej w celu ustabilizowania złamań dokonanych lub zagrażających.	Zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu bez wskazania rodzaju bisfosfonianu.

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

W ramach obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu dostępne są leki zawierające substancje czynne dinatrii pamidronas i dinatrii klodronas. Leki znajdują się w załączniku A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 7. Refundowane produkty lecznicze zawierające pamidronian i klodronian

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	CD	WLF	PO	WDŚ
Pamidronian*					
Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	150,57	150,24	ryczałt	3,53
Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	301,01	300,47	ryczałt	3,74
Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 30 ml	451,36	450,71	ryczałt	3,85
Pamifos-30, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	2 fiol.s.subs. (+2 rozp. szkło)	304,26	300,47	ryczałt	6,99
Pamifos-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp. szkło)	304,26	300,47	ryczałt	6,99
Pamifos-90, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp. szkło)	450,71	450,71	ryczałt	3,2
Pamisol 3mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	142,64	142,64	ryczałt	3,2
Pamisol 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	273,65	273,65	ryczałt	3,2
Pamisol 9 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 9 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	404,21	404,21	ryczałt	3,2
Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 6 ml (PE)	449,57	449,57	ryczałt	3,2
Klodronian**					
Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (1 poj. 100 szt.)	303,09	301,01	ryczałt	5,28
Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (10 blist. po 10 szt.)	303,09	301,01	ryczałt	5,28
Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	303,07	301,01	ryczałt	5,26
Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	361,21	361,21	ryczałt	3,2

* Grupa limitowa 146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy

** Grupa limitowa 146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas klodronowy

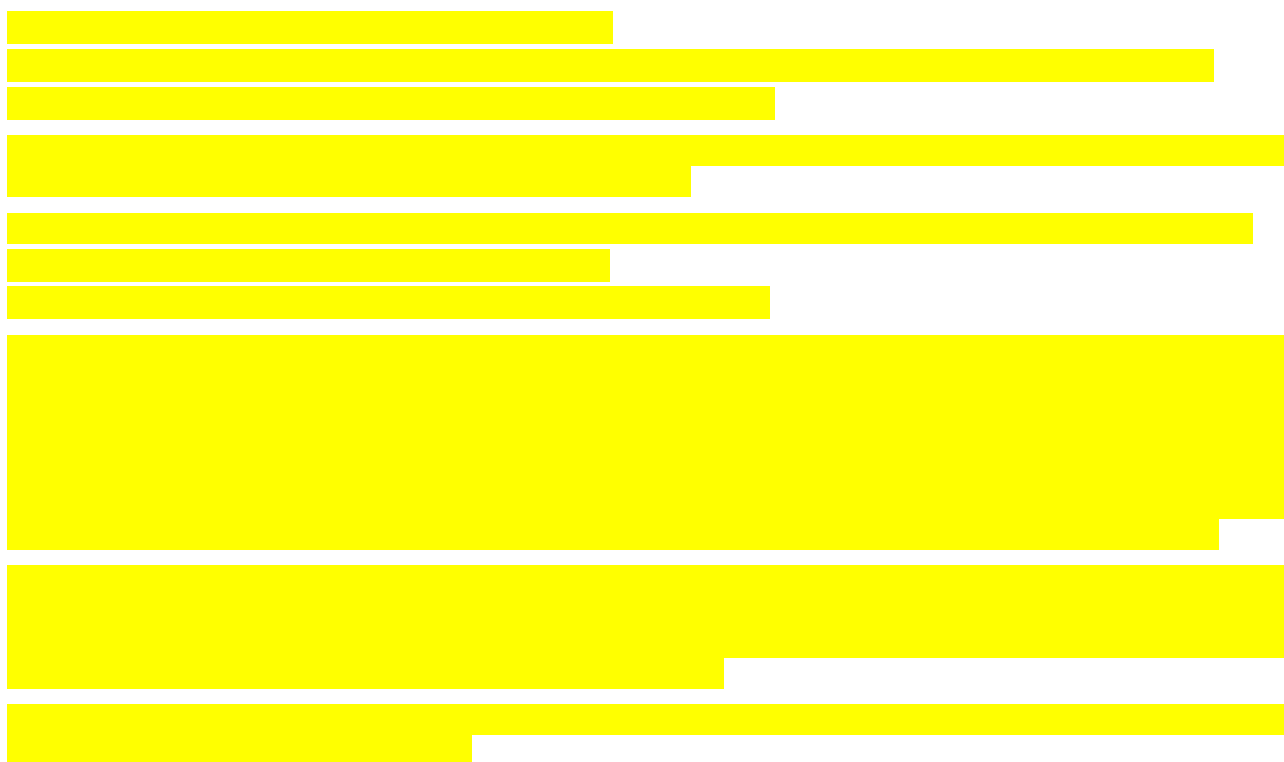
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Wybór zasadny
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Wybór zasadny

