



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

**Xofigo (dichlorek radu-223)**

w ramach programu lekowego:

Leczenie przerzutów do kości w przebiegu  
zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego  
na kastrację (ICD-10 C 61)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2015

Data ukończenia: 20 marca 2015 r.

## Wykaz skrótów

**AA** – octan abiarteronu  
**AA+P** - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem  
**AE** – Analiza ekonomiczna  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
**AIAT** – Aminotransferaza alaninowa  
**AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
**AR** – Analiza racjonalizacyjna  
**ASCO, CCO** – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  
**AspAT** – Aminotransferaza asparaginianowa  
**AUA** – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne  
**AWA** – Analiza weryfikacyjna Agencji  
**BSC** – (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie objawowe  
**CBZ** – kabazytaksel  
**CEA** – analiza kosztów-efektywności  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**cMA** – Analiza minimalizacji kosztów  
**CRPC** – (ang. *castrate resistant prostate cancer*) rak gruczołu krokowego oporny na kastrację  
**CTH** - chemioterapia  
**CUA** – (ang. *cost-utility analysis*) analiza użyteczności kosztów  
**CUA-CUOG** – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne  
**CZN** – cena zbytu netto  
**DTX** – docetaksel  
**EAU** – Europejskie Towarzystwo Urologiczne  
**EBRT** – (ang. *external beam radiotherapy*) radioterapia wiązką zewnętrzną  
**ECOG** – Eastern Cooperation Oncology Group  
**EMSO** – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej  
**ENZA** – enzalutamid  
**EQ-5D** – (ang. *Euro – Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions*) standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem  
**GGN** – górna granica normy  
**HR** – (*hazard ratio*) ryzyko względne  
**ICUR** – (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności  
**JGP** – jednorodne grupy pacjentów  
**KK** – konsultant krajowy  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**mCRPC** – (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MTN** – mitoksantron  
**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym  
**OS** – (ang. *overall survival*) przeżywalność ogólna  
**PFS** – (ang. *progression-free survival*) stan wolny od progresji choroby

**PKB** – produkt krajowy brutto

**PLC** – placebo

**PPL** – projekt programu lekowego

**PPS** – okres po wystąpieniu progresji choroby

**PPS** – stan po progresji choroby

**PSA** – (ang. *prostate-specific antigen*) swoisty antygen sterczowy

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PTU** – Polskie Towarzystwo Urologiczne

**QALY** – (ang. *quality-adjusted life year*) liczba lat życia skorygowana jego jakością

**Ra-223** – dichlorek radu 223

**RCT** – (ang. *randomized control trial*) randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2013 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**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)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. *risk sharing scheme*) instrumenty dzielenia ryzyka

**RTH** – radioterapia

**SEOM** – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

**Sm153** – Samar 153

**Sr89** – Stront 89

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

**TRUS** – (ang. *transrectal ultrasonography*) USG przezodbytnicze gruczołu krokowego

**TSRE** – (ang. *time to first skeletal-related event*) czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

**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.)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZA** – kwas zolendronowy

---

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp.z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer Sp.z o.o. 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. z 2014, poz.782) 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:** Bayer Sp.z o.o.

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. z 2014, poz.782) 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 2014, poz. 1182).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. z 2014, poz.782) 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:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	40
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>41</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	47
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	48
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>53</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	58
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>65</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>67</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	67
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	69
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	71
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>72</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>73</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>80</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>82</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 26.01.2015; MZ-PLA-4610-410/BRB/14

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło) 4.04.2015

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Xofigo (dichlorek radu-223); roztwór do wstrzykiwań; 1000 kBq/ml

Wnioskowane wskazanie: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Bayer sp.z.o.o.  
Al. Jerozolimskie 158,  
02-326 Warszawa,  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Janssen-Cilag International N.V. – Zytiga (octan abirateronu)
2. Astellas Pharma Europe B.V. – Xtandi (enzalutamid)
3. Sanofi-Aventis Groupe – Jevtana (kabazytaksel)
4. Narodowe Centrum Badań Jądrowych – POLATOM (chlorek strontu  $^{89}\text{SrCl}_2$ )
5. Cis bio international B.P. – Quadramet (leksydronam pentasodowy samaru  $^{153}\text{Sm}$ )

Źródło:

[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf) (dostęp 20-02-2015 r.)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26 stycznia 2015 r. znak MZ-PLA-4610/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu Ra-223), roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 mL, kod EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [redacted] : Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza problemu decyzyjnego, Aestimo s.c., Kraków, 2014
- [redacted] Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza kliniczna, Aestimo s.c., Kraków, 2014
- [redacted] Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza ekonomiczna, Aestimo s.c., Kraków, 2014
- [redacted] Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Aestimo s.c., Kraków, 2014
- [redacted] Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza racjonalizacyjna, Aestimo s.c., Kraków, 2014

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 13.02.2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-7/AKP/2015. Pismem z dnia 18.02.2015 r., znak PL.R.4600.169.1.2015.DD Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie pismem z dnia 03.03.2015 r. znak: PL.R.4600.169.2.2015.DD Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz:

- [redacted] Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych. Odpowiedź na pismo znak PLR.4600.169.2.2015.DD, Aestimo s.c., Kraków.

Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały następujących wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

- Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań, zestawienia tabelarycznego wartości ani wyszczególnienia wszystkich założeń (§ 7 ust. 1 pkt 1, 2, 3, 4 Rozporządzenia). W AR przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA, ale tylko dla wariantu z uwzględnieniem RSS. W przypadku wariantu BIA bez RSS uwolnione środki oszacowane w AW będą mniejsze niż wzrost kosztów wynikających z BIA.

Odpowiedź wnioskodawcy: „Wariant bez uwzględnienia RSS nie odzwierciedla rzeczywistych wydatków i oszczędności płatnika publicznego, gdyż zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją zakłada się, że w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Xofigo będzie obowiązywać zaproponowany instrument ryzyka.

Alternatywnie instrument dzielenia ryzyka dla Xofigo można traktować jako jedno z rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej. Wówczas bilans oszczędności/dodatkových wydatków wynikających z BIA jest identyczny w obu wariantach analizy wpływu na budżet (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS), nastąpi jedynie przeniesienie oszczędności wynikających z RSS, z inkrementalnego wpływu na budżet do rozwiązań racjonalizacyjnych.”

Zdaniem analityków Agencji mimo założenia, że zaproponowany instrument ryzyka będzie obowiązywał, analiza racjonalizacyjna powinna być uzupełniona o wariant z uwzględnieniem RSS.

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

Produkt leczniczy Xofigo (dichlorek radu-223) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)” nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

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

Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące technologii alternatywnych – enzalutamidu, octanu abirateronu oraz kabazytakselu. Do tej pory radioizotopy: stront-89 i samar-153 nie były przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<b>Enzalutamid</b>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne objęcie</b> refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: <b>leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby, w ramach odrębnego programu lekowego.</b></p> <p>Jednocześnie Rada <b>sugeruje włączenie Xtandi</b>, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, <b>do obecnie istniejącego programu</b> lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”, który powinien być ujednoczony, w ramach wspólnej grupy limitowej z octanem abirateronu i wydawanie leku bezpłatnie, ale pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przynajmniej do kosztów terapii octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka Rada uważa za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Badanie wysokiej jakości (AFFIRM) wykazało, że enzalutamid (ENZ) jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego (rgk). Brak badań porównujących bezpośrednio ENZ z octanem abirateronu (ABI), który obecnie jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”. Wyniki porównania pośredniego ENZ vs ABI nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego. Działania niepożądane ENZ i ABI są również porównywalne. Terapia ENZ jest droższa od ABI, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Większość międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie ENZ w drugiej linii leczenia rgk, obok ABI, ale NCEP w 2014 r uznało lek za nieefektywny kosztowo. Rekomendacja NICE jest pozytywna, ale z uwzględnieniem ustalonego RSS. Za refundacją EZN opowiedzieli się wszyscy eksperci, powołani przez AOTM. Lek refundowany jest w 8 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). Nie jest on jednak refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p>
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.</p> <p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii. Wysokiej jakości badanie AFFIRM wykazało, że enzalutamid jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność enzalutamidu względem refundowanego komparatora - octanu abirateronu. Wyniki porównania pośredniego enzalutamidu vs octan abirateronu (ABI) nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia całkowitego, istotnie statystyczną przewagę enzalutamidu wykazano w przypadku punktów drugorzędowych. Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupach pacjentów przyjmujących enzalutamid i octan abirateronu także uznano za porównywalne. Odnalezione wytyczne organizacji międzynarodowych i towarzystw naukowych zalecają stosowanie enzalutamidu w drugiej linii leczenia raka gruczołu krokowego na równi z octanem abirateronu. Odnaleziono także dokumenty wskazujące na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii (irländzka rekomendacja NCPE z 2014 roku; publikacje analiz ekonomicznych: amerykańska Wilson 2013 i brytyjska STA 2013). Rekomendacja NICE z 2014 zaleca stosowanie enzalutamidu, pod warunkiem uwzględnienia zaproponowanego instrumentu ryzyka. Przy uwzględnieniu kosztu refundacji leku Zytiga na podstawie danych NFZ, terapia enzalutamidem jest droższa od stosowania octanu abirateronu, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka należy zatem uznać za niewystarczający. W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno enzalutamidu, jak i octanu abirateronu. Wobec powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.</p>
<b>Octan abirateronu</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>Rada uważa <b>za zasadne finansowanie</b> produktu leczniczego: Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel" (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do proggu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia proggu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel" (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie proggu efektywności kosztowej.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2013z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).</p> <p>Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Korzystnym rozwiązaniem jest finansowanie terapii w ramach programu lekowego dedykowanego zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne usunięcie</b> świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel" (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie proggu koszt-efektywności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetaksel jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej, gdyż obecnie wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p>
<b>Kabazytaksel</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>Rada uważa <b>za zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytakselom za kosztowo nieefektywną.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 28/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b>, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Jedyne dostępne badanie kliniczne (niezaślepienie) dowodzące skuteczności kabazytakselu wykazało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, ale także wysoki odsetek występowania działań niepożądanych. Wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują na wysokie koszty ich leczenia. Niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powłknięcia o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Również nie widzi podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytakselom oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu kabazytakselu na wskaźniki jakości życia chorych. Ponadto odnalezione, opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów w większości są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej

### Epidemiologia

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (s. 10-11):

„Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej notowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje się wyraźne różnice regionalne (...). W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania (po raku płuca) litym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn; także w krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci



utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie (EAU 2013, Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007).

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (Krzemieniecki 2013) rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego (Krzemieniecki 2013, Milecki 2008). W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (PUO 2013). Z kolei dane dotyczące roku 2011 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że raka gruczołu krokowego rozpoznano u 10 318 mężczyzn, a w 4085 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 55,23 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 21,16 przypadku na 100 000 osób na rok (KRN 2014). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy (PUO 2013). W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej populacji docelowej.”

„Przerzuty do kości są największym problemem u pacjentów cierpiących na zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Problem ten dotyczy bowiem 65 – 75 % chorych. Dodatkowym czynnikiem, wpływającym bezpośrednio na pogorszenie jakości życia tych pacjentów jest stosowane leczenie: kastracja chirurgiczna lub podawanie leków hormonalnych, co prowadzi do oczekiwanego obniżenia stężenia androgenów, jednak wiąże się z wystąpieniem działania niepożądanego, jakim jest obniżenie gęstości mineralnej kości. Skutkuje to obniżeniem jakości życia w wyniku występujących bólów kostnych, patologicznych złamań kości (kompresyjne złamania trzonów kręgow) oraz procesu osteoporozy, hiperkalcemii i zmniejszania masy kostnej. 60% zmian przerzutowych umiejscawia się w kościach kręgosłupa, pozostałe 40% dotyczy kości miednicy, czaszki, mostka, żeber oraz kości długich. Zarówno przebieg choroby głównej, jak i przerzutów związany jest z silnymi dolegliwościami bólowymi, które odczuwają pacjenci. Powoduje to konieczność włączenia dodatkowych leków do terapii – leków przeciwbólowych.

Leczenie przerzutów raka stercza do kości dotychczas opierało się w Polsce na zastosowaniu produktu leczniczego Zomikos. U pacjentów dochodziło zazwyczaj do wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu Zomikos, w tym przede wszystkim: zaburzeń czynności nerek, martwicy kości szczęki, reakcji ostrej fazy, hipokalcemii, zdarzeń niepożądane w obrębie oczu (zapalenie spojówek), migotania przedsionków, anafilaksji. Charakterystycznymi, stwierdzonymi działaniami niepożądanymi są także: ból głowy, bóle kości, mięśni i stawów oraz niedokrwistość.

Zatem nie tylko sama choroba przyczynia się do pogorszenia jakości życia pacjentów z rozpoznaniem nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, ale także zastosowane leczenie, które prowadzi do szeregu dodatkowych, obciążających pacjenta dolegliwości. Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej Xofigo może w znacznym stopniu przyczynić się do powstrzymania/zmniejszenia częstotliwości występowania nie tylko zdarzeń niepożądanych w postaci złamań kości, ale także poprzez ograniczenie zestawu działań niepożądanych.”

W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne na lata 2009-2012, dotyczące RGK w Polsce.

Tabela 2. Dane liczbowe KRN dla rozpoznania ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)

Wskaźnik epidemiologiczny	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.
Zachorowania	9 142	9 273	10 318	10 948
Zgony	4 041	3 940	4 085	4 199

[Źródła: PTOK 2013; <http://epid.coi.waw.pl/krn> (dostęp dnia: 18.02.2015 r.)]

Tabela 3. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego)

Produkt/Świadczenie	Liczba pacjentów		
	2012 r.	2013 r.	2014 r.*

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Produkt/Świadczenie	Liczba pacjentów		
Leczenie octanem abirateronu w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”	-	-	513
Kwas zoledronowy**	-	32	98
Teleradioterapia paliatywna	743	712	780
Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości 89 Sr	11	13	12
Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości 153 Sm	8	12	21
Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu strontu	211	241	200
Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu samaru	242	285	244

\* dane wstępne

\*\* stosowany w ramach BSC, wskazany przez eksperta

Tabela 4. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów

Ekspert		Opinia
Eksperti kliniczni	prof. dr hab. Marek Sosnowski – KK w dziedzinie Urologii	„Przychyłam się również do stanowiska Rady Przejrzystości Nr. 67 z dnia 29 kwietnia 2013 roku w sprawie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu, która oszacowała liczbę pacjentów ze wskazaniem do tego rodzaju leczenia na około <b>775</b> osób. Liczbę chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, którzy odpowiadaliby kryteriom proponowanego programu lekowego; <i>Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61) z zastosowaniem Xofigo (dichlorek radu-223) roztwór do wstrzykiwań</i> , oceniam na około <b>40%</b> * w/w liczby pacjentów”.
	[REDAKTOWANE]	„Oporność na kastrację ujawnia się u większości chorych z rakiem stercza i przerzutami po upływie 2-3 lat. W Polsce leczonych jest hormonalnie ok. 40 tys. mężczyzn, <b>ale brak jest danych</b> do liczby chorych z rakiem opornym na kastrację. Leczenie I rzutu jest podanie Docetaxelu, ale centra Onkologii nie posiadają danych na ten temat”.
	[REDAKTOWANE]	„Nie posiadam wiarygodnych danych w tym zakresie”.
Organizacje reprezentujące pacjentów	[REDAKTOWANE]	„W 2012 roku odnotowano w Polsce 10798 zachorowań na złośliwego raka prostaty (dane Krajowego Rejestru Nowotworów). Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie przewiduje 13394 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie. Roczna zapadalność na opornego na kastrację nowotworu stercza (mCRPC) z obecnymi przerzutami na kości wynosi 1 500 przypadków wg stanu z 2011 roku (AOTM-OT-0380). Uwzględniając prognozowany roczny przyrost liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego, szacowana zachorowalność na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wynosi <b>1600 chorych</b> ”.
	[REDAKTOWANE]	„Nie jestem w stanie oszacować nawet przybliżonej liczby przypadków w ciągu roku. Prowadząc infolinię telefonu zaufania w ciągu miesiąca o XOFIGO zapytuje od 10 do 20 pacjentów. Pytania w tym temacie zadają pacjenci korzystający z Internetu. Należałoby jeszcze doliczyć drugie tyle, może jeszcze więcej tych, którzy z Internetu nie korzystają”.

\* co stanowi 310 pacjentów [przyp. analityka Agencji]

## Etiologia i patogeneza

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (s. 11-12):

„Głównymi czynnikami ryzyka, mającymi znaczenie dla powstania i rozwoju raka prostaty, są wiek oraz predyspozycje genetyczne (Krzemieniecki 2013). Ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wyraźnie po 50. roku życia – po 80. roku życia stwierdza się go w prawie 80% przypadków (Dadej 2002). Z kolei biorąc pod uwagę rodzinne występowanie omawianego schorzenia, ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli choroba wystąpiła u krewnego 1. stopnia, i 5-11 razy większe, gdy chorowało 2 lub więcej krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest określona, z kolei w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na mniej niż 10% (Krzemieniecki 2013). Również stężenie testosteronu wydaje się odgrywać

istotną rolę w powstawaniu raka stercza – odnotowano, że wysokie stężenie testosteronu oraz IGF-1 w surowicy (blisko górnej granicy normy) powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego (...).

70% przypadków raka prostaty to rak powstały w obrębie obwodowej części gruczołu krokowego – często przybiera postać wieloogniskową. Podczas początkowego stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i nie wywołuje żadnych objawów klinicznych. Następnie dochodzi do wzrostu masy nowotworu, naciekania sąsiednich tkanek i narządów oraz obejmowania przestrzeni okołonerkowych. W dalszym toku rozwoju zajęte zostają pęcherzyki nasienne, a także szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego, co może być przyczyną wystąpienia wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu lokalnemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty odległe powstają na drodze rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Na początku zostają zajęte węzły chłonne zaślony oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne umiejscowione są z reguły w kościach (mają charakter osteoblastyczny lub osteoblastycznolityczny i zwykle występują w żebrach, kościach miednicy i czaszki, nasadach kości długich oraz kręgosłupie), rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W kościach przerzuty szerzą się do przestrzeni wypełnionych przez szpik, co skutkuje zmniejszeniem jego ilości, a w konsekwencji niedokrwistością (Krzemieniecki 2013, PUO 2013).

Najczęściej spotykanym (95% przypadków) utkaniem histologicznym raka gruczołu krokowego jest gruczolakorak (z łac. *adenocarcinoma*) – inne typy utkania, takie jak pierwotny rak przejściowo-komórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak anaplastyczny czy mięsak, występują bardzo rzadko (Dadej 2002, Krzemieniecki 2013)."

### Klasyfikacja

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (s. 10,17):

„Należy zauważyć rozróżnienie pojęć raka hormonoopornego oraz opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*), który został ściśle zdefiniowany na podstawie parametrów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych (...). Rak hormonooporny oznacza zarówno guza opornego na wszelkie stosowane metody leczenia hormonalnego oraz raka androgeniezależnego (opornego na kastrację, CRPC), który z definicji nie jest wrażliwy na takie postępowanie (RK AOTM 36/2012). Należy zauważyć, że jest to ta sama grupa chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, przy założeniu utrzymywania się stężenia testosteronu poniżej wartości kastracyjnych (Bianchini 2011)."

„Raki gruczołu krokowego, które nawróciły po zastosowaniu ablacji hormonalnej określane były różnymi nazwami, w tym jako oporny na hormony rak gruczołu krokowego (z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer* – HRPC) lub – obecnie bardziej poprawnie – oporny na kastrację RGK (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) (EAU 2013). Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, pozwalające rozpoznać raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zestawiono w tabeli poniżej (EAU 2013)."

Tabela 5. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013)

Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013)	
Cecha raka opornego na kastrację	Szczegółowa charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub < 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	Co najmniej 2 wzrosty >50% ponad nadir, PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie	Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST

### Diagnostyka

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (s. 14):

„Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta (PUO 2013). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również

zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca (Krzemieniecki 2013, Terlikiewicz 2006).”

### Leczenie i cele leczenia

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy. (s. 18)

„Leczenie raka gruczołu krokowego zależne jest od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (...). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). (...) W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA (Dadej 2002, PUO 2013).”

### Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat.

[Źródło: Krzemieniecki 2012]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Xofigo (dichlorek radu Ra-223), roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 mL, kod EAN: 5908229300176
<b>Kod ATC</b>	V10X X03 (różne radiofarmaceutyki lecznicze, dichlorek radu Ra-223)
<b>Substancja czynna</b>	dichlorek radu Ra-223
<b>Droga podania</b>	do podania dożylnego
<b>Mechanizm działania</b>	Xofigo jest terapeutycznym produktem radiofarmaceutycznym, emitującym cząstki alfa. Jego aktywna część, rad-223 (w postaci dichloru radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym - hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emiterów alfa (80 keV/mikrometr) prowadzi do wysokiej częstości pęknięć podwójnych łańcuchów DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty, może przyczynić się do skuteczności obserwowanej in vivo. Zasięg cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 m krometrów (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.



Źródło: ChPL Xofigo

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 listopada 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)” *
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xofigo powyżej 6 wstrzyknięć.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nie są znane przeciwwskazania w stosowaniu produktu Xofigo.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

\* Wskazanie podane w formularzu wniosku refundacyjnego jest bardziej ogólne, tj. Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C.61), co prawdopodobnie wynika z tego, że takie brzmienie miał tytuł pierwotnej wersji projektu programu lekowego, sprzed uzgodnień z MZ

Źródło: ChPL Xofigo

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA w 2013 r.

Źródło: FDA 2013 dostępne na [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203971lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf) (dostęp 13.02.2015 r.)

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: dokumenty refundacyjne

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Główne elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”
----------------	---

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

<p><b>Kryteria włączenia do programu</b></p>	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2. kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) pomimo prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub po wykonanej kastracji chirurgicznej;</li> <li>3. progresja nowotworu definiowana jako:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępach conajmniej tygodnia, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml</li> <li>lub</li> <li>b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;</li> </ol> </li> <li>4. potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;</li> <li>5. bóle kostne wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych lub paliatywnej radioterapii w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>6. brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej;</li> <li>7. leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223       <ol style="list-style-type: none"> <li>lub</li> <li>obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu;</li> </ol> </li> <li>8. stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;</li> <li>9. wiek pacjenta: 18 lat i powyżej;</li> <li>10. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,0 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;</li> </ol> </li> <li>11. stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN;</li> <li>12. aktywność AspAT i Al AT mniejsze lub równe 2,5 GGN;</li> <li>13. stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;</li> <li>14. oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy</li> </ol>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie pacjenta do programu</p> <p>Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;</li> <li>2. wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);</li> <li>3. leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;</li> <li>4. kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);</li> <li>5. obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;</li> <li>6. obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) niekontrolowana infekcja,</li> <li>b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,</li> <li>c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</li> <li>d) mielodysplazja szpiku;</li> </ol> </li> <li>7. niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</li> </ol>

	8. obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.
--	--

Źródło: projekt programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

Wniosek dotyczy objęcia refundacją preparatu Xofigo (dichlorku radu-223) w ramach **nowego** programu lekowego: „Leczenie **przerzutów do kości** w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”. Obecnie we wskazaniu C61 refundowany jest octan abirateronu w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w Polsce. Enzalutamid jest zarejestrowany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, ale obecnie nie jest objęty refundacją. Kabazytaksel jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, ale obecnie również nie jest objęty refundacją.

Wśród alternatywnych technologii wymienianych przez ekspertów oraz w rekomendacjach klinicznych znajdują się inne radioizotopy: stront-89 i samar-153. Radioizotopy stront-89 i samar-153 są dostępne w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów zakresie terapii izotopowej w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, w świadczeniach – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu (5.10.00.0000027) oraz terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu samaru (5.10.00.0000028). Stront-89 i samar-153 są dostępne również w ramach świadczeń onkologicznych w świadczeniach – leczenie przeciwbólne radioizotopami zmian przerzutowych do kości-<sup>89</sup>Sr (5.07.01.0000030) oraz leczenie przeciwbólne radioizotopami zmian przerzutowych do kości-<sup>153</sup>Sm (5.07.01.0000032).

Oprócz tego refundacją objęte są leki – we wskazaniu innym niż wnioskowany – stosowane w chorobach kości (bisfosfoniany doustne – kwas alendronowy i ryzendronowy, kwas klodronowy; bisfosfoniany do podawania pozajelitowego – kwas zoledronowy, kwas pamidronowy; przeciwciała monoklonalne – denosumab).