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AK wnioskodawca zidentyfikował następujące przeglądy systematyczne:

W ramach wyszukiwania własnego Agencji analitycy zidentyfikowali dodatkowo przegląd systematyczny Palmieri 2013.

W AWA przedstawiono jedynie przeglądy Palmieri 2013 (bez nowotworu prostaty) i Pozostałe przeglądy wraz z wnioskami autorów opisane są w analizach wnioskodawcy.

Palmieri 2013

Celem przeglądu Palmieri 2013 było porównanie efektywności stosowania bisfosfonianów (kwas zoledronowy, clodronian, pamidronian, ibandronian i.v. oraz p.o.), w populacji pacjentów z powikłaniami kostnymi w przebiegu przerzutowych nowotworów piersi i prostaty oraz szpiczaka mnogiego.

Przeszukano bezę PubMed (Medline), do grudnia 2012 r. Syntezę wyników przeprowadzono przy użyciu metaanalizy sieciowej (MTC – ang. mixed treatment comparison), jako punkt końcowy przyjmując roczną częstość SRE.

Do przeglądu zostały włączone tylko badania z randomizacją. Ostatecznie zidentyfikowano 17 publikacji (7 w raku piersi, 3 w raku prostaty, 7 w szpiczaku mnogim). 7 badań dotyczyło kwasu zoledronowego (4 mg i.v. co 3-4 tyg.), 5 pamidronaianu (60/90 mg i.v. co 3-4 tyg.), 4 klodronaianu (1,6-2,4 g p.o. codziennie), 2 ibandronaianu i.v. (6 mg co 3-4 tyg.), 2 ibandronaianu p.o. (50 mg codziennie).

Tabela 9. Wybrane wyniki Palmieri 2013 (pominięto raka prostaty)

Bisfosfonian	Rak piersi [^]		Szpiczak mnogi	
	ER (%)*	AIR**	ER (%)	AIR
Kwas zoledronowy	—	1,60 (1,53)	—	1,43
Klodronian	42 (72)	2,29 (2,63)	33	1,90
Pamidronian	29 (58)	2,07 (2,41)	15	1,64
Ibandronian i.v.	6 (30)	1,70 (1,98)	75	2,49

Ibandronian p.o.	4 (22)	1,67 (1,87)	—	—
Placebo / gr. kontrolna	106 (150)	3,30 (3,82)	72	2,45

^ wartości w nawiasach po wykluczeniu z MTC badania Kohno 2005 (rasa żółta)

* ER – excess rate – nadmiarowa częstość (w odniesieniu do kwasu zoledronowego)

** AIR – annual incidence rate – roczna częstość

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż w ocenianych populacjach najskuteczniejszym z bisfosfonianów wydaje się być kwas zoledronowy. W populacji pacjentów z nowotworem piersi na kolejnym miejscu pod względem skuteczności znalazł się ibandronian (obydwie postaci), natomiast u pacjentów ze szpiczakiem mnogim pamidronian.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i typu badań (randomizowane badania kliniczne). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 03.02.2014 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na wczesnego raka	brak
Interwencja	kwas zoledronowy podawany w 15-minutowym wlewie (dawkowanie: 4 mg, co 3-4 tyg.)	inna niż wymienione	uwagi pod tabelą
Komparatory		inne niż wymienione	uwagi pod tabelą
Punkty końcowe	brak ograniczeń	-	uwagi pod tabelą
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa)	przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	brak
Inne kryteria	publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	brak