Ze względu na to, że nie odnaleziono badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dichlorku radu-223 z innymi technologiami refundowanymi w populacji wskazanej we wniosku, w AKL wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie dichlorku radu-223 z octanem abirateronu dla subpopulacji pacjentów po leczeniu docetaksemem oraz porównanie bezpośrednie dichlorku radu-223+BSC z placebo+BSC dla subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia docetaksemem.

Według wytycznych praktyki klinicznej wśród interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu wymienia się dichlorek radu-223 jako jedyną opcję terapeutyczną. Zalecenia obejmują również takie interwencje jak napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT), stosowanie denosumabu i bisfosfonianów, podawanie radioizotopów stront-89 i samar-153 w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych kości lub zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (Tabela 10). W stanowiskach ekspertów klinicznych również wskazywano dichlorek rad-223 jako terapię o dowiedzonej skuteczności klinicznej. Wśród pozostałych technologii alternatywnych głównie wymieniano podawanie radioizotopów: stront-89 i samar-153 oraz EBRT.

W związku z powyższym, wybrany przez wnioskodawcę komparator – octan abirateronu (stosowany w skojarzeniu z prednizonem) jako jedyna refundowana technologia alternatywna we wnioskowanym wskazaniu u chorych z progresją po leczeniu docetaksemem w opinii analityków AOTMiT wydaje się słuszny. Ponadto wybór BSC jako komparatora dla subpopulacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu

[http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf) (dostęp z dnia 27.02.2015 r.)

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w populacji chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z przerzutami do kości

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje													
		Ra-223	AA	DTX	ENZA	CBZ	Sr-89	Sm-153	Ren-186, Ren-188	MTN	EBRT	Brachyterapia systemowa	Denosumab	Bisfosfony, w tym ZA	Inne leki narkotyczne/p rzeciwbólowe
Polska	Prof. dr hab. Marek Sosnowski – KK w dziedzinie Urologii	+					+	+			+		+	+	
		+	+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+
				+			+	+			+	+		+	
		+	+											+	
		+													
	PTOK 2013	? <sup>b</sup>						+				+	+		+
Świat	National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2015	+					+	+			+		+	+	
Europa	Europejskie Towarzystwo Urologiczne, EAU 2014	+		+			+	+			+		+	+	
Europa	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, EMSO 2013	? <sup>c</sup>					+	+			+		+	+	
Stany Zjednoczone	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, AUA 2014	+													
Stany Zjednoczone	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ASCO CCO 2014	+													
Kanada	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne CUA-CUOG, 2013	? <sup>d</sup>											+	+	
Hiszpania	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, SEOM 2014	? <sup>e</sup>	+		+	+									
Francja	Prescrire, 2012	? <sup>f</sup>					+	+	+		+				

AA – Octan abirateronu, CBZ – kabazytaksel, DTX – docetaksel; ENZA – enzalutamid, MTN – mitoksantron; Ra-223 – dichlorek radu 223; Sm-153 – Samar 153; Sr-89 – Stront 89; ZA – kwas zolendronowy; a leczenie przerzutów do kości/bólów kości/zapobieganie powikłaniom kostnym albo terapia określana jako terapia celowana na kości (*bone-targeted therapy*)

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

? b – Przedstawiono informację na temat dichlorku radu-223 i wskazano, że lek był zarejestrowany ty ko przez FDA ; c – Przedstawiono wyniki badania ALSYMPCA, ale procedura rejestracyjna nie była zakończona (EMSO); d – Przedstawiono nieopublikowane wyniki badania ALSYMPCA; e – Przywołano wyniki badania ALSYMPCA, ale w rekomendacji nie odniesiono się do nich bezpośrednio; f – Wskazano, że przeprowadzono dwa randomizowane badania, w których dichlorek radu-223 wpływał istotnie statystycznie na zwiększenie przeżywalności.

## Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

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

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. Marek Sosnowski – KK w dziedzinie Urologii</b></p>	<p>„1. Leczenie napromienianiem bolesnych zmian przerzutowych pojedynczych - nie mnogich. 2 i 3. Podawanie strontu-89 lub samaru-153.”</p>	<p>„Podawanie strontu-89 lub samaru-153.”</p>	<p>„1. Leczenie napromienianiem bolesnych zmian przerzutowych pojedynczych - nie mnogich. 2. Podawanie kwasu zoledronowego.”</p>	<p>„Podawanie strontu-89 lub samaru-153. Wdrażanie tej technologii medycznej nie przynosi efektów jeśli bóle spowodowane przerzutami do kości są bardzo silne i o przewlekłym występowaniu oraz nie ustępują po rutynowym leczeniu p/bólowym. Skuteczność p/bólowa jest oceniana w redukcji bólu w przybliżeniu do 70% leczonych chorych. Podawanie tych leków wywołuje znaczne powikłania hematologiczne, znaczną mielosupresję i czasami nieodwracalną. Po tym leczeniu nie jest możliwe powtórne zastosowanie chemioterapii lub leczenia p/bólowego tymi technologiami.”</p>	<p>1. „Radioterapia pojedynczych bolesnych zmian przerzutowych, 2. Podawanie bisfosfonianów, 3. Podawanie denosumabu, 4. Podawanie strontu-89 lub samaru-153, 5. Podawanie Ra-223.”</p>

Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„U chorych z objawami narządowymi zaawansowanego raka stercza i przerzutami brak aktywnego leczenia stosuje się w skrajnych przypadkach. Zwykle stosuje się leczenie paliatywne, p.bólowe. W raku opornym na kastrację w Polsce stosuje się Docetaxel, Mitoxandron, Cabacitaxel, Abirateron, Enzalutamid, Denosumab.”	„Dichlorek 223 ma stanowić jedną z opcji w leczeniu wybranych chorych z rakiem opornym na kastrację i przerzutami do kości. Jednakże może on częściowo zastąpić leki II rzutu (Docetaxel, Mitoxandron, Cabacitaxel, Abirateron, Enzalutamid, Denosumab) lub inne radiofarmaceutyki – stront, samar.”	„Leki przeciwbólowe narkotyczne, doustne bifosforaniany, kwas zolendronowy, napromienienie przerzutów kostnych.”	„Docetaxel, Cabacitaxel, Mitoxandron, Abirateron, Enzalutamid”	„Docetaxel, Cabacitaxel, Mitoxandron, Abirateron, Enzalutamid”
[REDAKTOWANE]	1. „Chemioterapia z docetakselem 2. Terapia izotopowa z zastosowaniem strontu-89, samaru-153 lub [nieczytelne - przyp. Analityka Agencji] fosforu-32 z ewentualnym skojarzeniem z bisfosfonianami 3. Napromienianie połowy ciała”	Patrz: Technologie obecnie stosowane	„Napromienianie połowy ciała przy zmianach rozsianych Napromienianie miejscowe przy zmianach ogniskowych”	„Terapia izotopowa Sr-89 i Sm 153”	„Radioterapia paliatywna miejscowa Radioterapia połowy ciała Brachyterapia systemowa Sr-89 Chemioterapia z docetakselem”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu C61

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
Octan abirateronu	Zytiga, tabl., 250 mg	120 tabl.	5909990896363	1121.0, Octan abirateronu	14 644,80	15 377,04	15 377,04	B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	bezpłatne	0 zł

Źródło: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf) (dostęp na dzień 17.03.2015)



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

Jako komparatory dla Xofigo w populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w analizie wnioskodawcy wskazano octan abirateronu oraz najlepszą standardową opiekę medyczną (*Best Standard of Care*, BSC). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Octan abirateronu (Zytiga)	„W warunkach polskich realizowany jest program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, który refundowany jest ze środków publicznych, a w ramach którego stosowany jest octan abirateronu”. (APD, s.34) „Biorąc pod uwagę grupę chorych po leczeniu docetakselem, należy zwrócić uwagę na realizowany w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych program leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w ramach którego pacjenci po leczeniu docetakselem mają możliwość otrzymania leczenia octanem abirateronu (MZ 24/02/2014)”. (APD, s. 48)	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.
Najlepsza standardowa opieka medyczna/postępowanie objawowe (kontynuacja hormonalnej terapii ablacyjnej, bisfosfoniany, leczenie przeciwbólowe, radioterapia paliatywna, kortykosteroidy, estrogeny, estramustyna, ketokonazol, antyandrogeny)	„U chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i przeciwwskazaniami do podania docetakselu, poza najlepszym postępowaniem objawowym, nie ma refundowanej ze środków publicznych interwencji, która byłaby zgodna z obecnymi wytycznymi praktyki klinicznej”. (APD, s. 48)	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Obecnie jedyną refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jest octan abirateronu. Program leczenia octanem abirateronu obejmuje pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego **w trakcie lub po leczeniu docetakselem**, ale octan abirateronu stanowi komparator jedynie dla subpopulacji pacjentów po leczeniu docetakselem. Należy również zauważyć, że w programie lekowym dla octanu abirateronu objęci są chorzy w stanie sprawności 0-1, natomiast w przypadku proponowanego programu dla dichloru radu-223 przewiduje się objęcie programem szerszej populacji chorych – w stanie sprawności 0-2.

Swoją decyzję wnioskodawca dodatkowo uzasadnia w odpowiedzi na pismo dotyczące uzupełnienia wymagań minimalnych.

„Randomizowane badanie ALSYMPCA, dowodzące wyższości produktu Xofigo® nad refundowaną strategią (najlepsze leczenie objawowe – BSC) obejmowało obie rozważane subpopulacje chorych (wcześniej nieleczonych oraz uprzednio leczonych docetakselem), w związku z czym należy uznać, że nie występują okoliczności, o których mowa w art 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. Wybór abirateronu jako komparatora w subpopulacji pacjentów po leczeniu docetakselem **nie stoi w sprzeczności** z faktem, że BSC pozostaje refundowaną opcją terapeutyczną w tej podgrupie, stosowaną np. u części chorych w gorszym stanie sprawności (zastosowanie abirateronu w ramach programu lekowego jest zawężone do chorych w stanie sprawności 0-1).”

W przypadku subpopulacji chorych bez wcześniejszego leczenia docetakselem lub z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu nie ma obecnie alternatywnej refundowanej technologii. Wytyczne praktyki klinicznej wymieniają szereg opcji terapeutycznych – refundowanych **w innych wskazaniach niż wnioskowany** – stosowanych w leczeniu przerzutów do kości, które stanowią najlepszą standardową opiekę medyczną (BSC). Rekomendacje kliniczne, a także opinie ekspertów powołują się na badanie ALSYMPCA potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dichloru rad-223 we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak zauważyć, że w badaniu ALSYMPCA, wszyscy pacjenci – zarówno z grupy kontrolnej jak i z grupy interwencji – byli objęci najlepszą standardową opieką medyczną. Zatem dichlorek radu-223 bezpośrednio porównywano z placebo.

Wybór octanu abirateronu jako komparatora wydaje się słuszny w subpopulacji chorych po leczeniu docetakselem, jak również wybór BSC – w subpopulacji chorych bez wcześniejszego leczenia docetakselem lub z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które powinny zostać włączone do poniższego zestawienia.

W AKL wnioskodawcy włączyli 10 przeglądów systematycznych: *Nachtnebel 2014*, *Seal 2013*, *Agarwal 2012*, *Hafeez 2013*, *Harrison 2013*, *Heidenreich 2014*, *Mackiewicz-Wysocka 2012*, *Mukherji 2014*, *Shirley 2014* i *Tuncer 2014* (Rozdz. 1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych – AKL wnioskodawcy). Ze względu na to, że wszystkie badania wtórne powołują się na wyniki badania ALSYMPCA, niektóre też na badanie II fazy (*Nilsson 2007*), wnioski z tych publikacji są podobne. Ponadto, nie wszystkie przeglądy można zakwalifikować jako przeglądy systematyczne, gdyż nie spełniają wszystkich kryteriów przeglądu systematycznego. Dlatego w poniższym zestawieniu prezentujemy wyniki dwóch wyżej wymienionych przeglądów – przeglądu będącego raportem HTA dla Xofigo (*Nachtnebel 2014*) oraz wyniki przeglądu, który rzeczywiście spełnia kryteria przeglądu systematycznego (*Seal 2013*), gdyż szczegółowo opisano w nim strategię wyszukiwania. Przegląd ten dotyczył wszystkich terapii stosowanych w raku gruczołu krokowego, a w przypadku Xofigo przedstawiono w nim zarówno wyniki badania ALSYMPCA jak i badanie II fazy.



Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne/raporty HTA oceniające efektywność kliniczną dichlorku radu-223 (Xofigo) we wskazaniu: leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61) przedstawione przez wnioskodawcę

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Nachtnebel 2014</b> (raport HTA Ludwig Boltzmann Institut, Health Technology Assessment; Austria, 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano informacji o źródłach finansowania badania ani konflikcie interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Opis mechanizmu działania i właściwości Ra-223, a także ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej terapii tym lekiem u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami w kościach, bez przerzutów do narządów trzewnych.</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi zmianami w kościach, bez przerzutów w narządach trzewnych</p> <p><b>Interwencja:</b> Ra-223 zgodnie ze wskazaniami ChPL</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo+BSC</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> przeżycie całkowite (OS); czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym; czas do zwiększenia aktywności ALP; całkowita odpowiedź ALP; czas do zwiększenia stężenia PSA; normalizacja aktywności ALP; jakość życia</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne II i III fazy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 badanie RCT III fazy: ALSYMPCA (publikacja <i>Parker 2013</i>, doniesienie <i>Parker 2013a</i>) 1 badanie RCT II fazy: <i>Nilsson 2007</i> (publikacje <i>Nilsson 2007</i>, <i>Nilsson 2013</i>) Pozostałe badania dotyczyły dichlorku radu-223 stosowanego niezgodnie ze wskazaniami ChPL Xofigo</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>) Badanie III fazy (ALSYMPCA)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia dichlorkiem radu-223 wydłużała OS u pacjentów o 3,6 miesięcy. <u>Jedynie w podgrupie pacjentów powyżej 75 r.ż. i po leczeniu docetakselem poprawa przeżycia była mniej wyraźna.</u> Jakość życia była obniżona w obu grupach, ale w mniejszym stopniu w grupie leczonej dichlorkiem radu-223. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi był ból kości, nudności, niedokrwistość i biegunka. W grupie leczonej dichlorkiem radu-223 zaobserwowano niższą umieralność, mniej zgonów wywołanych działaniami niepożądanymi, mniej poważnych działań niepożądanych, mniej przypadków działań niepożądanych klasy 3 i 4, mniej przypadków przerwania terapii. Dichlorek radu-223 wykazuje mniejszą toksyczność w porównaniu do radioizotopów emitujących cząstki beta lub gamma. Badania nad dichlorkiem radu-223 w terapii łączonej z innymi substancjami muszą zostać przeprowadzone. <u>Wskazano, że optymalne dawkowanie dichlorku radu-223 nie jest jasno ustalone i być może powinno być większe niż stosowane w badaniu III fazy (50 kBq/kg).</u></p>
<p><b>Seal 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie było finansowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd leków stosowanych w terapii opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego, ze zmianami w kościach, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów</p>	<p><b>Populacja:</b> oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, z przerzutami w kościach</p> <p><b>Interwencja:</b> szereg leków stosowanych w hormonoterapii, chemioterapii, immunoterapii, leki ukierunkowane na leczenie przerzutów kostnych (w tym Ra-223)</p> <p><b>Metodyka badania:</b> Przegląd systematyczny badań klinicznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 badania dotyczące Ra-223, z czego w raporcie opisano badanie RCT II fazy <i>Nilsson 2007</i>, oraz badanie RCT III fazy <i>ALSYMPCA</i> (doniesienia <i>Parker 2012</i> i <i>Sartor 2012</i>) Pozostałe badania (<i>Nilsson 2010</i>, <i>Parker 2010</i>) dotyczące Ra-223 oceniały dawkę leku niezgodną z ChPL Xofigo lub porównywały różne dawki Ra-223.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>) Badanie III fazy (ALSYMPCA)</p> <p><b>Wnioski:</b> Ra-223 jest nowym lekiem w terapii przerzutów kostnych u chorych z rakiem gruczołu krokowego i wykazuje skuteczność kliniczną w poprawie przeżycia całkowitego i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego przy równoczesnej poprawie jakości życia i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa</p>

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie przedłożonej przez wnioskodawcę przeszukiwanie baz danych przeprowadzono z użyciem dwóch strategii wyszukiwania: dla interwencji ocenianej – dichlorku radu-223 (opracowania wtórne oraz badania pierwotne) oraz dla komparatora – octanu abirateronu (badania pierwotne).

Wnioskodawca w oparciu o strategię wyszukiwania dla dichlorku radu-223 dokonał analizy abstraktów stosując w analizie odrębne kryteria włączenia i wykluczenia dla przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych. „Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.” (s. 16 AKL wnioskodawcy). Oprócz tego przeprowadzono strategię wyszukiwania dla komparatora – octanu abirateronu. „Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących izotop Ra-223 z abirateronem w populacji chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby po leczeniu docetakselem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne celem odnalezienia badań z randomizacją dotyczących abirateronu, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo).” (s. 18 AKL wnioskodawcy).

W ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych (Embase, Medline, The Cochrane Library, The Centre for Reviews and Dissemination (CRD), przeszukanych serwisów internetowych (strony EMA, FDA, URPLWMiPB). W trakcie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych. W przypadku wyszukiwania dla interwencji ocenianej typ publikacji i język uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. W przypadku wyszukiwania dla komparatora typ badań określono w strategii wyszukiwania. Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono dodatkowych publikacji.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia i wykluczenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;	populacja zgodna z ChPL dla dichlorku radu-223 (Xofigo)
Interwencja	Dichlorek radu 223 podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem;	dawkowanie zgodne z ChPL dla dichlorku radu-223 (Xofigo)
Komparatory	octan abirateronu w przypadku chorych z progresją po leczeniu docetakselem lub najlepsza standardowa opieka medyczna/postępowanie objawowe w przypadku pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;	zgodnie z ChPL dla octanu abirateronu (Zytiga)

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Parametr	Kryteria włączenia i wykluczenia*	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	przeżycie całkowite, czas do wystąpienia niepożądanych zdarzeń kosztownych, czas do progresji PSA, odpowiedź na leczenie w ocenie biochemicznej, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.	-
Typ badań	Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.	-
Inne kryteria	Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	-

\* Kryteria wykluczenia nie były predefiniowane przez wnioskodawcę. W opisie selekcji abstraktów przedstawiono kryteria wykluczenia publikacji.

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania RCT: badanie ALSYMPCA porównujące dichlorek radu-223 z placebo - w obu ramionach stosowano BSC, oraz badanie COU-AA-301 porównujące octan abirateronu (+prednizon) z placebo (+prednizon), w obu ramionach dopuszczalne było stosowanie BSC.

Ponadto w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 1.6. dotyczącym poszerzonej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, przedstawiono wyniki badania II fazy Nilsson 2007. Ze względu na odmienne dawkowanie dichloru radu-223 (zaplanowano 4 iniekcje w porównaniu z zalecanymi 6 iniekcjami w *ChPL Xofigo 2014*) w niniejszej AWA w przypadku badania Nilsson 2007 przedstawiono jedynie główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka/Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ALSYMPCA</b> (publikacje Parker 2013 i Sartor 2014, doniesienia konferencyjne Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)  <u>Źródło finansowania:</u> Algeta; Bayer Health Care Pharmaceuticals	Badanie prospektywne fazy III, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo; wieloośrodkowe, międzynarodowe <u>Okres obserwacji:</u> chorych włączono do badania w okresie od czerwca 2008 do lutego 2011, planowany okres obserwacji wynosił 3 lata, jednak nie podano informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rad-223 – 6 iniekcji dożylnych radu 223 (Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni</li> <li>PLC – dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do Ra-223</li> </ul> <u>Dodatkowe leczenie:</u> Dozwolone: standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. lokalna zewnętrzna radioterapia,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA <math>\geq 5</math> ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej])</li> <li>dwa lub więcej przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym</li> <li>choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią wymaganym przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu poprzednich 12 tygodni</li> <li>brak przerzutów do narządów trzewnych</li> <li>zastosowanie najlepszej standardowej opieki (BSC, z ang. <i>best supportive care</i>)</li> <li>brak intencji zastosowania chemioterapii cytotoksycznej w najbliższych 6 miesiącach</li> <li>wcześniejsze leczenie docetaksemem</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym</li> <li>czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li><math>\geq 30\%</math> zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>czas do zwiększenia stężenia PSA</li> <li><math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia</li> <li><math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4</li> </ul>

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

ID badania, źródło finansowania	Metodyka/Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>leczenie gl kokortykoidami, leki antyandrogenowe, ketokonazol, estrogeny takie jak dietylsti bestrol lub estramustyna)</p> <p>Zabronione:</p> <p>Zabroniono stosowania chemioterapii, zewnętrznej radioterapii połowy ciała oraz systemowego leczenia preparatami radioizotopowymi, w okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności</li> <li>• stężenie Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl</li> <li>• całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• aktywność ALT i AST <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• stężenie albuminy <math>&gt; 25</math> g/l</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• stopień sprawności ECOG 0-2</li> <li>• przewidywana dalsza długość życia 6 miesięcy lub dłużej</li> </ul> <p>odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi</li> <li>• obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie)</li> <li>• wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego</li> <li>• inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Rad-223: 614; PLC: 307</p>	<p>tygodni po ostatniej dawce leku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do pierwszego użycia opioidów</li> <li>• jakość życia</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>Nilsson 2007</b> (publikacje: Nilsson 2007, Nilsson 2013a; NCT00459654)</p>	<p>Badania prospektywne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo; wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p> <p>18 miesięcy dla pierwszej analizy OS i 24 miesiące do analizy uaktualnionej</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rad-223: dichlorek radu 223 (Alpharadin, Algeta ASA, Oslo, Norwegia), w dawce 50 kBq/kg mc., <b>cztery iniekcje dożyłne</b>, w odstępie 4 tygodni każda</li> <li>• PLC – roztwór soli fizjologicznej, cztery iniekcje dożyłne, w odstępie 4 tygodni każda</li> </ul> <p>Pierwsza iniekcja: w dniu zastosowania radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) lub do 7 dni po tym zabiegu</p> <p>Okres leczenia wynosił 12 tygodni</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia wiązką zewnętrzną (ERBT) obejmująca najbardziej bolesne miejsca (obszar <math>\leq 400</math> cm<sup>2</sup>), jednorazowo 8 Gy lub 4 Gy <math>\times 5</math> (20 Gy)/tydzień lub 3 Gy <math>\times 10</math> (30 Gy)/2</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>&gt; 40</math> lat</li> <li>• trwająca supresja androgenów z udziałem GnRH</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną</li> <li>• liczne przerzuty w kościach lub jedna bolesna zmiana ze wzrostem stężenia PSA potwierdzonym w 2 kolejnych pomiarach</li> <li>• konieczność zastosowania radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) z powodu bólu kości</li> <li>• ECOG 0-2</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>&gt; 3</math> miesiące</li> <li>• prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, stężenie hemoglobiny <math>&gt; 10</math> g/dl), nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN), wątroby (stężenie bilirubiny w zakresie akceptowanym w danym ośrodku, aktywność ALT i AST <math>&lt; 2,5 \times</math> GGN)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia, immunoterapia lub</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE)</li> <li>• mediana procentowej zmiany frakcji kostnej ALP w 4. tygodni po ostatniej iniekcji w porównaniu z wartością początkową</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS) – od daty pierwszej iniekcji Ra-223 lub placebo do zgonu</li> <li>• odpowiedź PSA – redukcja wyjściowego stężenia PSA o <math>\geq 50\%</math>, potwierdzona drugim pomiarem po <math>\geq 4</math> tygodniach</li> <li>• mediana procentowej zmiany stężenia PSA w 4. tygodniu po ostatniej iniekcji w porównaniu z wartością początkową</li> <li>• czas do progresji PSA – progresja zdefiniowana jako zwiększenie stężenia PSA o 25% i 50% względem nadiru odpowiednio u chorych bez odpowiedzi PSA i u</li> </ul>



## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

ID badania, źródło finansowania	Metodyka/Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tygodnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku progresji dopuszczano rozpoczęcie terapii kortykosteroidami, hormonami, EBRT, chemioterapii cytostatykami, innymi Radiofarmaceutykami i bisfosfonianami; w obu grupach kontynuowano podawanie ocenianej interwencji</li> </ul>	<p>radioterapia wiązką zewnętrzną w okresie wcześniejszych 6 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana terapii hormonalnej w okresie 6 tygodni lub bisfosfonianów w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>jakkolwiek ustrojowa radioterapia z udziałem strontu, samaru lub renu</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> Rad-223: 33; PLC: 31</p>	<p>uzyskujących tą odpowiedź</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>markery obrotu kostnego – aktywność całkowita ALP, propeptydu prokolagenu I z końca aminowego (PINP), C-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (S-CTX-I), karboksyterminalny telopeptyd kolagenu typu I zawierający wiązanie sieciujące (ICTP)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>COU-AA-301</b> (publikacje: de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012† Harland 2013; NCT00638690)</p>	<p>Badanie prospektywne fazy III, randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo; wieloośrodkowe</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AA – octan abirateronu, doustnie, 1000 mg 1 x dziennie (4 tabletki po 250 mg), przynajmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku, co 28 dni (1 cykl leczenia)</li> <li>PLC – tabletki placebo dopasowane pod względem wyglądu i częstości podawania do abirateronu</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w ocenie stężenia PSA (25% zwiększenie stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście o 5 ng/ml), radiograficznej (wystąpienie <math>\geq 2</math> nowych zmian patologicznych niezwiązanych z gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu; potwierdzona drugą oceną po <math>\geq 6</math> tygodniach, wykazującą <math>\geq 1</math> nową zmianę) oraz w ocenie progresji objawów (progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający GKS, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej)</p> <p>Po przeprowadzeniu analizy wstępnej chorym z grupy kontrolnej zaproponowano terapię abirateronem (cros-sover)</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prednizon (w razie niedostępności prednizolonu), 5 mg 2 x dziennie, co 28 dni;</li> </ul> <p>Dozwolona terapia wspomagająca: agoniści GnRH (obowiązkowe u chorych niepoddanych wcześniej orchidektomii), tradycyjne multivitaminy, suplementy soi i selenu, przetoczenie krwi, czynniki</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>trwająca supresja androgenów (stężenie testosteronu w surowicy <math>\leq 50</math> ng/dl [<math>\leq 2,0</math> nmol/l])</li> <li>progresja choroby w ocenie PSA (wg kryteriów PCWG) lub radiograficznej (zmiany w tkankach miękkich lub kościu, z lub bez progresji PSA)</li> <li>niepowodzenie <math>\leq 2</math> schematów chemioterapii (w tym <math>\geq 1</math> z docetakselem)</li> <li>status sprawności ECOG <math>\leq 2</math></li> <li>stężenie Hb <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math></li> <li>stężenie albuminy w surowicy <math>\geq 3,0</math> g/dl</li> <li>stężenie bilirubiny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN lub klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</li> <li>aktywność ALT i AST <math>&lt; 2,5 \times</math> GGN</li> <li>stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone przerzuty w mózgu</li> <li>poważna lub niekontrolowana nieżylna choroba współistniejąca</li> <li>inny nowotwór złośliwy <math>\geq 30\%</math> prawdopodobieństwem nawrotu, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry</li> <li>aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe BP <math>\geq 95</math> mmHg)</li> </ul>	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do progresji PSA (TTPP) – wg kryteriów PSAWG</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – w ocenie radiologicznej</li> <li>czas do progresji PSA</li> <li>odpowiedź na leczenie w ocenie PSA – wg kryteriów PSAWG: zmniejszenie</li> <li><math>\geq 50\%</math> w porównaniu do wartości wyjściowych, potwierdzone drugim pomiarem po <math>\geq 4</math> tygodniach</li> <li>paliacja objawów bólowych – <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie wyniku w ocenie stopnia nasilenia najgorszego bólu według skali BPI-SF, odnotowane do 24 godzin po wykonaniu dwóch kolejnych pomiarów w odstępie 4 tygodni</li> <li>czas do wystąpienia palpacji objawów bólowych (TPR)</li> <li>paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność</li> <li>czas do wystąpienia palpacji bólu na codzienną aktywność (TPF)</li> <li>progresja nasilenia bólu</li> <li>czas do progresji nasilenia bólu (TPPI)</li> <li>progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność (TPPF)</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) – jakiegokolwiek złamania patologicznego, wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego, zastosowania radioterapii paliatywnej kości i operacji</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka/Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	stymulujące hematopoezę; wyłącznie u pacjentów z progresją choroby, niespełniających kryteriów przerwania leczenia: inne glikokortykoidy o działaniu ustrojowym, radioterapia paliatywna, możliwość kontynuowania wcześniejszych bisfosfonianów Zabronione: leki eksperymentalne, inna terapia przeciwnowotworowa (w tym leki cytostatyczne i hormonalne, z wyjątkiem agonistów GnRH); dopuszczone w określonych przypadkach, na podstawie decyzji badacza i uwzględnieniu bezpieczeństwa życia pacjenta: chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, aldakton, spironol, radiofarmaceutyki (np. strontu 89Sr lub samaru 153Sm), inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy		na kościach <u>Bezpieczeństwo:</u> • ocena bezpieczeństwa

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

Badania pierwotne włączone do analizy głównej AKL wnioskodawcy (ALSYMPCA oraz COU-AA-301) były badaniami RCT wysokiej jakości – w AKL wnioskodawcy zostały ocenione 5 punktów w skali Jadad i jest to zgodne z oceną analityków Agencji. W obu badaniach testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że w obu badaniach interwencję ocenianą porównywano z placebo. Dodatkowo w obu badaniach wszyscy pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej i ocena bezpieczeństwa analizowana była dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku lub placebo, a w przypadku efektywności klinicznej – o ile w badaniach przedstawiono uzyskane wyniki w subpopulacjach – przedstawiono również wyniki dla subpopulacji wyróżnionych dla wybranych charakterystyk wyjściowych.

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

##### Ograniczenia wg wnioskodawcy (Rozdz. 1.14, s. 114 AKL wnioskodawcy):

1. „odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające Ra-223 w porównaniu do placebo (najlepszej opieki medycznej), należy jednak pamiętać, że próba ALSYMPCA jest poprawnie przeprowadzonym badaniem o bardzo dobrej jakości i dużej liczebności, a dodatkowe badanie Nilsson 2007 potwierdzało jej wyniki
2. badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem Nilsson 2007 zostało opisane oddzielnie, ze względu na mniejszą niż zalecana zaplanowaną liczbę podań radiofarmaceutyku (4 iniekcje), co może zaniżyć skuteczność kliniczną Ra-223
3. nie odnaleziono prób klinicznych zaplanowanych w populacji docelowej z licznymi (co najmniej 6) przerzutami do kości, takie wyniki były natomiast dostępne w ramach analizy podgrup badania ALSYMPCA i wskazują na wyższą skuteczność Ra-223 w porównaniu do chorych z mniejszą liczbą przerzutów kostnych;”

##### Komentarz analityków Agencji:

W programie lekowym w kryteriach włączenia kwalifikowani są jedynie pacjenci z co najmniej 6 przerzutami do kości. Wynika to z tego, że w badaniu ALSYMPCA wykazano wyższą skuteczność dichloru radu-223 w tej grupie pacjentów w porównaniu do chorych z mniejszą liczbą przerzutów do kości. Mimo to, biorąc pod uwagę opinię ekspertów, należałoby rozważyć objęcie programem również chorych z mniejszą liczbą przerzutów.

4. „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem, konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – zmniejszyła to zakres punktów końcowych możliwych do oceny, a konieczność wykorzystania danych

z określonych podgrup (aby uzyskać odpowiadające sobie informacje) ograniczała wyniki z uwagi na mniejszą liczebność pacjentów w takich podgrupach;

5. w przypadku niektórych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim dane z uwzględnianych podgrup chorych nie były dostępne, co wiązało się z koniecznością wykonania porównania pośredniego w populacji ITT nie do końca zgodnej z populacją docelową;

6. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bez grupy kontrolnej oraz badań oceniających użycia Ra-223 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, więc efektywność kliniczna tego leku poza ujęciem eksperymentalnym nie jest dobrze poznana – ograniczenie to może zmniejszać fakt, że w próbie ALSYMPCA wprowadzono szerokie kryteria odnośnie definicji najlepszej opieki medycznej, która mogła być zastosowana w ramach badania, co zbliżało warunki eksperymentalne w tej próbie do rzeczywistej praktyki klinicznej; istnieje jednak konieczność dalszych badań pozwalających ocenić efektywność praktyczną tego leku.”

#### **Komentarz analityków Agencji**

Należy zwrócić uwagę na to, że w obu badaniach: COU-AA-301 oraz ALSYMPCA, wszyscy pacjenci mogli być objęci leczeniem wspomagającym, jednak zakres opcji terapeutycznych był szerszy w przypadku badania ALSYMPCA.

#### **3.3.2. Wyniki analizy skuteczności**

W badaniu ALSYMPCA w populacji ITT wykazano istotnie statystyczną przewagę dichlorku radu-223 względem placebo dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (czas przeżycia całkowitego, czas do progresji PSA, czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej oraz jakość życia wg FACT-P). Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w subpopulacji pacjentów nie leczonych wcześniej docetakselem, a także w przypadku przeżycia całkowitego OS pacjentów w subpopulacji po wcześniejszym leczeniu docetakselem, ale jedynie w analizie *interim*.

Wyniki porównania pośredniego dichlorku radu-223 z octanem abirateronu nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego Ra-223 vs AA wg AKL wnioskodawcy

Populacja chorych na raka gruczołu krokowego po leczeniu docetakselem, bez przerzutów do narządów trzewnych.*										
Punkt końcowy	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013, Parker 2013a)				Badanie COU-AA-301 (Goodman 2014; Fizazi 2012; Logothetis 2012; deBono 2011)				Porównanie pośrednie (Ra-223 vs AA)	
	Okres obserwacji	Ra-223 (+BSC)	PLC (+BSC)	HR/OR/RD (95%CI)	Okres obserwacji	AA+P (+BSC)	PLC+P (+BSC)	HR/OR/RD (95%CI)	HR/OR/RD (95%CI)	IS
Przeżycie całkowite OS – mediana [m-ce]	Analiza interim - dane dla 314 zgonów (34%)	12,5	11,4	HR 0,76 (0,57; 1,01)	dane dla 775 zgonów** - mediana 20,2 m-ca	17,1	12,3	HR 0,69 (0,58; 0,83) p<0,0001	HR 1,03 (0,77; 1,38)	NIE
	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	14,4	11,3	HR 0,71 (0,56; 0,89)						
Populacja chorych na raka gruczołu krokowego (ITT)**										
Przeżycie całkowite OS – mediana [m-ce]	Analiza interim - dane dla 314 zgonów (34%)	14,0	11,2	HR 0,70 (0,55; 0,88)	dane dla 534 zgonów - mediana 12,8 m-ca	14,8	10,9	HR 0,65 (0,54; 0,77) p<0,001	HR 1,08 (0,80; 1,45)	NIE
				HR > 6 zmian kostnych 0,68 (0,53; 0,87)						HR 1,05 (0,77; 1,42)
	Analiza ze stratyfikacją*** dane dla 314 zgonów (34%) - mediana 12,8 m-ca	14,0	11,2	HR 0,70 (0,55; 0,88)	Analiza ze stratyfikacją*** dane dla 534 zgonów - mediana 12,8 m-ca	14,8	10,9	HR 0,66 (0,55; 0,78) p<0,001	HR 1,06 (0,79; 1,42)	NIE
				HR > 6 zmian kostnych 0,68 (0,53; 0,87)						HR 1,03 (0,76; 1,40)
	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	14,9	11,3	HR 0,70 (0,58; 0,83)	dane dla 775 zgonów - mediana 20,2 m-ca	15,8	11,2	HR 0,74 (0,64; 0,86) p<0,0001	HR 0,95 (0,75; 1,19)	NIE
				HR > 6 zmian kostnych 0,68 (0,56; 0,83)						HR 0,92 (0,72; 1,18)
Czas do progresji PSA – mediana TTPP [m-ce]	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	Analiza uwzględniająca dane po 12 tyg. leczenia		HR 0,64 (0,54; 0,77)	dane dla 775 zgonów - mediana 20,2 m-ca	8,5	6,6	HR 0,63 (0,52; 0,78)	HR 1,02 (0,78; 1,33)	NIE
		3,6	3,4							
		Analiza post-hoc								
2,4	2,1									
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym – mediana TSRE [m-ce]	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	15,6	9,8	HR 0,66 (0,52; 0,83)	mediana 20,2 m-ca	25,0	20,3	HR 0,615 (0,478; 0,791)	HR 1,07 (0,76; 1,51)	NIE



## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Populacja chorych na raka gruczołu krokowego po leczeniu docetakselem, bez przerzutów do narządów trzewnych.*										
Punkt końcowy	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013, Parker 2013a)				Badanie COU-AA-301 (Goodman 2014; Fizazi 2012; Logothetis 2012; deBono 2011)				Porównanie pośrednie (Ra-223 vs AA)	
	Okres obserwacji	Ra-223 (+BSC)	PLC (+BSC)	HR/OR/RD (95%CI)	Okres obserwacji	AA+P (+BSC)	PLC+P (+BSC)	HR/OR/RD (95%CI)	HR/OR/RD (95%CI)	IS
	Analiza wrażliwości (post-hoc)	14,7	8,1	HR 0,629 (0,502; 0,789)					HR 1,02 (0,73; 1,43)	NIE
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	6,3	5,6	HR 0,75 (,059; 0,95)	dane dla 775 zgonów** - mediana 20,2 m-ca	14,0	8,4	HR 0,607 (0,495; 0,743)	HR 1,24 (0,90; 1,69)	NIE
Ocena odsetka chorych klinicznie istotną poprawą jakości życia	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	154/614 (25%)	49/307 (16%)	HR 1,57 (1,18; 2,11) NNT= 11 (7; 28)	dane dla 775 zgonów** - mediana 20,2 m-ca	271/563 (48,1%)	87/273 (31,9%)	HR 1,51 (1,25;1,84); NNT=7 (5;11)	RR 1,04 (0,73; 1,47)	NIE

\*.W przypadku podgrupy najbardziej zgodnej między badaniami (chorzy po terapii docetakselem, bez zajęcia narządów trzewnych) udało się w ykonać jedynie obliczenia dla uaktualnionej analizy OS". (AKL, s. 85)

\*\* W badaniu ALSYMPCA włączana populacja (ITT, *intention-to-treat*) obejmowała pacjentów z objawowymi przerzutami w kościach, bez przerzutów trzewnych. W badaniu COU-AA-301 uwzględniono pacjentów ogólnie z chorobą przerzutową (z wyjątkiem zmian w mózgu). Niemniej chorzy bez przerzutów trzewnych odpowiadający populacji badania ALSYMPCA stanowili znaczącą podgrupę całej populacji (71%; ponadto u 90% populacji obecne były zmiany kostne). W próbie ALSYMPCA uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej docetakselem, jak i pacjenci, którzy nie mogli (z powodu złego stanu zdrowia lub niedostępności leku) lub odmówili jego przyjmowania; chorzy ci stanowili 57% populacji ocenianej w badaniu. W badaniu COU-AA-301 włączano chorych po co najmniej jednym, ale nie więcej niż dwóch schematach chemioterapii, w tym przynajmniej jednym stosowano docetaksel. Istnieje dodatkowe ograniczenie wynikające z więcej niż jednej linii leczenia chemioterapią (w tym potencjalnie dwoma liniami leczenia docetakselem), jednak w podgrupie chorych bez przerzutów trzewnych ty ko ok. 30% chorych otrzymywało takie leczenie.

\*\*\* Czynniki startyf kacji: stan sprawności ECOG, obecność bólu, liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, rodzaj progresji choroby (wyłącznie PSA vs radiografia)

Tabela 17. Wyniki porównania bezpośredniego Ra-223+BSC vs PLC+BSC wg AKL wnioskodawcy

Badanie ALSYMPCA (Parker 2013, Parker 2013a; Sartor 2014)							
Populacja ogólna (ITT)							
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Ra-223+BSC		PLC+BSC		HR/OR/RD (95%CI)	IS
		mediana [m-ce]	liczba zdarzeń [%]	mediana [m-ce]	liczba zdarzeń [%]		
Przeżycie całkowite OS	Analiza interim - dane dla 314 zgonów (34%)	14,0	191/541 (35%)	11,2	123/268 (46%)	HR 0,70 (0,55; 0,88) p<0,002	TAK
	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	14,9	333/614 (54%)	11,3	195/307 (64%)	HR 0,70 (0,58; 0,83) p<0,001	TAK
Czas do progresji PSA	Analiza zgodna z protokołem*	3,6	bd	3,4	bd	HR 0,64 (0,54; 0,77) p<0,001	TAK
	Analiza <i>post-hoc</i> - każde zdarzenie, które wystąpiło od początku badania	2,4	bd	2,1	bd	HR 0,64 (0,55; 0,75) p<0,00001	TAK
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	15,6 (13,5-18,0)	202 (33%)	9,8 (7,3; 23,7)	116 (38%)	HR 0,66 (0,52; 0,83) p<0,00037	TAK
Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy a kalicznej (ALP)	Analiza zgodna z protokołem*	7,4	bd	3,8	bd	HR 0,17 (0,13;0,22) p<0,001	TAK
	Analiza <i>post-hoc</i> podobnie jw., ale wzrost mógł nastąpić w dowolnym okresie od pomiaru wyjściowego	7,4	bd	2,6	bd	HR 0,15 (0,12;0,19) p<0,00001	TAK
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia - mediana [m-ce]	bd (W okresie podawania leku)	6,3		5,6		HR 0,75 (0,59; 0,95) p=0,016	TAK
Ocena odsetka chorych klinicznie istotną poprawą jakości życia - mediana [m-ce]	bd (W okresie podawania leku)	154/614 (25%)		49/307 (16%)		RB 1,57 (1,18; 2,11) NNT= 11 (7; 28) p=0,02	TAK
Populacja po wcześniejszym leczeniu docetakselem							
Przeżycie całkowite OS - mediana [m-ce]	Analiza interim - dane dla 314 zgonów (34%)	12,5		11,4		HR 0,76 (0,57; 1,01)	NIE
	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	14,4		11,3		HR 0,71 (0,56; 0,89)	TAK
Czas do wystąpienia pierwszego SRE - mediana [m-ce]	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	13,5 (11,3; 18,9)		7,8 (6,2; 10,2)		HR 0,61 (0,46; 0,82) p<0,00087	TAK
Populacja bez wcześniejszego leczenia docetakselem							
Przeżycie całkowite OS - mediana [m-ce]	Analiza interim - dane dla 314 zgonów (34%)	15,8		9,7		HR 0,61 (0,42; 0,88)	TAK
	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	16,1		11,5		HR 0,74 (0,56; 0,99)	TAK
Czas do wystąpienia pierwszego SRE - mediana [m-ce]	Analiza uaktualniona - dane dla 528 zgonów (57%)	17,0 (13,6; 18,3)		19,5 (9,0; 19,5)		HR 0,74 (0,50; 1,00) p<0,12	NIE

\* Wzrost aktywności o  $\geq 25\%$  od wartości wyjściowej w okresie  $\geq 12$  tygodni u chorych bez początkowego zmniejszenia od wartości wyjściowej. Jeśli u chorego wystąpiło zmniejszenie aktywności PSA/ALP punkt ten definiowano jako wzrost aktywności o  $\geq 25\%$  od nadiru potwierdzony  $\geq 3$  tygodnie później

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w populacji otrzymującej dichlorek radu-223 było nieznacznie mniejsze w stosunku do populacji otrzymującej placebo i wynosiło odpowiednio: 93% vs 96%, RR 0,97 (0,94;1,00). Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w populacji otrzymującej dichlorek radu-223 było mniejsze w stosunku do populacji otrzymującej placebo i wynosiło odpowiednio: 47% vs 60%, RR 0,78 (0,69; 0,88).

Wyniki porównania pośredniego dichlorku radu-223 z octanem abirateronu przedstawia Tabela 18. W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu. Jedynie ból kości występował rzadziej w grupie leczonej dichlorkiem radu-223 (50%) niż w grupie placebo (62%), a wynik był istotny statystycznie RR 0,80 (0,72; 0,91).

W porównaniu pośrednim dichlorku radu-223 z octanem abirateronu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych. Jedynie statystycznie istotną różnicę wykazano w częstości występowania zakażeń dróg moczowych NNT=19 (10; 1000). W przypadku zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane – wyniki porównania pośredniego Ra-223 vs AA

Populacja ITT														
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem							Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu						
	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA
	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)
	Ra-223	PLC		AA	PLC			Ra-223	PLC		AA	PLC		
Przerwanie leczenia z powodu AEs*	16	21	0,80 (0,60; 1,07)	23	25	0,90 (0,72; 1,11)	0,89 (0,62; 1,28)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Hematologiczne AEs														
Niedokrwistość	31	31	0,90 (0,74; 1,10)	25	28	1,00 (0,55; 1,82)	1,13 (0,85; 1,51)	13	13	0,99 (0,69; 1,42)	8	8	0,97 (0,64; 1,45)	1,02 (0,59; 1,76)
Trombocytopenia	12	6	2,04 (1,23; 3,39)	4	4	1,99 (0,48; 8,27)	2,04 (0,93; 4,47)	6	2	3,18 (1,40; 7,28)	1	0,5	2,74 (0,69; 10,99)	1,16 (0,23; 5,81)
Neutropenia	5	1	5,02 (1,65; 5,41)	1	0,5	3,49 (0,33; 32,76)	2,52 (0,41; 15,40)	2	1	3,26 (0,83; 12,89)	0,1	0,3	0,50 (0,05; 4,77)	6,52 (0,46; 93,20)
Gorączka neutropeniczna	bd	bd	bd	0,4	0	-	-	0,2	0,3	0,50 (0,07; 3,50)	0,4	0	3,49 (0,33; 37,26)	3,49 (0,33; 37,26)
Niehematologiczne AEs														
Biegunka	25	15	1,68 (1,25; 2,29)	20	15	1,34 (1,02; 1,58)	1,25 (0,93; 2,13)	2	2	0,90 (0,32; 2,55)	1	1	0,90 (0,32; 2,54)	1,00 (0,23; 4,33)
Nudności	36	35	1,03 (0,85; 1,25)	33	33	0,99 (0,83; 1,18)	1,04 (0,80; 1,35)	2	2	1,00 (0,36; 2,79)	2	3	0,77 (0,37; 1,60)	1,30 (0,37; 1,60)
Wymioty	18	14	1,36 (0,98; 1,89)	24	26	0,94 (0,77; 1,16)	1,45 (0,98; 2,13)	2	2	0,72 (0,29; 1,81)	3	3	0,87 (0,44; 1,73)	0,83 (0,26; 2,60)
Zaparcia	18	21	0,85 (0,64; 1,12)	28	32	0,88 (0,74; 1,06)	0,97 (0,69; 1,35)	1	1	0,75 (0,23; 2,47)	1	1	1,25 (0,42; 3,74)	0,60 (0,12; 3,01)
Zmęczenie	26	26	1,00 (0,80; 1,27)	47	44	0,94 (0,72; 1,33)	0,94 (0,72; 1,23)	4	6	0,67 (0,37; 1,21)	9	10	0,87 (0,44; 1,73)	0,83 (0,26; 2,60)
Astenia	6	6	0,98 (0,57; 1,69)	15	14	1,13 (0,84; 1,52)	0,87 (0,47; 1,61)	1	1	0,63 (0,18; 2,15)	3	2	1,62 (0,76; 3,48)	0,39 (0,09; 1,67)
Gorączka	6	6	1,00 (0,59; 1,70)	10	9	1,11 (0,76; 1,61)	0,90 (0,47; 1,72)	1	1	0,50 (0,12; 2,16)	0,4	1	0,30 (0,08; 1,13)	1,67 (0,23; 11,83)

Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Populacja ITT														
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem							Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu						
	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA
	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)
	Ra-223	PLC		AA	PLC			Ra-223	PLC		AA	PLC		
Ból kości	50	62	0,80 (0,72; 0,91)	27	30	0,92 (0,76; 1,11)	0,87 (0,70; 1,09)	21	26	0,81 (0,64; 1,05)	6	8	0,82 (0,54; 1,26)	0,99 (0,60; 1,61)
Duszności	8	9	0,95 (0,60; 1,49)	15	12	1,18 (0,87; 1,61)	0,81 (0,46; 1,39)	2	2	0,79 (0,32; 1,95)	2	2	0,77 (0,35; 1,74)	1,03 (0,31; 3,43)
Krwimocz	5	5	1,00 (0,55; 1,82)	9	9	1,07 (0,73; 1,58)	0,93 (0,46; 1,90)	1	1	1,17 (0,33; 4,14)	2	2	0,66 (0,29; 1,53)	1,77 (0,39; 8,05)
Zakażenia dróg moczowych	8	9	0,84 (0,54; 1,32)	13	7	1,80 (1,22; 2,67)	<b>0,47 (0,26; 0,85)</b> <b>NNT=19 (10; 1000)</b>	1	2	0,70 (0,24; 2,08)	2	0,8	1,99 (0,61; 6,55)	0,35 (0,07; 1,75)

\*AEs – adverse events – zdarzenia niepożądane.