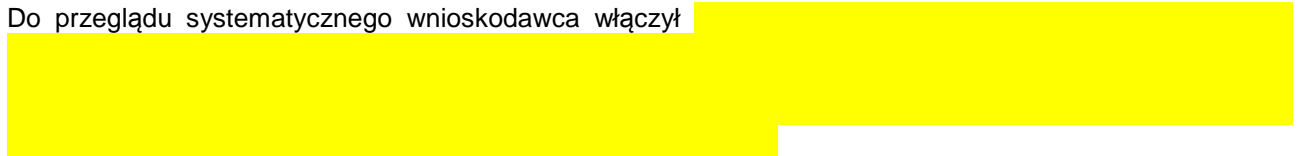
Uwagi analityków:

3. Zgodnie z opisem wnioskodawcy punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w analizie oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np.

farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył



Szczegółowa charakterystyka badań z randomizacją włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <hr/> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań RCT wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

[Redacted text block]

W opinii analityków Agencji wymienione ograniczenia są słuszne.

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach przedłożonego przeglądu systematycznego wnioskodawca wyszukał badania, w których bezpośrednio porównywano wnioskowaną technologię (kwas zoledronowy) z wybranymi komparatorami

Kolejnym ograniczeniem wynikającym z przyjętej strategii wyszukiwania (i wyboru komparatorów) jest ograniczenie populacji dla której wskazano dane dotyczące skuteczności kwasu zoledronowego.

Wnioskodawca w przedłożonym przeglądzie systematycznym nie przeprowadził syntezy ilościowej wyników. Według wnioskodawcy za przyjęciem takiego podejścia przemawiały następujące argumenty:

W ramach weryfikacji analiz wnioskodawcy zidentyfikowano następujące ograniczenia (wszystkie nieistotne dla wniosków końcowych analizy) przedstawiania wyników przez wnioskodawcę:

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badania z randomizacją [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawiono jedynie wyniki bezpieczeństwa w oparciu o badania z randomizacją. Badania retrospektywne włączone do AK charakteryzują się małą liczbą włączonych pacjentów (w porównaniu do badań z randomizacją) oraz niższą wiarygodnością niż badania z randomizacją, w związku z czym zdecydowano się na ich pominięcie w AWA (szczegółowe wyniki dostępne w AK).

Badania z randomizacją [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 6 publikacji opisujących analizy ekonomiczne - [redacted].

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/metodyka	Populacja	Int.	Wybrane wyniki/wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Uwagi analityków Agencji

[Redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. [Redacted]

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)
Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

W analizach uwzględniono następujące kategorie kosztów:

[Redacted]

Model

[Redacted]

[Redacted] Kalkulacja kosztów została przeprowadzona w programie MS Excel.

[Redacted]

Model został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

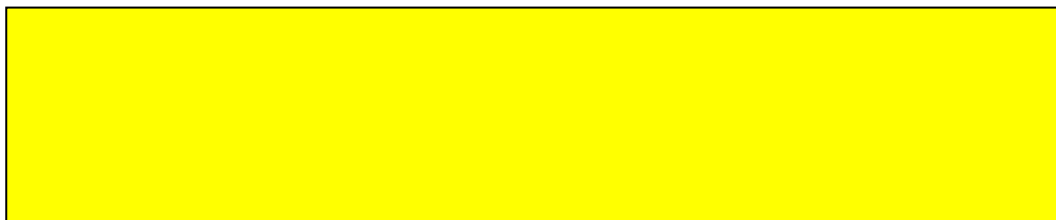
Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [Redacted]

Parametr	[Redacted]	[Redacted]	Źródło
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]. Model został

dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skróty programu MS Excel. Schemat modelu:



[Redacted]

[Redacted]

Założenia do modelu (ZOL vs KLOD; szpiczak mnogi) wg wnioskodawcy:

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 26. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [Redacted]

Parametr	[Redacted]	[Redacted]	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Tabela 27. [Redacted]

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

* średnia z oszacowania kosztu poszczególnych technologii medycznych

** brak danych w publikacji Mahmood 2012 co wchodzi w skład pozostałych technologii medycznych.

Tabela 28.

Tabela 29.

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej, gdzie populacji obejmuje chorych [Redacted]
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	W analizie podano jedynie, że populacja poddana analizie to dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Wnioskodawca założył, że na podstawie wyników analizy klinicznej, gdzie przedstawiono wyłącznie badania [Redacted]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej, gdzie populacji obejmuje chorych [Redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	[Redacted]

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	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK / NIE	
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	

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

[Redacted content]

[Redacted text block]

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy (są one zbliżone do przedstawionych).