Tabela 19 Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w jednym z badań – wyniki porównania pośredniego Ra-223 vs AA

Populacja ITT														
Zdarzenia niepożądane występujące w jednym z badań														
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem							Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu						
	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA
	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	RR (95%CI)
	Ra-223	PLC		AA	PLC			Ra-223	PLC		AA	PLC		
Ucisk rdzenia kręgowego	bd	bd	bd	bd	bd	-	-	3	6	0,59 (0,32; 1,10)	-	-	-	nd
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	4	7	0,65 (0,37; 1,12)	-	-	-	nd	2	3	0,55 (0,24; 1,26)	-	-	-	nd
Obrzęk obwodowy	13	10	1,27 (0,86; 1,90)	-	-	-	nd	2	1	1,25 (0,42; 3,76)	-	-	-	nd
Zapalenie płuc	3	5	0,56 (0,30; 1,08)	-	-	-	nd	2	2	0,65 (0,25; 1,66)	-	-	-	nd
Utrata masy ciała	12	15	0,79 (0,56; 1,12)	-	-	-	nd	1	2	0,40 (0,12; 1,37)	-	-	-	nd

Populacja ITT														
Zdarzenia niepożądane występujące w jednym z badań														
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem							Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu						
	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA RR (95%CI)	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA RR (95%CI)
	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)		% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	
	Ra-223	PLC		AA	PLC		Ra-223	PLC	AA		PLC			
Anoreksja	17	18	0,93 (0,69; 1,25)	-	-	-	nd	2	1	2,26 (0,56; 9,24)	-	-	-	nd
Zmniejszenie apetytu	6	4	1,35 (0,74; 2,50)	-	-	-	nd	0,3	0	2,51 (0,23; 27,92)	-	-	-	nd
Oslabienie mięśni	2	6	0,27 (0,12; 0,58)	-	-	-	nd	1	2	0,25 (0,07; 0,91)	-	-	-	nd
Patologiczne złamania	4	5	0,74 (0,39; 1,39)	-	-	-	nd	2	3	0,72 (0,32; 1,64)	-	-	-	nd
Progresja złośliwego nowotworu	13	15	0,88 (0,63; 1,24)	-	-	-	nd	2	2	1,30 (0,49; 3,49)	-	-	-	nd
Zawroty głowy	7	9	0,83 (0,52; 1,32)	-	-	-	nd	0,3	1	0,50 (0,09; 2,83)	-	-	-	nd
Retencja moczu	4	6	0,70 (0,39; 1,25)	-	-	-	nd	2	2	0,75 (0,28; 2,02)	-	-	-	nd
Bezsennaść	4	7	0,65 (0,37; 1,12)	-	-	-	nd	0	0,3	0,17 (0,01; 2,03)	-	-	-	nd
Zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk	-	-	-	33	24	1,38 (1,13; 1,70)	nd	-	-	-	2,5	1,0	2,50 (0,90; 6,93)	nd
Nadciśnienie tętnicze	-	-	-	11	8	1,37 (0,94; 2,02)	nd	-	-	-	1,3	0,3	4,98 (0,83; 30,15)	nd
Hipokaliemia	-	-	-	18	9	1,98 (1,41; 2,80)	nd	-	-	-	4,4	0,8	5,81 (1,92; 17,75)	nd
Ból	-	-	-	5	5	0,28 (0,16; 0,46)	nd	-	-	-	0,9	2	0,44 (0,17; 1,15)	nd
Ból stawów	-	-	-	30	24	1,25 (1,02; 1,54)	nd	-	-	-	5	4	1,17 (0,68; 2,03)	nd
Ból pleców	-	-	-	33	36	0,93 (0,79; 1,09)	nd	-	-	-	7	10	0,70 (0,48; 1,03)	nd
Ból kończyn	-	-	-	20	21	0,95 (0,75; 1,20)	nd	-	-	-	3	5	0,60 (0,34; 1,06)	nd
Ból brzucha	-	-	-	13	12	1,08 (0,79; 1,50)	nd	-	-	-	2	2	1,12 (0,50; 2,50)	nd

Populacja ITT														
Zdarzenia niepożądane występujące w jednym z badań														
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane ogółem							Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu						
	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA	Badanie ALSYMPCA (Parker 2013)			Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b)			Porównanie pośrednie Ra-223 vs AA
	% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)		% pacjentów		RR (95%CI)	% pacjentów		RR (95%CI)	
	Ra-223	PLC		AA	PLC		Ra-223	PLC	AA		PLC			
Zaburzenia czynności serca	-	-	-	16	12	1,36 (1,00; 1,87)	nd	-	-	-	5	2	2,27 (1,13; 4,57)	nd
Zaburzenia czynności wątroby	-	-	-	11	9	1,27 (0,88; 1,84)	nd	-	-	-	4	3	1,07 (0,58; 1,97)	nd

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Nilsson 2007

W badaniu II fazy Nilsson 2007 ocena bezpieczeństwa wykonana została w populacji chorych otrzymujących co najmniej 1 iniekcję dichloru radu-223 lub placebo na 4 zaplanowane (ChPL dla preparatu Xofigo przewiduje 6 iniekcji). Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano dla częstości wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: neutropenia (24% Ra-223 vs 0% PLC) RR 15,48 (1,69; 153,25); leukopenia 33% Ra-223 vs 10% PLC; RR 3,33 (1,13; 10,45), zaparcia 36% Ra-223 vs 6% PLC RR 5,64 (1,59; 21,53) oraz zmęczenie 15% Ra-223 vs. 0% PLC; RR 10,34 (1,09; 104,96).

#### ChPL

„Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo jest oparty na danych uzyskanych od 600 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo w badaniu fazy III.

Działania niepożądane, które występują bardzo często ( $\geq 10\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo są biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.”

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

„Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię (patrz punkt 4.8). Dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdą dawką produktu leczniczego Xofigo. Przed pierwszym podaniem bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count, ANC) powinna wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9 /l$  i hemoglobina  $\geq 10,0$  g/dl. Przed kolejnymi podaniami ANC powinna wynosić  $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ , a liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9 /l$ . W przypadku braku poprawy tych wartości w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Xofigo mimo otrzymania standardowego leczenia, dalsze leczenie produktem leczniczym Xofigo należy kontynuować tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Należy zachować ostrożność u pacjentów z potwierdzonym zmniejszeniem rezerwy szpikowej, np. po uprzednim leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi i (lub) po radioterapii (ang. external beam radiation therapy, EBRT) oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i zaawansowanym rozsiewem w kościach (EOD4 „superscan”). U tych pacjentów w badaniu fazy III odnotowano zwiększoną liczbę przypadków działań niepożądanych widocznych w obrazie krwi, takich jak neutropenia i trombocytopenia (patrz punkt 4.8). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cytotoksyczną chemioterapią po leczeniu produktem Xofigo. Dostępne są ograniczone dane wskazujące, że pacjenci otrzymujący leczenie cytotoksyczne po leczeniu produktem Xofigo wykazują podobny profil hematologiczny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię po stosowaniu placebo (patrz również punkt 5.1).

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy

Nie badano ani bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z chorobą Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Biorąc pod uwagę wydalanie produktu Xofigo z kałem, promieniowanie może powodować nasilenie ostrego zapalenia jelit. Produkt Xofigo należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie korzyści do ryzyka u pacjentów z ostrym zapaleniem jelit. Ucisk rdzenia kręgowego U pacjentów z nieleczonym zagrażającym lub potwierdzonym uciskiem rdzenia kręgowego należy zakończyć standardowe leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Złamania kości

U pacjentów ze złamaniami kości należy wykonać stabilizację ortopedyczną złamań przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.

Martwica kości szczęki

U pacjentów leczonych bisfosfonianami i Xofigo nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ). W badaniu III fazy u 0,67% pacjentów (4/600) otrzymujących produkt Xofigo zaobserwowano przypadki ONJ w porównaniu z 0,33% pacjentów (1/301) otrzymującymi placebo. Niemniej, wszyscy pacjenci z ONJ byli również poddani wcześniejszemu lub równoczesnemu leczeniu bisfosfonianami (np. kwas zoledronowy) oraz wcześniejszej chemioterapii (np. docetaksel).



## Wtórne nowotwory złośliwe

Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad dziedzicznych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (osteosarcoma), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez produkt leczniczy Xofigo. Substancje pomocnicze o znanym działaniu W zależności od podanej objętości ten produkt leczniczy może zawierać do 2,35 mmol (54 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.”

## Przedawkowanie

„Nie zgłaszano przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Xofigo podczas badań klinicznych. Nie istnieje swoiste antidotum. W przypadku niezamierzonego przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie potencjalnego toksycznego działania hematologicznego i na przewód pokarmowy. Pojedyncze dawki produktu leczniczego Xofigo o aktywności do 250 kBq na kg masy ciała oceniano w badaniu klinicznym fazy I i nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę.”

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd, w ramach którego wyszukiwano analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania dichloru radu-223 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC). W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w bazie medycznej Embase nie odnaleziono żadnej adekwatnej publikacji.

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne, w ramach którego przeszukano bazę Embase oraz CEA Registry. Nie odnaleziono żadnych opublikowanych pełnotekstowych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania dichloru radu-223 we wnioskowanym wskazaniu.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Ocena zasadności ekonomicznej zastosowania dichloru radu-223 (Xofigo) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych w ramach proponowanego programu lekowego.”

#### Technika analityczna

Porównanie wnioskowanej technologii z placebo wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA). Porównanie ze schematem abirateron+prednizon (AA+P) przedstawiono jako analizę minimalizacji kosztów (CMA) z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej dichloru radu-223 i abirateronu.

#### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją był dichlorek radu-223 (Ra-223). W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu porównywany był z placebo (Ra-223+BSC vs. placebo+BSC). W populacji pacjentów po terapii docetakselom porównywany był z abirateronem przyjmowanym w schemacie AA+P (Ra-223+BSC vs. AA+P+BSC)

#### Perspektywa

perspektywa NFZ

perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca)

#### Horyzont czasowy

10-letni, który u pacjentów w rozważanej populacji odpowiada horyzontowi dożywności.

#### Dyskontowanie

Koszty – 5%; efekty zdrowotne – 3,5%. W analizie wrażliwości testowano inne wartości (koszty i efekty 5%, koszty i efekty 0% oraz koszty 5% a efekty 0%)

#### Koszty

Koszty porównywanych interwencji:

- leczenie aktywne (dichlorek radu-223; abirateron + prednizon);
- BSC (goserelina, bisfosfoniany, leczenie przeciwbólowe)

Ponadto uwzględniono:

- koszty przepisania / podania interwencji;
- koszty diagnostyki i monitorowania choroby przed i po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE, skeletal related events);
- koszty dalszej linii leczenia (chemioterapia - CTH), tj. cyklofosamid, mitoksantron, winorelbina;
- koszty opieki paliatywnej schyłku życia.

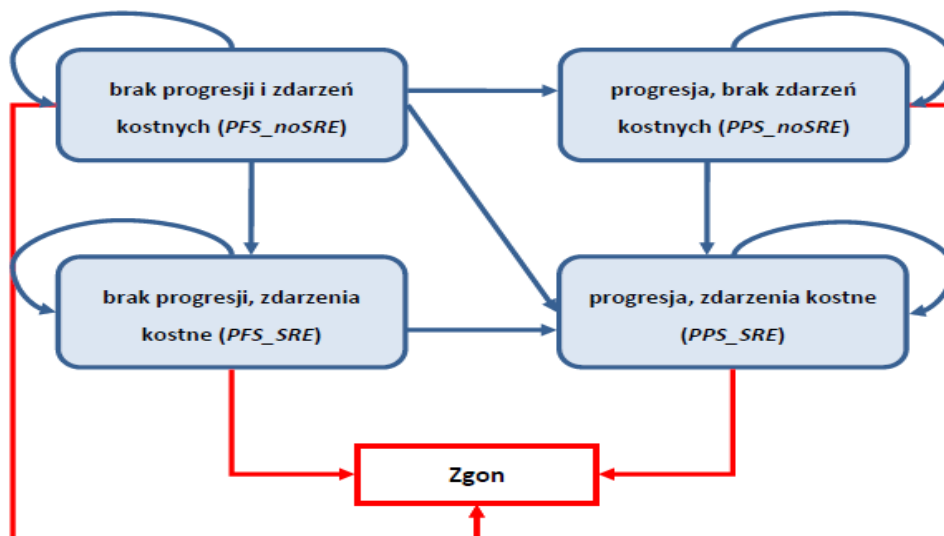
### Model

Analizę przeprowadzono w oparciu o model farmakoeconomiczny *Cost-Effectiveness Model Radium-223 v\_5.6* skonstruowany w programie MS Excel, który został zaadoptowany do polskich warunków. W wykorzystanym modelu Markowa zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby i zdarzeń kostnych
- okres wolny od progresji choroby, po wystąpieniu zdarzenia kostnego
- okres po wystąpieniu progresji choroby, wolny od zdarzeń kostnych
- okres po wystąpieniu progresji choroby i zdarzenia kostnego
- zgon (stan terminalny)

Stany zdrowotne modelu zdefiniowano ze względu na status progresji choroby (definiowanej w analizie podstawowej wg stężenia PSA) oraz obecności zdarzeń kostnych (SRE). Stanem początkowym modelu jest okres wolny od progresji i zdarzeń kostnych. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni. Struktura modelu została przedstawiona na poniższym schemacie

Schemat 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach zdrowotnych wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych przeżycia: całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE). Uwzględniono dwa rodzaje krzywych PFS ze względu na wskaźnik biochemicznej oceny progresji choroby, tj. wg PSA lub ALP. Wykorzystane w modelu parametry skuteczności zaczerpnięto z badania ALSYMPCA. Zobrazowane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dane empiryczne, ekstrapolowano poza horyzont badania poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych. W analizie podstawowej dla porównania dichlorku radu-223 z placebo wykorzystano log-normalne krzywe przeżycia dla obu porównywanych ramion leczenia oraz wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE), a w ramach analizy wrażliwości testowano inne dopasowania: log-logistyczny i Weibulla.

Z uwagi na brak możliwości wykorzystania rozkładu log-normalnego i log-logistycznego dla porównania pośredniego (brak własności proporcjonalnego hazardu), do porównania dichlorku radu-223 z abirateronem wykorzystano krzywą Weibulla dla wszystkich punktów końcowych. W przeprowadzonym w analizie efektywności klinicznej porównaniu pośrednim skuteczności leczenia dichlorkiem radu względem abirateronu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie czasu OS, a porównanie dla PFS

i TSRE nie było możliwe do wykonania. Na tej podstawie porównanie względem abirateronu przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów, tzn. przyjęto wartości hazardu względnego dla OS, PFS i czasu do wystąpienia SRE równe HR=1, co jest równoznaczne z założeniem identycznych krzywych przeżycia dla porównywanych ramion leczenia.

W celu obliczenia QALY, stanom modelu przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała stany zdrowotne: *okres wolny od progresji choroby (PFS)* oraz *okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS)*. Dodatkowo uwzględniono utraty użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych w przebiegu choroby. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń kosztnych obliczono na podstawie badań rozpatrywanych w analizie klinicznej. Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia, ale w modelu wykorzystano dane uzyskane z badania ALSYMPCA, gdyż twórcy analizy wnioskodawcy uznali, że z uwagi na zgodność populacji, użycie preferowanego kwestionariusza EQ-5D oraz małą wiarygodność i szeroki zakres użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu, dane uzyskane z badania ALSYMPCA są najbardziej wiarygodne. Wartości użyteczności skorygowano o dekrement spowodowany wystąpieniem SRE i działań niepożądanych odnaleziony w różnych publikacjach. Użyteczności dla terapii abirateronem założono na jednakowym poziomie jak dla dichlorku radu-223.

**Komentarz AOTMiT:** Należy zauważyć, że publikacje, z których zaczerpnięto dekrementy użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych nie zostały zidentyfikowane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, co zostało wyszczególnione w piśmie o niespełnianiu wymagań minimalnych. Zgodnie z informacją wnioskodawcy przekazaną w ramach odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych, publikacje te zostały odnalezione w ramach „niesystematycznego wyszukiwania” uwzględniającego szerszą populację onkologiczną.

W analizie wnioskodawcy została przeprowadzona walidacja modelu:

- walidacja wewnętrzna: testowanie wyników zerowych i skrajnych, testowanie powtarzalności wartości wejściowych, analiza kodu programu oraz sprawdzanie czy zmiany parametrów wprowadzane w ramach analizy wrażliwości powodują oczekiwany kierunek zmian wyników;
- walidacja konwergencji: przeprowadzenie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych celem porównania z wynikami innych modeli, ale nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej efektywność kosztową dichlorku radu-223 w rozpatrywanym wskazaniu;
- walidacja zewnętrzna: porównanie zgodności wyników modelu z w wynikami przeżycia całkowitego na podstawie estymatora Kaplana-Meiera w badaniu ALSYMPCA.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów wykorzystanego w analizie wnioskodawcy modelu.

Poniższa tabela zestawia kluczowe parametry wykorzystane do obliczenia wyników analizy. Parametry dotyczące kosztów i zużytych zasobów zostały wykorzystane w obu analizach (CUA oraz CMA), natomiast parametry dotyczące użyteczności jedynie w CUA.

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa	NFZ NFZ+pacjent	Wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych
Roczna stopa dyskontowa	Koszty: 5% Efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych
Horyzont czasowy	Dożywotni (10 lat)	Wytyczne AOTMiT
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>		
Ceny jednostkowe	Ra-223 (Xofigo)	Wniosek refundacyjny
	Abirateron (Zytiga)	0,5126 zł/mg
	Prednizon (Encorton)	0,0592 zł/mg (NFZ) 0,0880 zł/mg (NFZ+pacjent)
Dawkowanie	Ra-223	1 fiolka co 28 dni
	abirateron	1000 mg/dzień
	prednizon	10 mg/d
Czas trwania leczenia	Ra-223	Badanie ALSYMPCA
	AA+P	8,2 miesiąca

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt podania leków	Ra-223	104 zł <sup>1</sup> co 28 dni (26,00 zł/tydz)	NFZ 57/2014
	AA+P	104 zł co miesiąc (23,92 zł/tydz)	
Koszt diagnostyki	Ra-223	50,83 zł/tydz.	Projekt programu lekowego Xofigo
	AA+P	50,83 zł/tydz.	NFZ 57/2014
Koszt BSC (na tydzień)	PFS	120,42 zł (NFZ); 123,08 zł (NFZ+pacjent)	MZ 22/08/2014, NFZ 82/2013, NFZ 89/2013
	PPS	215,71 zł (NFZ); 218,71 zł (NFZ+pacjent)	
Koszt chemioterapii po progresji		197,54 zł	MZ 22/08/2014, NFZ 59/2014
Koszt leczenia działań niepożądanych (leczone szpitalnie, rozliczane w ramach grup jgp) [zł]		Neutropenia: 2 548 Gorączka neutropeniczna: 2 548 Zmęczenie: 624 Nudności: 1 924 Wymioty: 1 924 Anemia: 572 Małopłytkowość: 572 Bóle kości: 624 Biegunka: 1 612	NFZ 23/2014
Koszt leczenia SRE	Ra-223	3 257,29 zł	NFZ 89/2013, NFZ 23/2014
	BSC	3 720,37 zł	
	AA+P	4 431,74 zł	
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>			
Stan bez progresji			Badanie ALSYMPCA
Stan po progresji			Badanie ALSYMPCA
Utrata użyteczności z powodu SRE		Kompresja rdzenia kręgowego: 0,27 Złamania patologiczne: 0,043 Radioterapia: 0,04 Zabieg operacyjny – 0,07	Matza 2014
Utrata użyteczności z powodu działań niepożądanych 3.-4 stopnia		Neutropenia: 0,090 Gorączka neutropeniczna: 0,090 Zmęczenie: 0,094 Nudności: 0,048 Wymioty: 0,048 Anemia: 0,125 Małopłytkowość: 0,090 Bóle kości: 0,069 Biegunka: 0,047	Stevenson 2011, Nafees 2008, Lloyd 2006, Sandblom 2004

**Analiza wrażliwości**

Analiza wnioskodawcy zawiera jednoczynnikową analizę wrażliwości, badającą wpływ parametrów zestawionych w tabelach poniżej na wyniki analizy.

Tabela 21. Parametry testowana w ramach analizy wrażliwości – CUA (dichlorek radu-223 vs. placebo)

Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	
		Model log-logistyczne	Model Weibulla
OS	Model log-normalne	Model log-logistyczne	Model Weibulla
PFS	Model log-normalne	Model log-logistyczne	Model Weibulla
Definicja progresji biochemicznej	Progresja PSA	Progresja ALP	
Populacja analizy przeżycia	Nieleczeni wcześniej docetakselem	Całkowita populacja badania ALSYMPCA (zarówno leczeni jak i nieleczeni uprzednio docetakselem)	

<sup>1</sup> Na podstawie założenia, że abirateron wydawany jest przez lekarza podczas comiesięcznej wizyty rozliczanej w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		
Średnia liczba podań Xofigo	■	■	■	
Marża hurtowa dla Xofigo	Nie uwzględniono – bezpośr. sprzedaż do szpitali	5%		
Użyteczności stanu zdrowia bez progresji PFS	■	■	■	
Użyteczności stanu zdrowia po progresji PPS	■	■	■	
Utrata użyteczności z powodu SRE	Kompresja rdzenia kręgow.: 0,27 Złamania patologiczne: 0,043 Radioterapia: 0,04 Zabieg operacyjny: 0,07	Kompr. rdzenia kręgow.: 0,02 Złamania patologiczne: 0,03 Radioterapia: 0,02 Zabieg operacyjny: 0,02	Kompr. rdzenia kręgow.: 0,32 Złamania patologiczne: 0,13 Radioterapia: 0,07 Zabieg operacyjny: 0,15	
Roczna stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5%	Koszty 5%, efekty 0%	Koszty 0%, efekty 0%
Horyzont analizy	Dożywni (10 lat)	5 lat		

Tabela 22. Parametry testowana w ramach analizy wrażliwości – CMA (dichlorek radu-223 vs. AA+P)

Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	
Średnia liczba podań Xofigo	■	■	■
Średni czas leczenia abirateronem	8,2 miesiąca	7,4 mies.	9,0 mies.
Tryb podania abirateronu	Porada ambulatoryjna	Hospitalizacja jednodniowa	
Koszty AEs i SRE w ramieniu AA+P	Liczone niezależnie od Ra-223	Zał. na poziomie Ra-223	
Marża hurtowa dla Xofigo	Nie uwzględniono – bezpośr. sprzedaż do szpitali	5%	
Roczna stopa dyskontowa - koszty	5%	0%	
Horyzont analizy	Dożywni (10 lat)	5 lat	

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono następujące ograniczenia analizy:

- „Jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszało precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu.” (str. 141)
- „Brak badań RCT bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z terapią abirateronem w skojarzeniu z prednizonem wymusił, by ocena ekonomiczna Xofigo względem strategii AA+P opierała się na wynikach porównania pośredniego, charakteryzującego się większym stopniem niepewności niż dowody kliniczne z randomizowanych badań typu head-to-head.” (str. 141)
- „Opublikowane dane dotyczące użyteczności opornego na kastrację RGK były niskiej jakości; poza niepublikowaną analizą EQ-5D w ramach badania ALSYMPCA nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności.” (str. 141)
- „Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla dichloru radu-223 we wskazaniu leczenia CRPC, w związku z czym nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników z innymi badaniami.” (str. 141)

**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	



## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Należy zauważyć, że abirateron nie jest komparatorem Xofigo dla wszystkich pacjentów stosujących uprzednio DTX, gdyż może być stosowany jedynie u pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG, podczas gdy Ra-223 może być stosowany u pacjentów w stanie sprawności 0-2. Na podstawie charakterystyki pacjentów badania ALSYMPCA [Parker 2013] oraz COU-AA-301 [de Bono 2011] w analizie wnioskodawcy oszacowano, że w rozpatrywanym stanie klinicznym pacjenci z ECOG 0-1 stanowią 90% populacji pacjentów z ECOG 0-2.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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 dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	Przedstawiony przegląd nie posiada cech przeglądu systematycznego, gdyż włączono do niego 10 publikacji na podstawie „przeglądu referencji i szybkiego przeglądu zasobów Internetu” bez przedstawienia kryteriów selekcji badań. W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badania ALSYMPCA, które zostało uznane przez autorów AE „za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności w modelu publikacji ani badań Stevenson 2011, Nafees 2008 i Lloyd 2006, z których zaczerpnięto wykorzystane w modelu wartości redukcji użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w którym poruszono powyższe zagadnienie napisano, że w wyniku wyszukiwania systematycznego „nie zostały zidentyfikowane badania, w których podano wartości utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych” i dlatego wykonano „niesystematyczne wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie źródeł wartości użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych w szerszej populacji”.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Wartości użyteczności stanów w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przedstawiony w analizie wnioskodawcy przegląd, ale w oparciu o przekazane AOTMiT nieopublikowane wyniki badania ALSYMPCA.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Niewłaściwe wydają się być: sposób obliczenia kosztu podania komparatora, założenie wykorzystania przez pacjentów zbyt niskiej liczby dawek Xofigo oraz sposób oszacowania kosztów leczenia SRE. Szczegółowo wyjaśniono to w rozdziale Ocena modelu Wnioskodawcy

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

W trakcie oceny modelu zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy wnioskodawcy.

1. Obliczając koszty terapii schematem AA+P wykorzystano publicznie dostępne dane dotyczące kosztów abirateronu. Należy mieć jednak na uwadze prawdopodobny RSS, która obniża realne koszty ponoszone przez płatnika w programie leczenia CRPC octanem abirateronu. Na podstawie danych dostarczonych przez NFZ (pismo NFZ/CF/DGL/2014/073/0357/W/32120/TC z dnia 24.10.2014 r. przesłane na potrzeby analizy weryfikacyjnej 14\_OT\_4351\_29\_Xtandi) dotyczących ilości substancji czynnej octanu abirateronu oraz wartości jego refundacji obliczono, że koszt 1 mg octanu abirateronu wynosi 0,2530 zł. Wartość tę, zamiast przyjętej w analizie wnioskodawcy wartości 0,5126 zł/mg, wykorzystano w obliczeniach przedstawionych w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.
2. Zastrzeżenia budzi przyjęcie liczby podań leku Xofigo na poziomie [redacted]. Z uwagi na fakt, że zgodnie z treścią programu lekowego należy przeprowadzić 6 wstrzyknięć leku oraz że większość (63%) pacjentów badania ALSYMPCA przyjmowało ten lek 6-krotnie, zasadne wydaje się wykorzystanie tej wartości w analizie podstawowej. Wykorzystanie mediany (6 podań) wydaje się być tym bardziej zasadne, że dla porównywanego schematu AA+P wykorzystano medianę czasu trwania leczenia [Goodman 2014]. W analizie wnioskodawcy kosztów związanych z 6-krotnym podaniem leku Xofigo nie wykorzystano nawet w analizie wrażliwości. Wartość ta została wykorzystana w obliczeniach przedstawionych w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.
3. Pewne zastrzeżenia budzi sposób obliczenia kosztu leczenia zdarzeń kostnych. Stosunkowo duża różnica pomiędzy kosztem leczenia SRE pacjentów stosujących Ra-223 (3 257 zł) i AA+P (4 432 zł) wynika z przyjętego założenia, że występujące częściej w grupie AA+P kompresje rdzenia kręgowego leczone są jako zabiegi chirurgiczne i rozliczane są w ramach świadczeń JGP: H52: *Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów* lub H53: *zabiegi na kręgosłupie bez stosowanie implantów*. W rzeczywistości leczenie chirurgiczne - obok podawania kortykosteroidów, radioterapii i chemioterapii - stanowi jedną z kilku opcji terapeutycznych i stosowane jest jedynie u części pacjentów z kompresją rdzenia kręgowego [Makarewicz 2002]. Założenie rozliczania kompresji rdzenia kręgowego (pojawiającej się częściej w grupie osób leczonych komparatorem) jedynie w ramach stosunkowo drogiego świadczenia (13 559 zł) może prowadzić do zawyżenia kosztów komparatora i tym samym do zaniżenia kosztów inkrementalnych.
4. Ograniczeniem analizy jest przyjęcie wartości użyteczności dla stanów zdrowia: *przed progresją* oraz *po progresji* na podstawie nieopublikowanych danych, niektóre nie wydają się odpowiadać rzeczywistym wartościom użyteczności, gdyż [redacted]. Wykorzystanie niepewnych wartości użyteczności ogranicza wiarygodność CUA.
5. Pewne zastrzeżenia wzbudza sposób obliczenia kosztu podania komparatora. Niepewnym wydaje się być założenie, że koszt podania przyjmowanego doustnie przez pacjenta octanu abirateronu będzie taki sam jak koszt podania dożylnego Ra-223. Bardziej zasadne wydaje się być przyjęcie konserwatywnego założenia, że abirateron będzie wydawany pacjentowi przez lekarza w trakcie wizyty kontrolnej, tj. jego podanie nie będzie generować dodatkowych kosztów. Założenie takie zostało przedstawione w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

6. Dostosowując parametryczne funkcje przeżycia do danych empirycznych w porównaniu Ra-223 vs. placebo wykorzystano rozkład log-normalny, ale brak jest wystarczających dowodów by móc stwierdzić, że stanowi on lepsze przybliżenie od rozkładu log-logistycznego. Funkcja log-logistyczna w niewielkim stopniu zaniża efektywność kosztową Xofigo w porównaniu do funkcji log-normalnej. Wyniki wykorzystujące funkcję log-logistyczną zostały przedstawione w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania dichloru radu z placebo (CUA)

Efekty zdrowotne	CUA	
	dichlorek radu-223	placebo
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)		
Lata życia (LY)	1,828	1,454
Lata życia wolne o progresji choroby (PFS)	0,349	0,230

Dla pacjentów leczonych Ra-223 różnice efektów zdrowotnych w analizie CUA i CMA wynikają z uwzględnienia innej populacji (CMA: stosującej uprzednio DTX; CUA: z przeciwwskazaniami do stosowania DTX) oraz z modelowania funkcji przeżycia za pomocą innych funkcji – w CUA wykorzystano rozkład log-normalny, a w CMA - rozkład Weibulla, ponieważ dla porównania pośredniego nie było możliwe zastosowanie funkcji log-logistycznej ani log-normalnej, gdyż nie mają one własności proporcjonalnego hazardu.

W analizie CMA przyjęto te same wartości efektywności klinicznej (OS, PFS, TSRE) dla Ra-223 oraz AA+P. Nieznaczna różnica QALY wynika z przyjętego w analizie wnioskodawcy różnego udziału poszczególnych rodzajów zdarzeń kosztowych oraz różnych częstości działań niepożądanych w obu ramionach. Należy podkreślić, że w CMA obliczono jedynie koszty i nie wykorzystano w modelu przedstawionych powyżej wyników zdrowotnych.

Poniższe tabele zestawiają składowe kosztów rozważanych opcji terapeutycznych w analizie CUA oraz CMA.

Tabela 25. Zestawienie kosztów [zł] dla porównania Ra-223 z placebo w CUA.

Kategoria kosztów	Ra-223 (wariant bez RSS)	Ra-223 (wariant z RSS)	placebo
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Interwencja			0
Podanie	530	530	0
Monitorowanie+diagnostyka+BSC	18 941	18 941	14 947
Dalsza chemioterapia po progresji	170	170	206
Koszty schyłku życia	3 582	3 582	3 692
Zdarzenia kosztne	2 053	2 053	1 854
Działania niepożądane	419	419	416
<b>Koszty łączne</b>			<b>21 116</b>
<b>Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent</b>			
Interwencja			0
Podanie	530	530	0
Monitorowanie/diagnostyka/BSC	19 215	19 215	15 167
Dalsza chemioterapia po progresji	170	170	206

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Kategoria kosztów	Ra-223 (wariant bez RSS)	Ra-223 (wariant z RSS)	placebo
Koszty schyłku życia	3 582	3 582	3 692
Zdarzenia kostne	2 053	2 053	1 854
Działania niepożądane	419	419	416
<b>Koszty łączne</b>			<b>21 336</b>

Tabela 26. Zestawienie kosztów [zł] dla porównania Ra-223 z AA+P w CMA.

Kategoria kosztów	Ra-223 (wariant bez RSS)	Ra-223 (wariant z RSS)	AA+P
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Interwencja			128 078
Podanie	530	530	853
Monitorowanie+diagnostyka+BSC	14 498	14 498	14 941
Dalsza chemioterapia po progresji	211	211	211
Koszty schyłku życia	3 748	3 748	3 748
Zdarzenia kostne	2 157	2 157	2 935
Działania niepożądane	419	419	420
<b>Koszty łączne</b>			<b>151 186</b>
<b>Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent</b>			
Interwencja			128 150
Podanie	530	530	853
Monitorowanie/diagnostyka/BSC	14 706	14 706	15 149
Dalsza chemioterapia po progresji	211	211	211
Koszty schyłku życia	3 748	3 748	3 748
Zdarzenia kostne	2 157	2 157	2 935
Działania niepożądane	419	419	420
<b>Koszty łączne</b>			<b>151 466</b>

Koszty rozpatrywane z perspektywy NFZ jedynie nieznacznie różnią się od kosztów rozpatrywanych z perspektywy wspólnej, co wynika z tego, że pacjent w niewielkim stopniu partycypuje w kosztach. Największą składową kosztów jest interwencja (Xofigo oraz octan abirateronu).

Tabela 27. Wyniki analizy efektywności kosztów Ra-223 vs. placebo.

Wynik	vs placebo (bez RSS)	vs placebo (z RSS)
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]:		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Różnica kosztów [zł]		
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>371 981</b>	<b>299 117</b>
<b>Perspektywa wspólna: NFZ+pacjent</b>		
Różnica kosztów [zł]		
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>372 167</b>	<b>299 304</b>

Przedstawione powyżej wyniki wskazują, że – w porównaniu do placebo - koszt proponowanej terapii dichlorekiem radu-223 znacznie przewyższa próg opłacalności kosztowej (119 577 zł) w obu rozpatrywanych perspektywach zarówno bez jak i z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Tabela 28. Wyniki analizy efektywności kosztów Ra-223 vs. AA+P

Koszty [zł] schematu terapii	vs. AA+P (bez RSS)	vs. AA+P (z RSS)
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Ra-223		
AA+P		
<b>Różnica kosztów</b>	<b>-25 913</b>	
<b>Perspektywa wspólna: NFZ+pacjent</b>		
Ra-223		
AA+P		
<b>Różnica kosztów</b>	<b>-25 985</b>	

Przedstawione w analizie wnioskodawcy wyniki wskazują, że terapia dichlorkiem radu-223 jest tańsza niż terapia octanem abirateronu. Jednakże, należy mieć na uwadze, że w analizie wnioskodawcy koszt terapii schematem z abirateronem obliczono w oparciu o cenę podaną w Wykazie leków refundowanych aktualnym na dzień złożenia wniosku, tj. obowiązującym od 1 sierpnia 2014 r. (cena nie uległa zmianie). Rzeczywisty koszt leczenia schematem AA+P może być znacznie niższy ze względu na istnienie instrumentu dzielenia ryzyka, na co wskazują dane dotyczące kosztu octanu abirateronu uzyskane od NFZ. W rozdziale pt. *Obliczenia własne Agencji* w oparciu o dane uzyskane od NFZ przedstawiono oszacowania uwzględniające prawdopodobny rzeczywisty koszt leczenia schematem AA+P.

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

Progiem opłacalności (3xPKB *per capita*) jest obecnie kwota 119 577 zł. Poniższa tabela przedstawia wartości ceny zbytu netto leku Xofigo, przy których wzrost wydatków o tę kwotę spowodowałyby uzyskanie efektu zdrowotnego równego 1 QALY w porównaniu do stosowanego obecnie leczenia BSC pacjentów nieleczonych uprzednio docetakselem.

Tabela 29. Wartość progowa ceny zbytu netto [zł] dla leku Xofigo w porównaniu do placebo

Cena [zł] Xofigo	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena podstawowa		
Cena podstawowa z RSS		
<b>Cena progowa</b>		

Przedstawione powyżej wyniki porównania z BSC wskazują, że cena zbytu netto rozpatrywanej technologii medycznej (Xofigo) musiałaby być znacznie niższa, by mogła być uznana za technologię kosztowo-efektywną. Z uwagi na fakt, [redacted]

Poniższa tabela przedstawia cenę zbytu netto leku Xofigo, przy której różnica kosztów między strategiami leczenia Ra-223 oraz AA+P pacjentów po wcześniejszej terapii DTX jest równa zero.

Tabela 30. Wartość progowa ceny zbytu netto [zł] dla leku Xofigo w porównaniu do schematu AA+P

Cena zbytu netto [zł] Xofigo	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena podstawowa		
Cena podstawowa z RSS		
<b>Cena progowa</b>		

Przedstawione w analizie wnioskodawcy wyniki wskazują, [redacted] Jednakże, należy mieć na uwadze fakt, że obliczone w analizie wnioskodawcy koszty terapii abirateronem nie uwzględniają przyjętego RSS, co może wpływać na znaczne zawyżenie ceny progowej. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wartości ceny progowej uwzględniające rzeczywisty koszt terapii abirateronem.

**Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**

Wg analizy klinicznej wnioskodawcy komparatorem dla preparatu Xofigo w populacji pacjentów po leczeniu docetakselem jest octan abirateronu refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” u pacjentów „w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO” (zapis w kryteriach kwalifikacji do programu). Ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Xofigo nad octanem abirateronu, w opinii analityków Agencji w przypadku populacji pacjentów po leczeniu docetakselem w stanie sprawności 0-1 zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W przypadku pacjentów po leczeniu docetakselem w stanie sprawności 2 oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia docetakselem brak jest refundowanego komparatora (preparaty stosowane w ramach BSC mają inne wskazania rejestracyjne niż preparat Xofigo), stąd tych subpopulacji nie dotyczą zapisy art. 13 ustawy o refundacji.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania Xofigo z jakimkolwiek komparatorem w populacji leczonej uprzednio DTX w stanie sprawności 2 (wg ECOG) - porównanie z abirateronem dotyczy jedynie pacjentów w stanie sprawności 0-1. Z tego względu poniżej przedstawiono wyniki oszacowane przez analityków Agencji w oparciu o dołączony przez wnioskodawcę model (nieprzedstawione w analizie wnioskodawcy): wartość ICUR oraz cenę progową dla porównania Ra-223 vs. placebo w populacji pacjentów leczonych uprzednio DTX (stan sprawności 0-2). Zgodnie z informacją przedstawioną w analizie wnioskodawcy uzyskaną na podstawie badań ALSYMPCA oraz COU-AA-301 w populacji pacjentów po DTX osoby w stanie sprawności 2 stanowią ok. 10% populacji w stanie sprawności 0-2.

**Tabela 31. Wyniki analizy wnioskodawcy dla porównania Xofigo z placebo dla populacji po leczeniu DTX**

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ICUR [zł/QALY] – wariant bez RSS	400 887	401 078
ICUR [zł/QALY] – wariant z RSS	322 057	322 248
Cena progowa		

W każdym z rozpatrywanych wariantów wartość ICUR dla Xofigo znacznie przewyższa obecną wartość progu opłacalności kosztowej. Cena progowa Xofigo waha się w zakresie [redacted]. Wyższy ICUR oraz niższa cena progowa Xofigo dla rozpatrywanego powyżej wariantu populacji (po terapii DTX) w porównaniu do wariantu dla populacji nieleczonych uprzednio DTX sugerują mniejszą efektywność kosztową w tej grupie chorych.

**4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

Zakres zmiennych parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w Tabeli 21. W poniższych tabelach przedstawiono jedynie warianty, które w największym stopniu wpłynęły na wyniki analizy. Z uwagi na fakt, że perspektywa analizy ma bardzo niewielki wpływ na wyniki, w AWA przedstawiono wyniki analizy wrażliwości jedynie z perspektywy wspólnej.

**Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości CUA dla porównania z placebo, perspektywa wspólna**

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant bez RSS		Wariant z RSS		Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
		ICUR [zł/(QALY)]	zmiana [%] ICUR względem analizy podst.	ICUR [zł/(QALY)]	zmiana [%] ICUR względem analizy podst.	
OS	model Weibulla	554 058	+49%	444 015	+48%	[redacted]
Użyteczności stanów PFS i progresji	wartości minimalne	459 064	+23%	369 188	+23%	[redacted]
Horyzont	5 lat	418 103	+12%	335 792	+12%	[redacted]
Użyteczności stanów PFS i progresji	wartości maksymalne	304 619	-18%	244 980	-18%	[redacted]



Największy wpływ (zwiększenie ICUR o 49%) miała zmiana sposobu modelowania krzywej przeżycia z funkcji log-logistycznej na funkcję Weibulla. Żadna ze zmian testowanych w analizie wrażliwości nie spowodowała obniżenia ICUR do wartości niższej niż próg opłacalności kosztowej, tzn. w każdym z testowanych wariantów terapia dichlorkiem radu-223 jest nieefektywna kosztowo.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości CMA dla porównania z AA+P, perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów [zł]		Cena progowa [zł]
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS	
Wartość z analizy podstawowej	8,2 miesiąca	-25 985		
Długość leczenia abirateronem	7,4 miesiąca	-13 346		
Długość leczenia abirateronem	9,0 miesiąca	-38 624		
Uwzględnienie marży hurtow. dla Xofigo	marża 5%	-20 799		

Spośród parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wyniki miała zmiana założenia dotyczącego czasu leczenia schematem AA+P. Żadna z testowanych zmian nie zmieniła płynącego w wynikach wniosku mówiącego, że terapia dichlorkiem radu-223 jest tańsza od terapii abirateronem.

**Komentarz AOTMiT:** Interpretując wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy należy mieć na uwadze, że wykorzystany do obliczeń koszt abirateronu został najprawdopodobniej zawyżony poprzez nieuwzględnienie jego RSS. Ponadto, zdaniem Agencji zakres testowanego parametru „liczba podań Xofigo” jest zbyt wąski - większość pacjentów stosowała go 6 razy i taka liczba powinna być wykorzystana w analizie wrażliwości. Warianty te zostały przedstawione w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia analizy wnioskodawcy przedstawione w rozdziale Ocena modelu, analitycy AOTMiT uznali, że konieczne jest przeprowadzenie własnych obliczeń w następujących wariantach

1. Przyjęcie **kosztu abirateronu** na poziomie **0,2530 zł/mg**, obliczenia na podstawie udostępnionych przez NFZ danych dotyczących sprawozdanej ilości substancji czynnej *abirateroni acetate* oraz wartości refundacji w programie „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r., zamiast wartości 0,5126 zł/mg obliczonej na podstawie Listy leków refundowanych.

Wyjaśnienie: przekazane przez NFZ dane informują o rzeczywistym koszcie płatnika, a opublikowana w obwieszczeniu MZ wartość nie uwzględnia RSS. Przyjęta przez AOTMiT wartość jest zbliżona do obliczonej na podstawie komunikatu NFZ [DGL styczeń-listopad] wartości 0,2541 zł/mg i wydaje się być bliższa rzeczywistemu kosztowi płatnika, który ponoszony jest na refundację abirateronu.

2. Założenie **6-krotnej liczby podań Xofigo** na podstawie projektu programu lekowego zamiast wykorzystanej w analizie wnioskodawcy wartości

Wyjaśnienie: Analitycy AOTMiT uważają, że przyjęcie wartości liczby podań na podstawie średniej z badania klinicznego ALSYMPCA zamiast mediany z tego badania (6) może prowadzić do zaniżenia rzeczywistych kosztów dichlorkiem radu, a zakres testowany w analizie wrażliwości wg analityków jest zbyt wąski.

3. Założenie **zerowych kosztów podania leków w schemacie AA+P**, zamiast rozliczania kosztów za pomocą tego samego świadczenia, co dożylnie podanie dichlorku radu-223.

Wyjaśnienie: W ramach tego konserwatywnego założenia stosowany doustnie abirateron i prednizon wydawane byłyby w trakcie wizyty kontrolnej bez konieczności ponoszenia kosztu dodatkowej wizyty związanej z wydaniem leków.

4. Przyjęcie czasu **trwania leczenia schematem AA+P równego 95 dni** (3,1 miesiąca) zamiast 249 dni (8,2 miesiąca). Założenie takie przyjęto na podstawie danych NFZ przesłanych w piśmie DGL.036.27.2015 z dnia 27.02.2015 r., w których podano m.in. średni czas leczenia octanem abirateronu w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” w roku 2014. Zgodnie z treścią pisma - dane dla roku 2014 należy traktować jako wstępne. Z uwagi na brak informacji o sposobie obliczenia przez NFZ średniego czasu trwania terapii abirateronem oraz fakt, że program lekowy leczenia abirateronem został wprowadzony w 2014 r., interpretując te wyniki należy zdawać sobie sprawę z ograniczeń oszacowań



tego wariantu i nie traktować ich jako najbardziej prawdopodobnych, ale jako wyniki wariantu maksymalnego.

Ponieważ od czasu ukończenia analizy wnioskodawcy zdecydowana większość kosztów (m.in. koszt leczenia aktywnego, wycena świadczeń związanych z podaniem leków, diagnostyką, leczeniem działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych, większość kosztów BSC oraz chemioterapii) nie uległa zmianie, a jedyne zmiany cen (kwas zoledronowy w BSC i cyklofosamid w CTH) miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy, nie przedstawiono w AWA dodatkowego wariantu uwzględniającego te zmiany.

Z uwagi na niewielką różnicę wyników z perspektywy NFZ oraz wspólnej, w poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy wspólnej. Dla porównania Ra-223 vs. placebo jedyne zmienione założenie dotyczyło liczby podań Xofigo.

Tabela 34. Wyniki analizy CUA (Ra-223 vs. placebo) wg obliczeń AOTMiT, perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS		Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
	ICUR [zł/(QALYG)]	Zmiana [%] ICUR względem analizy podst.	ICUR [zł/(QALYG)]	Zmiana [%] ICUR względem analizy podst.	
Wartość z analizy wnioskodawcy	372 167	-	299 304	-	
<b>6-krotne podanie Xofigo</b>	<b>435 548</b>	<b>+17,0%</b>	<b>349 827</b>	<b>+16,9%</b>	

Uwzględnienie 6-krotnego podania dichloru radu-223 spowodowało wzrost szacunkowych wydatków inkrementalnych o 17% oraz obniżenie ceny progowej o [redacted]. Poniżej przedstawiono oddzielnie wyniki dla każdego z rozpatrywanych wariantów, a w ostatnim wariantcie uwzględniono wszystkie zmiany łącznie.

Tabela 35. Wyniki analizy CMA (Ra-223 vs. placebo AA+P) wg obliczeń AOTMiT, perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wnioskodawcy	Wartość testowana przez AOTMiT	Różnica kosztów [zł]		Cena progowa [zł]
			Wariant bez RSS	Wariant z RSS	
Wartość z analizy wnioskodawcy			-25 985		
Koszt abirateronu	0,5126 zł/mg	0,2530 zł/mg	+38 788		
Liczba podań Xofigo		6	-7 534		
Miesięczny koszt podania AA+P	104 zł	0 zł	-25 132		
Czas trwania terapii AA+P	8,2 miesiąca	3,1 miesiąca	+54 590		
Uwzględnienie wszystkich powyższych zmian			97 856		

Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana czasu trwania terapii octanem abirateronu oraz jego ceny. W każdym z powyższych wariantów terapia dichlorkiem radu jest bardziej kosztowna od terapii schematem AA+P. Biorąc pod uwagę wszystkie wprowadzone zmiany łącznie obliczono, że różnica w kosztach pomiędzy tymi terapiami wynosi 97 856 zł (bez RSS) lub [redacted] (z RSS) na niekorzyść Xofigo, a jego cena progowa wynosi [redacted] zamiast obliczonej w analizie wnioskodawcy kwoty [redacted]. Jako najbardziej prawdopodobny wariant można uznać wariant w którym zmieniono jedynie koszt abirateronu (różnica kosztów 38 788 zł bez RSS lub [redacted] z RSS, cena progowa [redacted]), a wariant uwzględniający wszystkie wprowadzone przez AOTMiT zmiany powinien być potraktowany jako wariant maksymalny analizy.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była „prognoza wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w programie leczenia dorosłych pacjentów z opornym na

kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych”.

### Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z projektem programu lekowego populacja docelowa obejmuje pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w stanie sprawności 0-2 wg ECOG, z obecnością co najmniej 6 objawowych przerzutów do kości, przy braku przerzutów do narządów trzewnych, po wcześniejszym leczeniu docetakselem (DTX) lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, wykonanym przeglądzie epidemiologicznym dla rozważanego problemu zdrowotnego, wynikach badań klinicznych, raportach Agencji oraz wynikach przeprowadzonej na potrzeby analizy wnioskodawcy ankiety, w której wzięło udział troje polskich ekspertów z dziedziny onkologii klinicznej [redacted]. Oszacowania ekspertów posłużyły także do prognozy przewidywanych udziałów w rynku leku Xofigo w scenariuszu nowym.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto udział terapii Ra-223 w populacji chorych po niepowodzeniu terapii DTX na poziomie [redacted] a u osób z przeciwwskazaniami do DTX: [redacted]. Założono, że podane wartości udziałów zostaną osiągnięte w pierwszym roku po wprowadzeniu programu.

Przyjęte dane populacyjne (odsetek chorych: po niepowodzeniu terapii DTX, z przeciwwskazaniami do DTX, jak również udział terapii Ra-223 w populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania DTX testowane były w analizie scenariuszy skrajnych.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

### Horyzont czasowy

Wyniki przedstawiono w horyzoncie obejmującym lata 2015-2017 przy założeniu, że ewentualna refundacja Xofigo rozpoczyna się od lipca 2015 r., tzn. horyzont obejmuje okres 2,5 roku po wprowadzeniu refundacji.

### Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy porównywano ze sobą dwa warianty:

- scenariusz istniejący, zgodnie z którym lek Xofigo nie jest finansowany ze środków publicznych, a chorzy z populacji docelowej leczeni są octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) + BSC - dotyczy to pacjentów w stanie sprawności 0-1 uprzednio leczonych DTX ([redacted] pacjentów po terapii DTX) - lub jedynie BSC ([redacted] pacjentów po terapii DTX oraz [redacted] pacjentów z przeciwwskazaniami do DTX);
- scenariusz nowy, w którym lek Xofigo zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego. W populacji pacjentów uprzednio leczonych DTX terapię Xofigo rozpocznie [redacted] pacjentów kwalifikujących się do terapii AA+P oraz [redacted] pacjentów stosujących BSC. W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania DTX [redacted] pacjentów stosujących obecnie BSC rozpocznie terapię lekiem Xofigo.

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego Xofigo zostanie objęty refundacją na warunkach wyszczególnionych we wniosku refundacyjnym, tj. wydawany będzie bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.

Tabela 36. Wnioskowane warunki refundacji dla leku Xofigo.

	Cena zbytu netto (CZN) [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena dla płatnika [zł]
bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przyjęto, że refundacja Xofigo będzie się odbywać poprzez utworzenie odrębnej grupy limitowej.



Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach (bez RSS i z RSS) dla każdej z subpopulacji oddzielnie oraz łącznie.

### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty:

- leczenia aktywnego (Ra-223; AA+P);
- BSC (goserelina, bisfosfoniany, morfina);
- przepisania / podania leków;
- diagnostyki i monitorowania choroby w trakcie leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE).

Jako wartość rocznego kosztu leczenia działań niepożądanych jednego pacjenta wykorzystano wartość obliczoną w modelu do AE wnioskodawcy dla całego horyzontu czasowego. Koszty SRE oraz BSC obliczono na podstawie modelu ekonomicznego do AE wnioskodawcy (Xofigo AE 2014) jako iloraz całkowitych niedyskontowanych kosztów BSC oraz SRE w horyzoncie żywotnym oraz niedyskontowanej liczby lat życia w danym ramieniu leczenia.

### Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, którą oparto o alternatywne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego oraz prognoz udziałów rynkowych Xofigo. Wykorzystano w analizie wnioskodawcy parametry przedstawiono poniżej:

Tabela 37. Parametry wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych.

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Odsetek osób po niepowodzeniu DTX (% populacji CRPC)	32,4%	20,9%	43,9%
Odsetek osób z przeciwwskazaniami do DTX	■	■	■
Udział terapii Ra-223 w populacji z przeciwwskazaniami do DTX	■	■	■

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Niepewne założenia zostały przetestowane w analizie scenariuszy skrajnych
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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	Na dzień zakończenia niniejszej analizy weryfikacyjnej zdecydowana większość cen i limitów rozpatrywanych leków oraz wycen punktowych świadczeń pozostała bez zmian w stosunku do stanu aktualnego na dzień złożenia wniosku. Mało prawdopodobne wydaje się, by niewielka zmiana ceny pojedynczych leków stosowanych w ramach BSC w istotny sposób wpłynęła na wyniki analizy, dlatego nie przeprowadzono obliczeń własnych w oparciu o te zmiany.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ mówią o 513 pacjentach stosujących octan abirateronu w roku 2014, podczas gdy w scenariuszu istniejącym analizie wnioskodawcy przyjmuje się, że lek ten jest stosowany przez mniej niż 300 osób rocznie. Tej rozbieżności nie należy interpretować jako błąd, gdyż w analizie rozpatrywana jest populacja opisana w PPL dla Ra-223, która nie zawiera w sobie części pacjentów z programu leczenia abirateronem (np. pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów związanych z obecną praktyką leczenia innymi terapiami, które mogą być wyparte przez Xofigo, np. leczenia przeciwbólowego izotopami strontu i samaru, które mogą być zastąpione terapią Ra-223.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

W analizie wnioskodawcy zauważono błędy dotyczące nieprawidłowego przedstawienia danych i źródeł, takie jak:

- zamienienie wartości udziału terapii Ra-223 w populacji z przeciwwskazaniami do DTX z wariantu minimalnego z wartością z analizy podstawowej (Tabela 17, str. 40 Analizy wnioskodawcy BIA);
- informacja, że średnie roczne koszty leczenia objawowego oraz zdarzeń kosztnych obliczono na podstawie modelu ekonomicznego dla leku Zytiga, gdy w rzeczywistości dotyczyło to modelu dla leku Xofigo (str. 50 Analizy wnioskodawcy BIA).

Powyższe błędy nie miały wpływu na obliczenia przeprowadzone w kalkulatorze dołączonym do BIA wnioskodawcy ani na wyniki analizy.

W obliczeniach wydatków scenariusza istniejącego nie uwzględniono kosztów BSC ponoszonych na leczenie przeciwbólowe izotopami strontu oraz samaru. Wszyscy zapytani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali, że ta terapia może zostać całkowicie lub częściowo zastąpiona przez terapię dichlorkiem radu-223. Ponieważ uwzględnienie tej terapii spowodowałoby większy wzrost wydatków scenariusza istniejącego niż nowego, a tym samym obniżenie wydatków inkrementalnych, nieuwzględnienie tych kosztów należy uznać za założenie konserwatywne i nie należy go traktować jako błędne. W rozdziale AWA opisującym Obliczenia własne Agencji przedstawiono wariant uwzględniający redukcję kosztów związanych z rzadszym korzystaniem ze świadczeń leczenia izotopami <sup>153</sup>Sm i <sup>89</sup>Sr.

Zgodnie z przesłanymi przez NFZ danymi średni czas leczenia abirateronem w roku 2014 wynosił 95 dni, a wg analizy wnioskodawcy 249 dni (8,9 cykła). Przyjęcie dłuższego czasu terapii schematem AA+P może wpłynąć na zawyżenie kosztów terapii komparatorem, a przez to zaniżenie wydatków inkrementalnych. W części AWA przedstawiającej Obliczenia własne Agencji przedstawiono wyniki analizy zakładające podany przez NFZ średni czas leczenia. Ponadto, podobnie jak w rozdziale AWA dotyczącym analizy ekonomicznej, analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia wykorzystujące cenę abirateronu obliczoną na podstawie danych NFZ. Wyniki analizy wpływu na budżet

## 5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

Populacja	Pacjenci z przeciwwskazaniem do DTX	Pacjenci po terapii DTX	Populacja łączna
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek*	b.d.	b.d.	2015: 1 158 2016: 1 214 2017: 1 265
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	2015: 177 2016: 186 2017: 194	2015: 287 2016: 301 2017: 313	2015: 464 2016: 487 2017: 507
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0	0	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	2015: 0 2016: 0 2017: 0	2015: 0 2016: 0 2017: 0	2015: 0 2016: 0 2017: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	2015 <sup>^</sup> : <b>71</b> 2016: <b>149</b> 2017: <b>155</b>	2015 <sup>^</sup> : <b>72</b> 2016: <b>150</b> 2017: <b>157</b>	2015 <sup>^</sup> : <b>143</b> 2016: <b>299</b> 2017: <b>312</b>

\*Chorzy na CRPC z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych – brak uwzględnienia pozostałych kryteriów programu lekowego, tj. stanu sprawności 0-2 wg ECOG, 6 przerzutów do kości oraz terapii DTX lub przeciwwskazań do niej.

<sup>^</sup>Zgodnie z założeniami analizy wnioskodawcy refundacja Xofigo dotyczy jedynie drugiej połowy roku 2015

Przedstawione powyżej liczby pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana są zbliżone do oszacowań jednego z ekspertów klinicznych (KK z dziedziny urologii prof. dr hab. Marek Sosnowski), który przedstawił oszacowania populacji spełniającej kryteria programu. Podana przez niego wartość to ok. 310 osób (ok. 40% z 775). Oszacowań wydatków płatnika w poszczególnych scenariuszach dokonano na podstawie powyższych oszacowań liczby pacjentów.

Wszystkie wyniki analizy wpływu na budżet w analizie wnioskodawcy oraz w AWA przedstawione zostały z perspektywy NFZ.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Koszty [zł]	2015	2016	2017
Interwencja (Xofigo)	■	■	■
Interwencja (AA+P)	■	■	■
Podanie	■	■	■
Diagnostyka/monitorowanie	■	■	■
Działania niepożądane	■	■	■
BSC	■	■	■
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>39 949 078</b>	<b>41 880 607</b>	<b>43 627 547</b>

Zgodnie z analizą wnioskodawcy wydatki NFZ ponoszone na rozpatrywaną grupę pacjentów kształtują się na poziomie 39,9-43,6 mln zł rocznie. Największy koszt (ok. 83%) ponoszony jest na leczenie aktywne (abirateron+prednizon).

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, uwzględnienie RSS

Koszty [zł]	2015*		2016		2017	
	RSS	bez RSS	RSS	bez RSS	RSS	bez RSS
Interwencja (Xofigo)	■	■	■	■	■	■
Interwencja (AA+P)	■		■		■	
Podanie	■		■		■	
Diagnostyka/monitorowanie	■		■		■	

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Koszty [zł]	2015*		2016		2017	
	RSS	bez RSS	RSS	bez RSS	RSS	bez RSS
Działania niepożądane						
BSC						
<b>ŁĄCZNIE</b>		<b>46 424 660</b>		<b>55 457 957</b>		<b>57 771 240</b>

\* Założono, że refundacja Xofigo rozpocznie się w lipcu 2015 r.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że po refundacji leku Xofigo wydatki NFZ na rozpatrywaną populację pacjentów ukształtują się na poziomie 46,4-57,7 mln zł (wariant bez RSS) lub [redacted] (uwzględniając RSS).

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – wydatki inkrementalne NFZ [mln zł]

Scenariusz	Wydatki inkrementalne NFZ [mln zł]					
	bez RSS			z RSS		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
<b>Analiza podstawowa</b>	<b>+6,48</b>	<b>+13,58</b>	<b>+14,14</b>			
<b>Scenariusz minimalny</b>	+4,03	+8,44	+8,80			
<b>Scenariusz maksymalny</b>	+9,16	+19,20	+20,00			

\* Założono, że refundacja Xofigo rozpocznie się w lipcu 2015 r.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy wydatki inkrementalne NFZ wzrosną o 13-14 mln zł rocznie (zakres 8-20 mln zł) lub, uwzględniając RSS, [redacted]. W roku 2015 wzrost ten będzie ok. dwukrotnie niższy, gdyż założono, że refundacja dotyczyć będzie jedynie drugiej połowy roku. Wzrost ten spowodowany jest wydatkami na lek Xofigo, które tylko częściowo będą zmniejszone mniejszym zużyciem abirateronu.

### 5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na rozbieżności pomiędzy danymi NFZ (pismo DGL.036.27.2015 z dnia 27.2.2015 oraz pismo NFZ/CF/DGL/2014/073/0357/W/32120/TC z dnia 24.10.2014 r.) oraz wartościami przyjętymi w analizie wnioskodawcy dotyczącymi czasu trwania leczenia abirateronem oraz jego ceny jednostkowej, analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia wykorzystujące dane NFZ. Zgodnie z przekazaną przez NFZ informacją, dane te należy taktować jako wstępne.

Tabela 43. Parametry testowane przez AOTMiT

Parametr	Wartość testowana w analizie wnioskodawcy	Wartość testowana przez Agencję
Czas trwania terapii AA+P	249 dni (8,9 cykli po 28 dni)	<b>95 dni (3,4 cykle po 28 dni)</b>
Cena jednostkowa abirateronu	0,5126 zł/mg	<b>0,2530* zł/mg</b>

\*Wartość ta jest zbliżona do wartości 0,2541 zł/mg - obliczonej na podstawie komunikatu NFZ [DGL styczeń-listopad]:

Wpływ zaaplikowanych zmian na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 44. Wydatki inkrementalne [mln zł] obliczone na podstawie danych NFZ

Testowany parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Zmiana czasu trwania terapii AA+P (95 dni)	+11,59	+24,30	+25,31			
Zmiana ceny abirateronu (0,5126 zł/mg)	+10,66	+22,37	+23,28			
<b>Obie zmiany łącznie</b>	<b>+13,19</b>	<b>+27,65</b>	<b>+28,80</b>			



\* Założono, że refundacja Xofigo rozpocznie się w lipcu 2015 r.

Po wprowadzeniu zmian dotyczących kosztu i czasu trwania terapii octanem abirateronu wyniki wskazują na wzrost inkrementalnych wydatków NFZ o około 13, 18 i 29 mln zł (wariant bez RSS) lub [redacted] (z uwzględnieniem RSS). Należy zwrócić uwagę, że testowane zmiany powodują wzrost wydatków inkrementalnych poprzez obniżenie wydatków scenariusza istniejącego, a nie poprzez podwyższenie wydatków scenariusza nowego. Należy mieć również na ograniczenia związane z przyjęciem krótszego czasu terapii abirateronem, które opisano w części AWA przedstawiającej obliczenia wyników analizy ekonomicznej Agencji. Zdaniem AOTMiT wariant, w którym testowano jedynie niższą cenę abirateronu można uznać na najbardziej prawdopodobny, a wariant testujący obie zmiany (zmiana ceny abirateronu oraz zmiana czasu leczenia AA+P) jako wariant maksymalny.

#### Wariant dodatkowy

W oparciu o przesłane przez ekspertów stanowiska stwierdzono, że wszyscy zapytani przez Agencję eksperci, którzy wyrazili swoją zdanie na temat technologii medycznej, która najprawdopodobniej zostanie - całkowicie lub częściowo - zastąpiona przez wnioskowaną technologię wskazują na terapię izotopami strontu i samaru ( $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$ ). Terapia ta nie została uwzględniona w analizie wnioskodawcy w związku uzyskanymi przez wnioskodawcę opiniami ekspertów. Jednakże, biorąc pod uwagę opinię ekspertów zapytanych przez AOTMiT, analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia uwzględniające leczenie rozważanej populacji docelowej izotopem  $^{89}\text{Sr}$  oraz  $^{153}\text{Sm}$ . Zdaniem Agencji oszacowana w analizie wnioskodawcy liczba osób, które będą stosować lek Xofigo jest wiarygodna - jest również zgodna z oszacowaniem eksperta - dlatego w wariantcie rozpatrywanym przez AOTMiT przyjęto założenie, że uwzględnienie terapii  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$  nie wpłynie na zmianę oszacowanej w analizie wnioskodawcy liczby pacjentów i tym samym nie wpłynie na zmianę kosztów związaną z wykorzystaniem leku Xofigo.  $^{153}\text{Sm}$  Do kosztów scenariusza istniejącego dodano koszty świadczeń, w których stosowane jest leczenie przeciwbólowe przerzutów do kości izotopami strontu i samaru obliczone na podstawie przesłanych przez NFZ danych z informacją o liczbie pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C61 (Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) korzystających z tych świadczeń. Poniższa tabela przedstawia świadczenia, w ramach których stosowana jest terapia izotopami strontu i radu wraz z danymi NFZ o liczbie pacjentów z korzystających.

Tabela 45. Świadczenia związane z leczeniem przeciwbólowym przerzutów do kości izotopami  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$

Świadczenie		Wycena punktowa [pkt]	Koszt świadczenia [zł]	Liczba pacjentów <sup>^</sup>			Średnia l. pacjentów <sup>^^</sup>
nr	nazwa			2012	2013	2014	
5.07.01.0000030*	Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości $^{89}\text{Sr}$	48	2 496	11	13	12	12
5.07.01.0000032*	Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości $^{153}\text{Sm}$	127	6 604	8	12	21	14
5.10.00.0000027**	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu strontu	250	13 000	211	241	200	217
5.10.00.0000028**	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu samaru	400	20 800	242	285	244	257

\*Rozliczane w ramach Katalogu radioterapii (Załącznik nr 1d do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ)

\*\*Rozliczane w ramach Katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie (Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ)

<sup>^</sup>Na podstawie danych NFZ

<sup>^^</sup>Przyjęta dla wszystkich rozpatrywanych lat horyzontu czasowego

Z uwagi na brak danych na podstawie których możliwe byłoby określenie o ile procent zmniejszy się liczba wykonanych świadczeń leczenia izotopami strontu i samaru, rozpatrzono 3 warianty, w których hipotetycznie założono, że liczba wykonanych świadczeń leczenia przeciwbólowego  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$ :

- zmniejszy się o 100% (uwzględnienie kosztów tych świadczeń jedynie w scenariuszu istniejącym);
- zmniejszy się o 50% (związane z leczeniem  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$  w scenariuszu nowym dwukrotnie niższe niż w scenariuszu istniejącym);

- nie zmieni się (takie same wydatki związane z leczeniem  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$  w scenariuszu istniejącym jak i nowym, co nie zmienia wydatków inkrementalnych.

Poniższa tabela zestawia ze sobą wydatki inkrementalne NFZ różnych wariantów rozpatrywanych przez analityków AOTMiT w porównaniu do wyników analizy wnioskodawcy.

Tabela 46. Wydatki inkrementalne NFZ [mln zł] w zależności od rozpatrywanego przez AOTMiT wariantu

Rozpatrywany scenariusz	bez RSS			z RSS		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Analiza podstawowa wnioskodawcy	+6,48	+13,58	+14,14			
Redukcja świadczeń $^{89}\text{Sr}$ i $^{153}\text{Sm}$ o 100%	+2,34	+5,29	+5,85			
Redukcja świadczeń $^{89}\text{Sr}$ i $^{153}\text{Sm}$ o 50%	+4,41	+9,44	+10,00			
Redukcja świadczeń $^{89}\text{Sr}$ i $^{153}\text{Sm}$ o 0%	+6,48	+13,58	+14,14			
Zmiana ceny abirateronu i czasu trwania leczenia AA+P	+13,19	+27,65	+28,80			
Redukcja świadczeń $^{89}\text{Sr}$ i $^{153}\text{Sm}$ o 50%, zmiana ceny abirateronu i czasu trwania leczenia AA+P	+11,12	+23,51	+24,66			

\* Założono, że refundacja Xofigo rozpocznie się w lipcu 2015 r.

Przyjęcie założenia, że terapia pacjentów z rozpoznaniem ICD-1:C61 izotopami  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$  zostanie całkowicie wyparta po wprowadzeniu refundacji Xofigo spowodowało prognozowany spadek wydatków [redacted]. Dla wariantu zakładającego spadek liczby tych świadczeń o 50% wydatki inkrementalne w kolejnych latach wyniosą [redacted]. Uwzględnienie oprócz 50% spadku liczby świadczeń leczenia  $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$  również zmiany ceny abirateronu oraz czasu trwania leczenia schematem AA+P wskazuje na wzrost wydatków inkrementalnych [redacted] w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Obecnie obowiązujący program lekowy „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ([http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/9/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/9/akt.pdf)) obejmuje finansowanie w tym wskazaniu octanu abirateronu – komparatora dla dichlorku radu-223. Proponowany program lekowy dotyczący dichlorku radu-223 „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)” ze względu na podobne wskazanie mógłby być połączony z istniejącym już programem lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” obejmującym octan abirateronu. Wymaga to jednak ujednoclenia zapisów. Różnice między programami są dość duże ze względu na bardziej precyzyjnie określone wskazanie w programie dla dichlorku radu-223. W niniejszym zestawieniu przedstawiono różnice wraz z komentarzem. Jedynie zapis dotyczący monitorowania programu jest identyczny w obu programach i dlatego nie został opisany (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 47. Porównanie zapisów projektu programu lekowego dla dichlorku radu-223 z obowiązującym programem lekowym obejmującym octan abirateronu – wybrane różnice

Projekt programu lekowego dla dichlorku radu-223 (Ra-223)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (AA)	Uwagi analityków Agencji
Tytuł programu		

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Projekt programu lekowego dla dichlororku radu-223 (Ra-223)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (AA)	Uwagi analityków Agencji
Leczenie <b>przerzutów do kości</b> w przebiegu zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)"	W projekcie programu dla dichlororku radu-223 w tytule doprecyzowano, że program obejmuje leczenie przerzutów do kości w raku gruczołu krokowego opornego na kastrację.
<b>Zapisy w kryteriach kwalifikacji</b>		
1.2. „W stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące <b>poniżej 50 ng/d pomimo prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego</b> (farmakologicznego leczenia kastracyjnego powinno być kontynuowane) <b>lub po wykonanej kastracji chirurgicznej</b> ”	1.2. „W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego <b>50 ng/dl lub mniej</b> (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją (...)"	W obowiązującym programie dla AA stadium oporności na kastrację zostało zdefiniowane dla wartości równej lub poniżej wskazanego stężenia, a w projekcie programu dla Ra-223 przy wartości mniejszej.
1.3 a „Progresja nowotworu definiowana jako wzrost stężenia PSA (...) wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić <b>powyżej 5 ng/ml (...)</b> ”	1.3.1 „Z progresją choroby (...) określoną na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA (...) przy nominalnej wartości stężenia PSA <b>&gt; 2 ng/ml</b> ”	W projekcie programu dla Ra-223 w kryteriach określania progresji choroby uwzględnia się wartość PSA powyżej 5 ng/ml, w obowiązującym programie dla AA powyżej 2 ng/ml.
1.3 b „Progresja nowotworu definiowana jako wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych”	1.1 „Z progresją choroby (...) określoną na podstawie: wystąpienia objawów progresji zmian ( <b>układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie</b> ) w badaniach obrazowych”	W zapisie projektu programu dla Ra-223 nie sprecyzowano jakich narządów/tkanek ma obejmować progresja zmian.
1.4 „Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości”	-	Patrz: uwagi ekspertów Tabela 48
1.5 „Bóle kostne wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych lub paliatywnej radioterapii w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia”	-	Kryteria kwalifikujące pacjentów do programu z dichlorkiem radu-223 są bardziej szczegółowe i obejmują długotrwałe bóle kostne.
1.6 „Brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2cm w osi krótkiej”	-	Kryteria kwalifikujące pacjentów do programu z dichlorkiem radu-223 są bardziej szczegółowe i obejmują brak przerzutów do narządów trzewnych.
1.7 „ <b>Leczenie docetakselem ukończone</b> co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub <b>obecność udokumentowanych przeciwwskazań</b> do zastosowania docetakselu”	1.3 „Z progresją choroby <b>w trakcie lub po</b> chemioterapii z udziałem docetakselu”	W programie dla Ra-223 zakwalifikowani są pacjenci po zakończonym leczeniu docetakselem <b>lub z przeciwwskazaniami</b> do zastosowania docetakselu, natomiast program dla AA obejmuje pacjentów <b>w trakcie</b> lub po chemioterapii z docetakselem.
1.8 „stan sprawności ogólnej <b>0-2</b> według ECOG”	„w stanie sprawności <b>0-1</b> według klasyfikacji WHO”	W programie dla Ra-223 stan sprawności chorych kwalifikujących się do programu według klasyfikacji WHO wynosi 0-2. Tym samym, kryterium to jest <b>szersze</b> od podanego w programie AA, w którym stan sprawności wynosi 0-1
1.10 „Wyniki badania morfologii krwi z rozmazem; a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^9/\text{mm}^3$ , b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$ , c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl 1.11 Stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GG 1.12 Aktywność AspAT i Al AT mniejsze lub równe 2,5 GGN 1.13 Stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN”	-	Kryteria kwalifikacji w programie dla dichlororku radu-223 są bardziej szczegółowe od kryteriów wymienionych w programie dla AA i obejmują precyzyjnie określone wartości badania morfologii krwi z rozmazem, a także określenie parametrów biochemicznych.