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki AE – perspektywa wspólna, [Redacted]

Parametr	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

Według modelu wnioskodawcy w populacji pacjentów [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 32. Wyniki AE – perspektywa wspólna, [Redacted]

Parametr	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przeprowadzona przez wnioskodawcę jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje na wysoką odporność wyników analizy na zmianę parametrów wejściowych każdego z trzech przedłożonych modeli analitycznych.

[Redacted text block]

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, [Redacted]

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

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

4.4.3. Obliczenia własne agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości Agencji

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Kwas zoledronowy finansowany byłby w ramach

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy na nowotwory z przerzutami osteolitycznymi do kości.

Populację docelową oszacowano przy życiu następujących kroków:

1. Wyznaczono liczbę

2. Wykonano prognozę refundacji

4. Określono wielkość populacji w skali roku. (wariant minimalny, średni i maksymalny)

gdzie:

Dodatkowo przy oszacowaniu wielkości populacji korzystano z danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji kwasu zoledronowego w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- scenariusz nowy: Refundacja kwasu zoledronowego w wnioskowanym wskazaniu w ramach [REDAKTOWANO]

Analizę wykonano w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANO]
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	Dane aktualne na dzień złożenia wniosku. (3.12.13 r.) [REDAKTOWANO]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Udział w rynku ZOL w analizowanym wskazaniu, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej został oszacowany na podstawie danych od zamawiającego dotyczących zawartej we wniosku wielkości dostaw produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis. Weryfikacja założeń na podstawie których oszacowano w/w wartości nie jest możliwa ze względu na brak źródła danych na podstawie, których „Zamawiający” dokonał wspomnianych oszacowań.

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu nie był refundowany.
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?	NIE	Wnioskodawca pominął w analizie wpływu na budżet koszty związane z wystąpieniem SRE.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK / NIE	[redacted] [redacted] Wnioskodawca nie przedstawił dyskusji, dotyczącej wielkości tej populacji.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[redacted], wyniki analizy wpływu na budżet oraz parametry kosztowe zostały przedstawione w AWA jedynie w perspektywie NFZ. Oszacowania w perspektywie wspólnej znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Tabela 36. Parametry kosztowe – perspektywa NFZ [zł]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 37. Oszacowania populacji

Populacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (min - max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ [mln zł]

Scenariusz „istniejący”			
Kategoria			
Suma			
Scenariusz „nowy”			
Kategoria			
Suma			
Koszty inkrementalne			
Kategoria			
Suma			

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZOL

Warianty skrajne analizy wpływu na budżet / Analiza wrażliwości

Analiza została przeprowadzona również dla wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZOL

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ następujących założeń na wynik inkrementalne:

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ

Analizowany parametr	Wartość podstawowa parametru	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny [mln zł]		

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

Przedstawiona analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) ze środków publicznych [Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne agencji

[Redacted]

[Redacted]

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie przedłożono.

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla kwasu zoledronowego

Organizacja, rok	Populacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2013	Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia – TIH</i>) u dorosłych pacjentów.	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> Komisja Przejrzystości rekomenduje utrzymanie produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy) 4mg/100 ml roztwór do infuzji na liście refundacyjnej ubezpieczenia socjalnego w ramach zarejestrowanych wskazań. <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stan kliniczny, w którym ma być stosowany lek jest poważny i zagrażający życiu. • Zalecane jest stosowanie tego produktu leczniczego w ramach terapii objawowej hiperkalcemii indukowanej przez nowotwory i zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową w zaawansowanym stadium z przerzutami do kości. • Stosując produkt leczniczy odnotowuje się umiarkowaną liczbę działań niepożądanych. • Kwas zoledronowy jest produktem leczniczym stosowanym w pierwszej linii leczenia w danym wskazaniu, alternatywnymi lekami są: kwas pamidronowy, kwas klodronowy i kwas ibandronowy.
PBAC 2012	Zapobieganie przerzutom do kości u pacjentów z rakiem prostaty lub rakiem piersi Szpiczak mnogi Hiperkalcemia wywołaną chorobą nowotworową.	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje stosowanie ZOL (4 mg na 100 ml gotowego do użycia roztworu do infuzji dożylniej) w prywatnym i publicznym leczeniu szpitalnym. <u>Uzasadnienie:</u> Analiza minimalizacji kosztów wykazują, że ZOL (4 mg na 100 ml gotowego do użycia roztworu do infuzji dożylniej) jest równie kosztowo efektywny, co refundowany produkt leczniczy ZOL (4 mg na 5 ml gotowego do użycia roztworu do infuzji dożylniej).
SMC 2003	Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi i szpiczakiem mnogim.	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> Zometa (kwas zoledronowy) jest zalecany do stosowania w ramach Szkockiego NHS. <u>Uzasadnienie:</u> Kwas zoledronowy stanowi alternatywę dla innych bisfosfonianów zarejestrowanych jako produkty lecznicze zapobiegające powikłaniom kostnym. Można zaobserwować niewielką przewagę tego produktu, co do sposobu jego podania. Dodatkowe pozytywne efekty terapii powinny być zestawione z kosztami na poziomie lokalnym w celu podjęcia decyzji o stosowaniu leku. Kwas zoledronowy ma szerszy zakres wskazań niż inne dostępne bisfosfoniany oraz wykazują pewną skuteczność u pacjentów z rakiem prostaty, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i innymi guzami litymi. Jakość dowodów w analizie ekonomicznej jest niewystarczająca by stwierdzić efektywność kosztową tego produktu leczniczego.
PBAC 2002	Szpiczaki mnogi Przerzuty do kości w przebiegu raka piersi oraz hormonoopornego raka prostaty	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> Kwas zoledronowy jest rekomendowany do stosowania na podstawie analizy minimalizacji kosztów. <u>Uzasadnienie:</u> ZOL jest porównywalny z PAM, co do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Analiza minimalizacji kosztów powinna zawierać akceptowalną różnicę w kosztach podania leku (15 minut dla ZOL i 2 godziny dla PAM), jednak brakuje wystarczających dowodów, by wskazać zalecaną liczbę infuzji.

8. Opinie ekspertów

Tabela 41. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz – Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej	A. Wnioskowana technologia ma udowodnioną skuteczność. B. Czas podania leku -15 min w porównaniu do czasu podawania Panidroniamu (2 godziny plus ok. 0,5 - 1 godziny wcześniejszego nawadniania) daje znaczną przewagę w kwestii zaangażowania personelu medycznego. Krótki czas podania to realna możliwość stosowania leku w warunkach domowych, co jest ważne dla pacjentów z ograniczoną mobilnością, ze złamaniami patologicznymi oraz zagrożonych złamaniami lub kompresją rdzenia.	Cena jest wyższa niż cena Panidronianu	Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne Drugie wskazanie to hiperkalcemia ciężka towarzysząca chorobie nowotworowej.
Dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha	Kwas zoledronowy jest substancją o najwyższej skuteczności w zakresie profilaktyki powikłań kostnych w przebiegu przerzutów do kości u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne wśród bisfosfonianów.	–	Jak pkt a1 (przypr. analityka – argumenty za finansowaniem) + podawanie kwasu zoledronowego wymaga jedynie 15-minutowego wlewu wobec kilkugodzinnych wlewów koniecznych do podania preparatów pamidronianu.



Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730 refundowany jest w [redacted]. Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 43. Warunki finansowania w krajach UE i EFTA Zoledronic acid Actavis opak. 4 fiolki

Państwo	Cena zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Min.	Maks.			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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



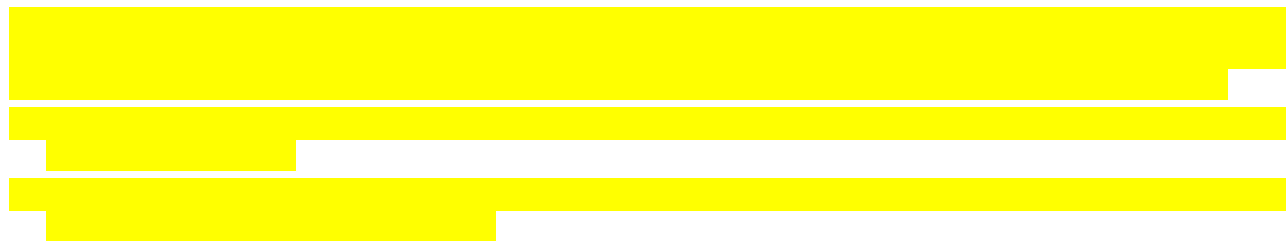
Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis, 4 mg/5 ml, 4 fiołki po 5 ml, EAN 5909990975747 refundowany jest w [REDACTED]. Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-20121-1/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 w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiolka 5 ml, EAN 5909990975730;
- Zoledronic acid Actavis, Acidum zoledronicum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiolki po 5 ml, EAN 5909990975747.