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Projekt programu lekowego dla dichloru radu-223 (Ra-223)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (AA)	Uwagi analityków Agencji
1.14 „Oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy”	-	Oczekiwany czas przeżycia został określony w ramach kryteriów kwalifikacji jedynie w programie dla dichloru radu-223.
<b>Zapisy dotyczące badań przy kwalifikacji</b>		
1.1 „Badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na <b>2 tygodnie przed kwalifikacją do programu</b> , badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na <b>2 miesiące</b> przed kwalifikacją do programu	-	Różnice w badaniach przy kwalifikacji obejmują nie tylko liczbę i rodzaj badań, ale również czas, kiedy należy je przeprowadzić.
1.2 W ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania: a) <b>morfologia krwi z rozmazem</b> ”	-	W programie dla dichloru radu-223 przewiduje się wykonanie morfologii krwi. W programie dla octanu abirateronu nie uwzględniono takiego badania przy kwalifikacji.
-	1.1 „Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego”	W programie dla Ra-223 wskazane kryterium zawarto w innym miejscu – w kryterium kwalifikacji.
1.1 „scyntygrafię wykonuje się <b>maksymalnie na 3 miesiące</b> przed kwalifikacją pacjenta do programu.”	1.2 „Scyntygrafia kośćca ( <b>jeżeli nie była wykonana wcześniej</b> )”	W przypadku programu dla Ra-223 czas jest bardziej sprecyzowany, a w przypadku programu dla AA przewiduje się ogólnie wykonanie scyntygrafii, bez określenia ram czasowych przeprowadzenia tego badania.
1.2 c) „oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu”	1.2. „Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby <b>wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia</b> ”	Różnice w programach obejmują czas przeprowadzenia badań. W programie dla Ra-223 sprecyzowano czas przeprowadzenia badania, a w przypadku programu dla AA wskazano jedynie, że ma się ono odbyć przed rozpoczęciem leczenia.
f) „tomografia komputerowa <b>jamy brzusznej i miednicy</b> g) rtg lub tomografia komputerowa <b>klatki piersiowej.</b> ”	1.4 „Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) <b>w zależności od sytuacji</b> ”	W obu programach przewiduje się przeprowadzenie obrazowania, ale w programie dla Ra-223 określono narządy, jakie ma ono obejmować, natomiast w programie dla AA podano, że przeprowadzenie obrazowania odbywa się „w zależności od sytuacji”.
<b>Zapisy dotyczące monitorowania (bezpieczeństwa) leczenia</b>		
1a) „ <b>Każdorazowo</b> przed podaniem kolejnej dawki leku morfologia krwi z rozmazem”	-	W programie dla Ra-223 przewidziano przeprowadzenie badań każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku, tj. co 4 tygodnie. W przypadku programu dla AA oznaczanie aktywności aminotransferaz odbywa się na początku częściej – co dwa tygodnie przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie co miesiąc. W przypadku programu dla AA oznaczania stężenia PSA odbywa się rzadziej – co 3 miesiące.
1b) „ <b>Każdorazowo</b> przed podaniem kolejnej dawki leku (...) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej”	-	
1c) „ <b>Każdorazowo</b> przed podaniem kolejnej dawki leku (...) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, A1AT)”	„Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy <b>co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące</b> leczenia, a następnie <b>co miesiąc</b> ”	
1d) „ <b>Każdorazowo</b> przed podaniem kolejnej dawki leku (...) oznaczenie stężenia PSA”	„Oznaczenie stężenia PSA <b>co 3 miesiące</b> ”	
-	„Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji”	W programie dla Ra-223 w przeciwieństwie do programu dla octanu abirateronu nie przewiduje się - w celu monitorowania leczenia - przeprowadzenia obrazowania oraz scyntygrafii.
-	„Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji”	
2. „ <b>Po zakończeniu</b> leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1.” 3. „ <b>Inne badania w razie wskazań klinicznych</b> , zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.”	„Monitorowanie leczenia <b>zawsze w przypadku wskazań klinicznych</b> ”	W programie dla Ra-223 wskazano przeprowadzenie badań po zakończeniu leczenia oraz innych badań w razie wskazań. W programie dla AA określono ogólnie, że monitorowanie odbywa się w przypadku wskazań klinicznych.
<b>Zapisy dotyczące kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu</b>		

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Projekt programu lekowego dla dichlorku radu-223 (Ra-223)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (AA)	Uwagi analityków Agencji
<p>„Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;</li> <li>2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);</li> <li>3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;</li> <li>4) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego)</li> <li>5) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;</li> <li>6) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) niekontrolowana infekcja,</li> <li>b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,</li> <li>c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</li> <li>d) mielodysplazja szpiku;</li> </ol> </li> <li>7) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</li> <li>8) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.”</li> </ol>	<p>3. „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>1.2 Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);</li> <li>1.3 Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;</li> <li>1.4 Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego;</li> <li>1.5 Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.”</li> </ol>	<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu w przypadku dichlorku radu-223 są bardziej szczegółowe i nie pokrywają się z kryteriami dotyczącymi octanu abirateronu</p>
<b>Zapisy dotyczące kryteriów wyłączenia/zakończenia z programu</b>		





## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Projekt programu lekowego dla dichlorku radu-223 (Ra-223)	Obowiązujący program lekowy obejmujący octan abirateronu (AA)	Uwagi analityków Agencji
<p>„Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <p>1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni lub utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;</p> <p>2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego lub zastosowanie leczenia w badaniu klinicznym - z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;</p> <p>3) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p>4) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępach tygodniowych, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml;</p> <p>5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</p> <p>6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;</p> <p>7) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.”</p>	<p>1.1 „Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>1.2 Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>4.2.1. Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <p>1) progresja kliniczna:</p> <p>a) progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub</p> <p>b) wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub</p> <p>c) utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg. klasyfikacji WHO);</p> <p>2) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2ng/ml,</p> <p>3) progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, lub</p> <p>4.2.2 Progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>4.3 Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4.4 Rezygnacja świadczeniobiorcy.”</p>	<p>Kryteria wyłączenia/zakończenia z programu w przypadku dichlorku radu-223 są bardziej szczegółowe i nie pokrywają się z kryteriami z programu dla octanu abirateronu</p>

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego:

Tabela 48. Uwagi ekspertów do programu lekowego

Ekspert	Uwagi
	<p>„Niezbyt precyzyjnie (jednoznacznie) opisana jest w kryteriach kwalifikacji p. 3 progresja nowotworu „w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml co oznacza wartość wyjściową? Czy w chwili rozpoznania raka stercza czy w momencie pojawienia się oporności na kastrację.</p> <p>Uwaga do p.4 nie wszystkie objawowe przerzuty do kości ujawniają się w scyntygrafii.”</p>
<p><b>Prof.dr hab. n. med. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii</b></p>	<p>„Kryteria kwalifikacji.</p> <p>Ad 1. - Tylko dla raków stercza po rozpoznaniu histopatologicznym a nie cytologicznym.</p> <p>Ad 4. - Wystarczy potwierdzenie 3 lub więcej bolesnych przerzutów do kości. Agresywne i bolesne przerzuty o złej lokalizacji do radioterapii powinny być wskazaniem do leczenia właśnie Ra-223. Moim zdaniem nie jest konieczne czekanie na pojawienie się aż tylu przerzutów w przypadkach długotrwałego leczenia raka stercza i występowania na początku leczenia tylko pojedynczych przerzutów kostnych.”</p>
	<p>„Brak uwag.”</p>



Ekspert	Uwagi
[REDAKTOWANE]	„Przedstawiony program wskazuje, że XOFIGO (dichlorek radu – 223) może być stosowany ty ko u chorych, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią (docetaksemem) lub u tych, którzy z różnych przyczyn nie mogli być tą chemioterapią leczeni. Leczenie chemioterapią jest zatem obowiązkowe (jeśli zastosowanie jej jest możliwe) przed zastosowaniem leku XOFIGO, a jest to przecież leczenie uciążliwe, dające wiele skutków ubocznych. Z tych powodów wielu pacjentów odmawia przyjmowania tej terapii. XOFIGO daje pozytywny skutek w leczeniu nawet bez stosowania docetakselu. Czy musimy tych pacjentów aż tak maltretować? Przecież po ocenie jego stanu zdrowia przez konsylium i przedstawieniu możliwych terapii do zastosowania, pacjent ma prawo wyboru? Pozwólmy mu skorzystać z przysługującego prawa!”
[REDAKTOWANE]	„Brak uwag.”

### Uwagi analityków Agencji

W AKL wnioskodawcy (s. 50) wskazano, że „u chorych, u których nie odnotowano zmniejszenia stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej ten punkt końcowy (czas do progresji PSA – przyp. analityka Agencji) definiowano jako względny wzrost stężenia PSA o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości wyjściowej (lub bezwzględne zwiększenie o  $\geq 2$  ng) w okresie  $\geq 12$  tygodni od rozpoczęcia próby. Natomiast w programie lekowym progresja jest definiowana jako „wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępach co najmniej tygodnia w tym co najmniej dwoma wzrostami o  $50\%$  wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml”. Oznacza to, że w projekcie programu lekowego dla dichloru radu-223 definicja progresji wg stężenia PSA jest węższa w stosunku do definicji uwzględnionej w AKL.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej uwzględnionej w analizie wnioskodawcy przedstawiono dwie propozycje rozwiązań pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków NFZ związanych z finansowaniem produktu leczniczego Xofigo ze środków publicznych:

- objęcie refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów oryginalnych, zawierających substancję czynną cetuksymab;
- objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów oryginalnych, zawierających substancję czynną fumaran tenofowiru dizoproksylu.

Objęcie refundacją leków generycznych spowoduje obniżenie wydatków NFZ przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 ustawy o refundacji). Wybór powyższych leków uzasadniono upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych: Erbitux (cetuksymab) oraz Viread (fumaran tenofowiru dizoproksylu).

Wyniki poniższej tabeli wskazują, że realizacja zaproponowanych przez Wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych (łącznie) pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości około 10,5 mln zł rocznie.

Tabela 49. Roczne oszczędności [zł] wynikające z zastosowania propozycji przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

Rozwiązanie racjonalizacyjne	Roczne oszczędności NFZ
Refundacja generyków leku Erbitux	4 618 604
Refundacja generyków leku Viread	5 842 415
<b>Suma uwolnionych środków</b>	<b>10 461 019</b>

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wdrożenie proponowanych rozwiązań przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Xofigo (w ramach wnioskowanego programu lekowego) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej: [REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Pokrycie wydatków [mln zł] na refundację Xofigo

Parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Wyniki BIA	6,48	13,58	14,14			
Uwolnione środki (AR)	10,46	10,46	10,46	10,46	10,46	10,46
Inkrementalne wydatki NFZ (BIA - AR)	-3,98*	3,12	3,68			

\*Wartości ujemne oznaczają oszczędności

Wprowadzone instrumenty dzielenia ryzyka umożliwią uwolnienie środków w budżecie NFZ w wysokości nie mniejszej niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji spowodowany refundacją leku Xofigo, ale dotyczy to jedynie wariantu z RSS. W przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS proponowane zmiany są niewystarczające do zrównoważenia wzrostu wydatków płatnika związanych z refundacją Xofigo.

### 8.1. Ocena analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Wydaje się mało prawdopodobne, żeby oszacowane w analizie weryfikacyjnej wnioskodawcy oszczędności o wartości 10,46 mln zł mogły zostać wygenerowane już w 2015 r. Bardziej zasadne jest przyjęcie założenia analogicznego do założenia BIA, zgodnie z którym przedstawione w analizie wnioskodawcy rozwiązania zostaną wprowadzone w połowie 2015 roku, co oznacza, że oszczędności NFZ w roku 2015 będą o połowę niższe niż w latach kolejnych. W części opisującej Obliczenia własne Agencji przedstawiono wariant wykorzystujący dwukrotnie niższe oszczędności wygenerowane w 2015 r.

W przypadku braku uwzględnienia RSS inkrementalne wydatki NFZ nie zostaną zrównoważone oszczędnościami, które zostały opisane w analizie weryfikacyjnej wnioskodawcy. Uwaga ta została wyszczególniona w piśmie o niespełnianiu wymagań minimalnych (nr pisma AOTMiT-OT-4351-7/AKP/2015). W odpowiedzi na tę uwagę wnioskodawca napisał, że: „Wariant bez uwzględnienia RSS nie odzwierciedla rzeczywistych wydatków i oszczędności płatnika publicznego, gdyż zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją zakłada się, że w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Xofigo będzie obowiązywać zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Alternatywnie, instrument dzielenia ryzyka dla Xofigo można traktować jako jedno z rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej. Wówczas bilans oszczędności/dodatkových wydatków wynikających z BIA jest identyczny w obu wariantach analizy wpływu na budżet (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS), nastąpi jedynie przeniesienie oszczędności wynikających z RSS, inkrementalnego wpływu na budżet do rozwiązań racjonalizacyjnych.” Zdaniem AOTMiT wyjaśnienie to jest niewystarczające a potraktowanie RSS jako wariantu analizy racjonalizacyjnej jest niezasadne, gdyż przedstawiona w AR propozycja uwolnienia środków publicznych powinna dotyczyć kosztów, które są obecnie ponoszone, a nie zmniejszenia hipotetycznych kosztów z przeszłości.

### 8.2. Obliczenia własne AOTMiT:

Poniżej przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej zakładające dwukrotnie mniejsze oszczędności w 2015 r.

Tabela 51. Pokrycie wydatków [mln zł] na refundację Xofigo – obliczenia wg Agencji

Parametr	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Wyniki BIA	6,48	13,58	14,14			
Uwolnione środki (AR)	5,23	10,46	10,46	5,23	10,46	10,46
Różnica (BIA - AR)	1,25	3,12	3,68			

\*Wartości ujemne oznaczają oszczędności

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wskazują na sumaryczne oszczędności NFZ wynoszące [redacted] dla wariantu uwzględniającego RSS. W przypadku braku

RSS dodatkowe wydatki NFZ nie będą zrównoważone za pomocą rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>NCCN 2015 Wersja 1.</b>	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące raka prostaty	<p>NCCN <u>rekomenduje</u> stosowanie dichlorku radu-223* jako terapię I rzutu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów do narządów trzewnych, z objawowymi przerzutami do kości. Rekomendacja jest oparta na badaniu wysokiej jakości (Siła zalecenia: I). Dichlorek radu-223 nie jest zatwierdzony w terapii łączonej z docetakselem ani inną chemioterapią. Może być stosowany w połączeniu z denosumabem i bisfosfonianem.</p> <p>Stosowanie dichlorku radu-223 jest zalecane zarówno w terapii I rzutu, jak i w terapii II rzutu w populacji po niepowodzeniu terapii z docetakselem i w populacji po niepowodzeniu terapii octanem abirateronu/enzalutamidem. Opcje terapeutyczne rekomendowane w nieco szerszej populacji, tj. u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów do narządów trzewnych, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w terapii pierwszego rzutu: enzalutamid, octan abirateronu z prednizonem, docetaksel, wtórną terapię hormonalną oraz udział w badaniach klinicznych;</li> <li>- w terapii drugiego rzutu po niepowodzeniu terapii z docetakselem: enzalutamid, octan abirateronu, kabazytaksel z prednizonem, sipuleciel-T, udział w badaniach klinicznych, wznowienie terapii z docetakselem, alternatywną chemioterapię (mitoksantron), wtórną terapię hormonalną, najlepszą terapię wspomagającą (BSC).</li> </ul> <p>Radioizotopy emitujące cząstki beta (stront-89 i samar-153) są zalecane w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z odległymi przerzutami, z wielogniskowym bólem kości, szczególnie po niepowodzeniu chemioterapii. Stront-89 i samar-153 stanowią leczenie paliatywne i nie powodują przedłużenia przeżycia (w przeciwieństwie do dichlorku radu-223).</p> <p><a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</a></p> <p>* Radium-223</p>
<b>EAU 2014</b>	Wytyczne dotyczące raka prostaty Europejskiego Towarzystwa Urologicznego  Aktualizacja kwiecień 2014	<p>EAU <u>rekomenduje</u> stosowanie dichlorku radu-223* u pacjentów z progresją opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po niepowodzeniu terapii docetakselem, bez przerzutów do narządów wewnętrznych, z objawowymi przerzutami do kości. Rekomendacja na podstawie badania randomizowanego wysokiej jakości (1b A).</p> <p>EAU <u>rekomenduje</u> stosowanie dichlorku radu-223* u pacjentów z progresją opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po niepowodzeniu terapii docetakselem lub z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu, z przerzutami do narządów wewnętrznych, z objawowymi przerzutami do kości. Rekomendacja oparta na podstawie badania wysokiej jakości bez randomizacji (2a A).</p> <p>U pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem terapię II rzutu obejmują: kabazytaksel, abirateron oraz enzalutamid. Rekomendacja oparta na podstawie meta-analizy badań randomizowanych wysokiej jakości (1a A).</p> <p>W przypadku leczenia bolesnych przerzutów do kości u pacjentów z <u>niespecyficznym</u> RGK opornym na kastrację zaleca się wczesną terapię paliatywną radionuklidami, radioterapią wiązką zewnętrzną (EBRT) i leki przeciwbólowe. (Poziom wiarygodności: 1a decyzja oparta na metaanalizie badań randomizowanych; Siła zalecenia: B - decyzja oparta na badaniach klinicznych bez randomizacji)</p> <p><a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf</a></p> <p>*Alpharadin/radium-223/Ra-223</p>
<b>AUA 2015</b>	Wytyczne dotyczące raka prostaty opornego na kastrację - Uzupelnienie	<p>AUA <u>rekomenduje</u> stosowanie dichlorku radu-223* u pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez/po wcześniejszej chemioterapii docetakselem, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych. (Standard; Evidence Level Grade B)</p> <p>Dodatkowo, wskazano, że dichlorek radu-223 może być zastosowany u pacjentów w złym stanie ogólnym bez wcześniejszej chemioterapii docetakselem w przypadkach, gdy zły stan zdrowia wiąże się z objawami przerzutów do kości. (Expert Opinion)</p> <p><a href="http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf">http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf</a></p> <p>*Radium-223</p>

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

<p><b>ASCO, CCO 2014</b></p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</p>	<p>ASCO <b>rekomenduje</b> zastosowanie terapii dodatkowych do terapii supresji androgenów u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, które wykazują poprawę przeżycia oraz jakości życia, tj. octan abirateronu + prednizon, enzalutamid, docetaksel + prednizon, a także dichlorek radu-223* – w przypadku przerzutów do kości. (Benefit: moderate; harm: low; evidence quality: strong; recommendation strength: strong)</p> <p><a href="http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/09/17/JCO.2013.54.8404.full.pdf+html">http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/09/17/JCO.2013.54.8404.full.pdf+html</a></p> <p>*Radium-223</p>
<p><b>CUA-CUOG, 2013</b></p>	<p>Wytyczne CUA-CUOG dotyczące raka prostaty opornego na kastrację</p>	<p>Przedstawiono wyniki nieopublikowanego badania ALSYMPCA i wskazano, że dichlorek radu-223* może w przyszłości stanowić potencjalną opcję leczenia.</p> <p>U mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) i z przerzutami do kości zaleca się stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego równocześnie z codzienną suplementacją wapniem i witaminą D, aby zapobiec powikłaniom kostnym wywołanym przez chorobę (tj. złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego, operacja i radioterapia kości). (Level 1, Grade A).</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758937/pdf/cuaj-7-8-231.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758937/pdf/cuaj-7-8-231.pdf</a></p> <p>*Radium-223</p>
<p><b>ESMO 2013</b></p>	<p>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Przedstawiono wyniki badania ALSYMPCA, ale w rekomendacji się do niego nie odniesiono, gdyż procedura rejestracyjna dichloru radu-223* nie była zakończona.</p> <p>Zalecenia ESMO obejmują jedynie zastosowanie jednego z radionuklidów emitujących cząstki beta w leczeniu pacjentów z bolesnymi przerzutami do kości. Ponadto, stosowanie radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) zaleca się u pacjentów ze średnią liczbą bolesnych przerzutów do kości. Rekomendacja w skali siły zaleceń: II, B.</p> <p><a href="http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Urogenital-Cancers/Prostate-Cancer">http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Urogenital-Cancers/Prostate-Cancer</a></p> <p>*Radium-223</p>
<p><b>SEOM 2014</b></p>	<p>Wytyczne Hiszpańskiego Stowarzyszenia Onkologii Medycznej dotyczące leczenia raka prostaty opornego na kastrację</p>	<p>W przypadku progresji choroby u pacjentów po leczeniu docetakselem opcje terapeutyczne obejmują: kabazytaksel, abirateron lub enzalutamid oraz dichlorek radu-223*. Wskazano, że leczenie dichlorkiem radu-223* może być rozważone u pacjentów wyłącznie z chorobami kości i z guzami mniejszymi niż 2 cm. Rekomendacja oparta na wiarygodnych badaniach RCT, których wyniki są spójne (Wiarygodność danych: I, siła zalecenia: A).</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239763/pdf/12094_2014_Article_1225.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239763/pdf/12094_2014_Article_1225.pdf</a></p> <p>*Radium-223</p>
<p><b>Prescribe 2012</b></p>	<p>Leczenie II rzutu raka gruczołu krokowego z przerzutami. Prednizon i radioterapia</p>	<p>Radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) oraz terapia radioizotopami jest stosowana w celu uśmierzania bólu u pacjentów z przerzutami kostnymi. EBRT powoduje całkowite lub częściowe uśmierzanie bólu spowodowanego przerzutami kostnymi u 70% pacjentów. Oprócz tego stosowana jest radioterapia z użyciem radioizotopów: strontu-89, samaru-153 i renu-186. Wskazano dwa randomizowane badania porównujące EBRT i stront-89, w których efekt przeciwbólowy tych dwóch technologii był podobny. W jednym z badań wykazano większą skuteczność strontu-89 w zapobieganiu nowych bolesnych przerzutów do kości, a także zwiększoną przeżywalność pacjentów w porównaniu do leczenia EBRT.</p> <p>Samar-153 i ren-186 wykazują skuteczność przeciwbólową u pacjentów z przerzutami do kości, ale nie wpływają na przeżywalność. Skuteczność przeciwbólowa i profil działań niepożądanych jest podobna jak dla strontu-89. Wskazano, dwa randomizowane badania, w których podawanie <b>dichloru radu-223*</b> pacjentom z RGK po depresji androgenowej wpływało na zwiększoną przeżywalność.</p> <p>Meta-analiza badań dotyczących stosowania bisfosfonianów w prewencji powikłań związanych z przerzutami do kości wykazała brak istotnego efektu zdrowotnego (szczególnie na ból) i tym samym podawanie bisfosfonianów, które wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi nie jest wskazane.</p> <p>Na podstawie badań niskiej jakości skuteczność dichloru radu-223 podawanego dożylnie wydaje się podobna do strontu-89. W dwóch randomizowanych badaniach porównywano dichlorek radu-223 z placebo u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po depresji. W jednym badaniu uczestniczyło 64 pacjentów, w drugim przedstawiono wyniki wstępne na 809 pacjentach. W obu badaniach mediana przeżywalności względem placebo była wydłużona z 15 miesięcy do 11 i z 14 miesięcy do 11 (wyniki istotnie statystycznie).</p> <p>*Radium-223</p>