Problem zdrowotny

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego nowotwory piersi, płuca i prostaty należą do najczęściej dających przerzuty w struktury kostne. 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. W wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP) często dochodzi do hiperkalcemii.

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,
- konieczność stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu zmian w kościach.

Kościec jest trzecim, pod względem częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów do kości zależy od rodzaju nowotworu. W przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego zajęcie układu kostnego odnotowuje się u ok. 65–75% pacjentów, . w przebiegu raka tarczycy u ponad połowy (60%). Przerzuty do kości obserwują się też między innymi wśród chorych na raka płuca (częstość przerzutów 30–40%), raka pęcherza moczowego (30–40%), czerniaka skóry (15–45%) oraz raka nerki (20–25%).

Najczęstszymi zmianami kostnymi w przebiegu nowotworów są zmiany osteolityczne. Zmiany te prowadzą zazwyczaj do powstania wzajemnych interakcji między osteoklastami, osteoblastami i osteoklastami. Oddziaływanie te wpływają na wyniszczanie kości i proliferację komórek guza.

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są: ból, złamania patologiczne, hiperkalcemia, zaburzenia neurologiczne w następstwie ucisku rdzenia kręgowego lub obwodowych włókien nerwowych.

Wnioskowana technologia

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty, hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Zarejestrowane wskazania do stosowania to

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia –TIH*) u dorosłych pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że w przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne, do alternatywnych technologii medycznych należy zaliczyć stosowanie pozostałych bisfosfonianów (pamidronian, klodronian, ibandronian) oraz denosumabu. W przypadku pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka mnogiego dodatkowo zaleca się wdrożenie chemioterapii.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza bezpieczeństwa

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Kwas zoledronowy finansowany byłby w ramach

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji kwasu zoledronowego w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- scenariusz nowy: Refundacja kwasu zoledronowego w wnioskowanym wskazaniu w ramach

Wnioskodawca oszacował populację docelową wskazaną we wniosku na

Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantcie podstawowym będzie wynosić

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZOL w ramach

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego (Zoledronic acid Actavis) ze środków publicznych w ramach

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Kwas zoledronowy uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: HAS w 2013 r., PBAC w 2012 i 2002 r. oraz SMC w 2003 r. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono negatywnych rekomendacji refundacyjnych.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- Szczeklik 2011 Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
- Krzakowski 2011 Krzakowski M et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje kliniczne

- ASCO 2011 Van Poznak CH et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2011 Mar 20;29(9):1221-7
- ESMO 2012 Cardoso F et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012
- ESMO 2012 Peters S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
- ESMO 2012 Ripamonti CI et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012
- ESMO 2013 Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi133–vi137, 2013
- NCCN 2013 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 3.2013, 05/03/13. www.nccn.org
- NCCN 2013 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain. Version 2.2013, 05/29/13. www.nccn.org
- NCCN 2014 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2014, 10/11/13. www.nccn.org
- NCCN 2014 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma. Version 1.2014, 09/06/13. www.nccn.org
- PGSz 2013 Dmoszyńska A et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013. Acta Haematologica Polonica 44 (2013) 3-47
- PTOK 2013 Krzakowski M et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Przeglądy systematyczne

Palmieri 2013 Palmieri C et al. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis. Clin Cancer Res. 2013 Dec;19(24):6863-72

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Analizy ekonomiczne

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

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2013 Haute Autorite De Sante, ZOMETETA 4mg/100 ml, solution pour perfusion (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12958_ZOMETETA_PIS_RI_Avis1_CT12958.pdf)

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

PBAC 2002 PBAC Recommendations Sep 2002, (<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-sep-2002>)

SMC 2003 Scottish Medicines Consortium, Resubmission Zoledronic acid (Zometa) (No. 29/02) (http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ZoledronicAcid_RESUBMISSION_090503.pdf)

12. Załączniki

Załącznik 1. Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. [REDACTED]

[REDACTED]. Warszawa, 29 listopada 2013 r.

Załącznik 2. Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED]

Warszawa, 27 stycznia 2014

Załącznik 3. Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]. Warszawa, 27 stycznia 2014