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

<p><b>PTOK/PUO 2013</b></p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.</p> <p>Nowotwory układu moczowo-płciowego</p>	<p>PUO wskazuje, że u chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop <sup>223</sup>Ra [do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez Federal Drug Administration (FDA)] wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo.</p> <p>W celu zmniejszenia dolegliwości bólowych wywołanych zmianami przerzutowymi w kościach zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- paliatywną radioterapię: napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89). Leczenie stronem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną chemioterapią. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80–90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK.</li> <li>- brachyterapię systemową – w przypadku ognisk osteosklerotycznych – samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W zależności od sytuacji klinicznej, w leczeniu paliatywnym podaje się zróżnicowane dawki (...).</li> </ul> <p>Aby zapobiec powikłaniom kostnym zaleca się leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kwasem zoledronowym (w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie) u chorych na opornego na kastrację RGK <u>z przerzutami do kości</u> i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym HTH), który opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia zoledronianem występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu.</li> <li>- bisfosfonian nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</li> <li>- stosowanie kłodronianu lub pamidronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione ze względu na brak działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych.</li> <li>- denosumab – w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% wobec 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediana: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediana: 43,9 i 44,8 miesiąca). U około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki.</li> </ul> <p>U chorych na opornego na kastrację RGK <u>z przerzutami</u>, leczonych wcześniej docetakselem stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) abirateron – wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediana: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu. Abirateron był też porównywany z placebo u chorych na bezobjawowego lub skąpoobjawowego, opornego na kastrację, przerzutowego RGK, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem, i wpłynął na wydłużenie czasu wolnego od progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 5,2 miesiąca (35,3 wobec 30,1 miesiąca), ale wynik nie osiągnął założonego wstępnie poziomu znamienności. Tolerancja leczenia octanem abirateronu była ogólnie dobra i uzyskano poprawę jakości życia chorych.</li> <li>b) enzalutamid – w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) zarekomendował European Medicines Agency rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</li> </ol>
-----------------------------	--	---

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
----------------------	---------------------------------



Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2014	<p>HAS <b>rekomenduje finansowanie</b> dichlorku radu-223 w ramach leczenia szpitalnego w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie preparatu Xofigo w porównaniu z placebo pozwala na uzyskanie niewielkich rzeczywistych korzyści terapeutycznych u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Jest to nowa opcja terapeutyczna dla tej grupy pacjentów. Natomiast ze względu na brak danych niejasne pozostaje miejsce Xofigo w schematach terapeutycznych, tj. kolejność stosowania Xofigo i octanu abirateronu.</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%20CT13429.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%20CT13429.pdf</a></p>
NCPE (Irlandia), 2014	<p>NCPE <b>nie rekomenduje</b> finansowanie dichlorku radu-223 w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, biorąc pod uwagę cenę produktu zaproponowaną przez wnioskodawcę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ocenie NCPE efektywność kosztowa dichlorku radu-223 nie została potwierdzona.</p> <p>W analizach wnioskodawcy nie wykazano efektywności kosztowej dla porównania dichlorku radu-223 z BSC wykonanego w oparciu o dane dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu ALSYMPCA, przy założeniu liczby iniekcji wynoszącej 5,1 – średnia liczba iniekcji w badaniu ALSYMPCA. Eksperti NCPE testowali również wariant zakładający podanie pełnego leczenia, zgodnego z zapisami ChPL, tj. 6 iniekcji. Przy taki założeniu zaobserwowano wzrost współczynnika ICER.</p> <p>W analizach wnioskodawcy wykazano efektywność kosztową dla porównania dichlorku radu-223 z octanem abirateronu w subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali docetaksel. Jednakże w wariacie testowanym przez ekspertów NCPE zakładającym 6 iniekcji oraz niższą cenę komparatora (octanu abirateronu), dichlorek radu-223 nie był efektywny kosztowo względem octanu abirateronu.</p> <p><a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf</a></p>
NICE (Wielka Brytania), 2014	<p><u>Zalecenia:</u> W projekcie rekomendacji poddanych konsultacjom społecznym NICE <b>rekomenduje</b> stosowanie dichlorku radu-223 w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, <b>jedynie w przypadku</b> pacjentów leczonych uprzednio docetakselem i <b>pod warunkiem</b> dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach <i>patient access scheme</i>.</p> <p>Pacjenci którzy rozpoczęli już leczenie dichlorem radu-223 w ramach NHS, a dla których nie jest on rekomendowany w świetle niniejszej rekomendacji, powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zakończeniu.</p> <p><b>W projekcie rekomendacji podkreślono, że jej treść może ulec zmianie po konsultacjach.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano efektywność kliniczną dichlorku radu-223 stosowanego w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do stosowania samego BSC, a to pozwala przypuszczać, że dichlorek radu-223 i octan abirateronu mają podobną skuteczność w opóźnianiu progresji choroby i przedłużaniu przeżycia.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej docetakselu, pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia docetakselem lub dla których nie jest ono odpowiednie, współczynnik ICER dla porównania z BSC wyniósłby prawdopodobnie ponad 50 000£ za QALY. Ze względu na istnienie pewnych niepewności w modelu i danych pochodzących z badania klinicznego, eksperci NICE nie mogą wyrazić przekonania o istotności stosowania wnioskowanego leczenia jako leczenia paliatywnego. Stąd nie rekomendują stosowania dichlorku radu-223 w tej grupie pacjentów.</p> <p>Do porównania z octanem abirateronu dla populacji pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej docetaksel, eksperci NICE zdecydowali się podejść pragmatycznie w ocenie zaistniałych wieloczynnikowych niepewności i uznać, że najbardziej prawdopodobny współczynnik ICER zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu co pozwoli uznać dichlorek radu-223 za technologię efektywną kosztowo.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-2">http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-2</a></p>



Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
MSAC (Australia), 2014	<p>MSAC rekomenduje finansowanie dichloru radu-223 w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości, dla pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) dwa lub większa liczba przerzutów do kości</li> <li>b) stan sprawności 0-2 wg skali ECOG</li> <li>c) niepowodzenie lub przeciwwskazania do terapii docetakselem.</li> </ul> <p>Maksymalna liczba iniekcji: 6 iniekcji w odstępach 4-tygodniowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Rekomendację wydano po rozważeniu siły dostępnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej dichloru radu-223 stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości. Zachęca się podmiot odpowiedzialny do zaproponowania instrumentu podziału ryzyka w celu obniżenia ceny preparatu zwiększenia efektywności kosztowej i uzyskania ceny niższej od zaproponowanej. Ponowne oszacowanie ceny powinno się opierać na następujących modyfikacjach względem tych zaproponowanych we wniosku: zastosowanie niższego progowego ICER w analizie kosztów-żyteczności; uwzględnienie rzeczywistej ceny kabazytakselu zamiast ceny urzędowej opublikowanej w PBS.</p> <p><a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/6B146ABCD1D28487CA257992000675BD/\$File/1268%20-%20MSACPSD%20-%20Radium%20223%20(D14-1275528).PDF">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/6B146ABCD1D28487CA257992000675BD/\$File/1268%20-%20MSACPSD%20-%20Radium%20223%20(D14-1275528).PDF</a></p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Xofigo w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK 2013	?			Wskazano, że „u chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop 223 Rad [do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez Federal Drug Administration (FDA)] wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo.”
	Świat	National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2015	+			
	Europa	Europejskie Towarzystwo Urologiczne, EAU 2014	+			
	Europa	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, EMSO 2013	?			Przedstawiono wyniki badania ALSYMPCA, ale procedura rejestracyjna nie była zakończona
	Stany Zjednoczone	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, AUA 2014	+			
	Stany Zjednoczone	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ASCO CCO 2014	+			
	Kanada	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne CUA-CUOG, 2013	?			Przedstawiono nieopublikowane wyniki badania ALSYMPCA
	Hiszpania	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej,	?			Przywołano wyniki badania ALSYMPCA, ale w

Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
		SEOM 2014				rekomendacji nie odniesiono się do nich bezpośrednio
	Francja	Prescrire, 2012	+			Wskazano, że przeprowadzono dwa randomizowane badania, w których dichlorek radu-223 wpływał istotnie statystycznie na zwiększenie przeżywalności.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2014	+			
	Irlandia	NCPE 2014			+	
	Wielka Brytania	NICE 2014		+		jest to projekt rekomendacji
	Australia	MSAC 2014		+		

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	lecznictwo szpitalne	nie
Belgia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Lichtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	tak	100%	lecznictwo szpitalne	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xofigo refundowany jest w 4 krajach EU/EFTA (na 30 wskazanych) i wydawany jest bezpłatnie. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.


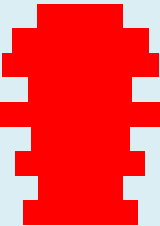
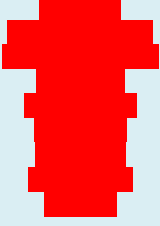
## 11. Opinie ekspertów

## Opinie ekspertów klinicznych i organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych i organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania Xofigo w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61).

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
prof. dr hab. Marek Sosnowski – KK w dziedzinie Urologii	„Rak gruczołu krokowego z przerzutami w stadium opornym na hormonoterapię jest trudnym zagadnieniem leczniczym. Wdrożenie terapii cytotoksycznej chemioterapii jest standardowym sposobem postępowania w przypadkach występowania znacznych dolegliwości bólowych, szybko pogarszających jakość życia u tych pacjentów. Stosunkowo efektywne programy lecznicze oparte na docetakselu nie zawsze osiągają efekt zmniejszenia dolegliwości czy zahamowania progresji choroby. Również nie zawsze mogą być kontynuowane ze względu na ich toksyczność i objawy uboczne. Programy lekowe oparte na leczeniu hormonalnym II-jej linii tj. octanie abirateronu i enzalutamidzie nie zawsze odnoszą efekt p/bólowy przy występujących mnogich przerzutach do kości. Leczenie dotychczasowe bolesnych przerzutów do układu kostnego za pomocą; napromieniowania nie zawsze odnosi dobry i stały efekt terapeutyczny a podawanie strontu-89 czy samaru-153 nie zawsze jest możliwe z powodu znacznej hematotoksyczności tych preparatów. W tej sytuacji podawanie dichloru radu Ra-223 u takich pacjentów z mnogimi, bolesnymi przerzutami kostnymi jest uzasadnione.”	„Brak argumentów przeciw”.	„Ostatnia publikacja wyników trialu ALSYMPCA opublikowana w N Engl J Med 2013, 369, 213-223, dotycząca zastosowania Radu-223 w leczeniu bolesnych mnogich przerzutów raka stercza do kości, potwierdziła wysoką skuteczność tego leku w leczeniu kostnych dolegliwości bólowych z powodu przerzutów, bardzo małą toksyczność w trakcie leczenia i zwiększenie ogólnego przeżycia o 3,6 mca.”
	„Dichlorek radu 223 (Xofigo) w ramach programu lekowego winien być finansowany ze środków publicznych u chorych z zaawansowanym rakiem stercza opornym na kastrację i przerzutami do kości, ponieważ jest nową opcją leczenia o potwierdzonej naukowej skuteczności, korzystnym wpływie na przeżycie, oddalającym wystąpienie niekorzystnych zdarzeń kostnych i progresję PSA, posiadającym możliwy do zaakceptowania profil bezpieczeństwa, zwłaszcza stosunku do szpiku kostnego. Dotychczas	-	„Dichlorek radu 223 w ramach programu lekowego uzupełni opcje leczenia chorych na raka stercza opornego na kastrację z przerzutami w Polsce.”

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

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
	stosowane radiofarmaceutyki nie posiadają tych cech.”		
	„Badanie przeprowadzone na liczbie 809 chorych wykazało, że rad-223 w porównaniu z placebo znacząco wydłuża ogólne przeżycie chorych (mediana 14 mies. Vs 11.2 mies.). u chorych z rozsiewem do kości raka gruczołu krokowego w formie oporności na kastrację. Zastosowanie ra-223 pomogło uzyskać redukcję ryzyka zgonu o 30%. Dobra ogólna tolerancja leczenia, niska toksyczność, hematotoksyczność (niższa niż w chemioterapii i terapii z Sr-89 i Sm-153)”	-	„Stanowisko jest pozytywne i zgodne z zapisem punktu 1” [argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych – przyp. analityka Agencji]
	<p>„XOFIGO (dichlorek radu – 223) roztwór do wstrzykiwań, fiołki 6 ml. Skuteczny w leczeniu przerzutów do kości, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.</p> <p>Rak gruczołu krokowego w stadium zaawansowanego rozwoju powoduje przerzuty do kręgosłupa, kości miednicy, żeber oraz czaszki. Rak prostaty w szczególności dotyka starszych mężczyzn podatnych na uciążliwe skutki tej choroby.</p> <p>Statystyki podają, że zaawansowany oporny na kastrację rak prostaty w ponad 90% przypadków tworzy przerzuty do kości.</p> <p>XOFIGO (dichlorek radu – 223) to bezpieczna i nieuciążliwa kuracja dla Pacjenta, redukująca do minimum zdarzenia niepożądane w porównaniu z placebo. Daje bardzo łatwo przewidzieć czas leczenia (max. 6 dawek) i koszt leczenia jednego Pacjenta.</p> <p>Nasi koledzy z krajów europejskich, z którymi jesteśmy zrzeszeni w EUROPA UOMO informują nas (Niemcy, Holandia, Belgia, Finlandia, Szwecja, Austria, Norwegia, Wielka Brytania a także Słowenia, Czechy i Węgry), że udostępniły XOFIGO dla pacjentów bezpłatnie.</p> <p>Skuteczność XOFIGO (dichlorek radu – 223) nowoczesnego leku w walce z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest w wielu krajach udowodniona.</p> <p>Znając skuteczność tego leku z informacji internetowych pacjenci nie pytają czy, ale kiedy będzie dostępny w Polsce.</p> <p>Wyżej wskazane argumenty i walory lecznicze wskazują iż lek XOFIGO (dichlorek radu – 223) powinien być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” i finansowany ze środków publicznych.”</p>	-	<p>„Świat, Europa, Polska informują o ciągłym wzroście liczby zachorowań mężczyzn na raka prostaty. Jedną z przyczyn wzrastania zachorowań jest starzenie się mężczyzn a następnie szeroka dostępność badań pozwalających na wczesne diagnozowanie choroby (raka prostaty) we wczesnym stadium rozwoju. Statystyki pokazują, że w 2009 roku zanotowano 9142 przypadki nowych rozpoznań i 4042 zgony z powodu raka gruczołu krokowego, a wielkości te z każdym rokiem rosną.</p> <p>Znakomita większość mężczyzn chorych na tę groźną chorobę zapada po 65 roku życia. Wielu z nich cierpi nie tylko z powodu raka stercza, ale także z powodu wielu innych przypadłości i schorzeń groźnych, trudnych w terapii wymagającej kosztownych leków.</p> <p>Mężczyźni po 65 roku życia całe swoje zdrowe życie i siły eksploatowali w ciężkiej fizycznej pracy, płacili bardzo wysokie składki ubezpieczeniowe i dzisiaj mają prawo z tego korzystać.</p> <p>Wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>
	„Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) złośliwy nowotwór prostaty jest drugim pod względem zachorowalności i umieralności (po raku płuc) nowotworem wśród populacji mężczyzn w Polsce. W 2012 roku odnotowano 10798 zachorowań na złośliwy nowotwór prostaty i 4199 zgonów, co stanowi odpowiednio 14% i 8% ogólnej liczby przypadków nowotworów złośliwych. Leczenie pacjentów z rakiem prostaty obejmuje: leczenie chirurgiczne, hormonalne, radioterapię i chemioterapię; dobór metody leczenia uzależniony	Nie dotyczy.	„Nowotwór gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania, a za razem jednym z najtrudniejszych nowotworów w ujęciu terapeutycznym. Wyleczenie pacjentów jest możliwe tylko w wyniku przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego prostatektomi radykalnej, jednak pod warunkiem wczesnego rozpoznania nowotworu. Niestety, rak prostaty jest trudny do zdiagnozowania we wczesnych stadiach, co wiąże się z niechęcią mężczyzn do uczestnictwa w

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

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
	<p>jest stadium zaawansowania nowotworu [1].</p> <p>Z dostępnych danych literaturowych wynika, iż przerzuty do kości obserwuje się u 65 – 75% mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem prostaty, odpornym na kastrację [2,3,4]. Przerzuty nowotworu do kości są powodem postępującego obniżenia jakości życia pacjentów (ból kostny, patologiczne złamania kości (kompresyjne złamania trzonów kręgow), osteoporoza, hiperkalcemia i zmniejszanie masy kostnej [4], co bezpośrednio skraca czas życia pacjentów. Dotychczasową metodą leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości jest zastosowanie bisfosfonianów, w Polsce: kwasu zoledronowego (Zom kos, refundowany lek generyczny, odpowiednik Zometa). Od listopada ubiegłego roku, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjenci leczeni są preparatem zawierającym octan abirateronu (Zytiga). Obie procedury medyczne stanowią elementy leczenia objawowego i mają bardzo duże ograniczenia stosowalności, ze względu na możliwe działania niepożądane spowodowane toksycznością obu preparatów leczniczych (Zomikos: m.in. powikłania funkcji nerek, martwica kości szczęki, dolegliwości bólowe o znacznym nasileniu; Zytiga: m.in. upośledzenie czynności wątroby, zmniejszenie gęstości kości).</p> <p>Odpowiedzią na znaczne zapotrzebowanie terapeutyczne wśród pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jest preparat Xofigo, który w 2013 roku uzyskał autoryzację Europejskiej Agencji Leków (EMA) w ramach procedury centralnej i został dopuszczony przez Komisję Europejską do obrotu na terenie państw członkowskich UE. Substancją czynną preparatu medycznego Xofigo jest chlorek radu-223, należący do grupy radiofarmaceutyków. Źródłem promieniowania jest dwudodatni kation 223-Ra2+, który emituje cząstki alfa.</p> <p>Rad-223 (jako chlorek radu-223) naśladuje wapń i w sposób selektywny trafia do kości, w szczególności w obszarach przerzutów nowotworu, poprzez tworzenie kompleksów z minerałami kostnymi. Emitowana, wysoka energia cząstek alfa prowadzi do zrywania wiązań w podwójnej helisie DNA, doprowadzając w ten sposób do efektu cytotoksycznego. Zasięg oddziaływania promieniowania alfa cząsteczek chlorku radu-223 jest mniejszy niż 100 µm (mniej niż średnice 10 komórek), co minimalizuje szkodliwe działanie promieniowania alfa na zdrowe komórki organizmu [5].</p> <p>Poza bezpośrednim efektem cytotoksycznym, zaobserwowano, iż chlorek radu-223 powoduje inhibicję różnicowania osteoklastów i hamowanie aktywności osteoblastów in vitro, co może przekładać się na skuteczność preparatu in vivo. Jednak inhibicję aktywności osteoblastów obserwowano tylko w wysokich stężeniach chlorku radu-223 (800 i 1600 Bq/ml). Przy niskich stężeniach substancji aktywnej (100 i 200 Bq/ml) aktywność osteoblastów była minimalnie indukowana. Przerzuty do kości u pacjentów z rakiem prostaty, mają często charakter osteoblastyczny i są stymulowane przez komórki osteoblastów, które sąsiadują z krmórkami</p>		<p>badaniach skryningowych, jak również z faktem, iż ta choroba może rozwijać się nawet ponad 10 lat, a we wczesnych stadiach niewielkie zmiany (guzki) są trudne do wykrycia. Dlatego u większości pacjentów, rak gruczołu krokowego diagnozowany jest w stadiach późniejszych, kiedy zabieg prostatektomii radykalnej nie jest już wystarczającą metodą leczenia. Dalsze, dostępne w Polsce metody leczenia pacjentów z nowotworem prostaty są uzależnione od stopnia zaawansowania choroby i obejmują: terapię hormonalną, radioterapię i chemioterapię. Największym jednak problemem w leczeniu pacjentów jest przerzutowy charakter raka prostaty. Najczęściej, ten typ nowotworu daje przerzuty do kości, co w sposób zdecydowany prowadzi do obniżenia jakości życia pacjentów. Ze względu na przerzuty wzrasta również śmiertelność wśród pacjentów chorujących na raka stercza. Stąd też, wysiłki naukowców ukierunkowane są aktualnie na poszukiwania środków leczniczych, które pozwalałyby na zachowanie rozwoju nowotworu przy jednoczesnym leczeniu objawowym samych przerzutów. W ostatnich kilku latach obserwuje się intensywny rozwój nowych leków na zaawansowanego raka prostaty. Do niedawna chorzy z tzw. rakiem prostaty opornym na kastrację, czyli tacy, u których przestała działać standardowa hormonoterapia, mieli do wyboru tylko jeden preparat w ramach chemioterapii. Od 2011 r. pacjenci w Europie zyskali trzy nowe leki, z czego najnowszy zarejestrowano w czerwcu 2013 r.[10]. Dostępność nowych technologii w Europie, nie oznacza jednak, iż są one dostępne dla pacjentów polskich. Dlatego niezwykle ważne jest ciągłe rozszerzanie katalogu dostępnych świadczeń leczniczych dla polskich pacjentów cierpiących na raka prostaty, których choroba jest w znacznym stopniu zaawansowania i charakteryzuje się przerzutami do kości. Przerzuty do kości są bowiem stwierdzane aż u 80% pacjentów z rozpoznanym nowotworem gruczołu krokowego.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna Xofigo (dichlorek radu-223) roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 ml., kod EAN: 5908229300176 we wskazaniu: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD 10 C 61), jest jedną z najnowszych technologii, które aktualnie są dostępne w USA i krajach Unii Europejskiej dla pacjentów ze zdiagnozowanymi przerzutami raka prostaty do kości. Z przeprowadzonych badań klinicznych, w których uczestniczyli także polscy</p>



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
	<p>przerzutowego nowotworu. Dlatego, taki odwrotny wpływ chlorku radu-223 na aktywność osteoblastów, może mieć wpływ na kliniczną skuteczność produktu medycznego, w zależności od podanej dawki [5].</p> <p>Badania kliniczne produktu medycznego Xofigo (faza III, ALSYMPCA), wykazały, iż zastosowanie dwuchlorku radu-223 w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem prostaty i przerzutami do kości, powoduje wydłużenie czasu przeżycia pacjentów o średnio 3,6 miesiąca w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo. Wie kość ta jest znaczna z klinicznego punktu widzenia, w odniesieniu do pacjentów znajdujących się w tak zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej. Ponadto, w badaniach klinicznych Xofigo udowodniono, że zastosowanie radu-223 powoduje znaczne wydłużenie czasu pomiędzy incydentami kostnymi o ponad 5 miesięcy w stosunku do grupy pacjentów przyjmujących placebo [6,7,8,9]</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, jak również oceny Europejskiej Agencji Leków (EMA) uważam, iż wnioskowana technologia medyczna Xofigo (dichlorek radu-223) roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 ml., kod EAN: 5908229300176, powinna być finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD 10 C 61)”.</p>		<p>pacjenci, wynika, iż Xofigo jest preparatem łatwo tolerowanym przez organizm pacjentów, a w porównaniu z innymi, dostępnymi procedurami leczniczymi obejmującymi naświetlania – jest to technologia wpisująca się w zakres terapii celowanych bowiem ma ograniczone pole działania: promieniowanie alfa, emitowane przez Ra-223 dociera do tkanki nowotworowej w okolicy przerzutu i ją niszczy, minimalnie oddziałując na zdrowe tkanki. Na szczególną uwagę zasługuje jednocześnie fakt, iż Xofigo powoduje wydłużenie średniego czasu przeżycia o prawie 4 miesiące w porównaniu do terapii obejmującej tyko chemioterapię z wykorzystaniem docetakselu i bisfosonianów. Dodatkowo, zastosowanie Xofigo powoduje znaczne zahamowanie procesu przerzutowego w kośćcu oraz wydłużenie czasu pomiędzy incydentami związanymi z uszkodzeniem układu kostnego, które następują na skutek pojawiających się przerzutów. Ważnym aspektem terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Xofigo jest także ograniczenie występowania działań niepożądanych, charakterystycznych dla dotychczas stosowanych w Polsce naświetlań i chemioterapii opartej na docetakselu i preparatach zawierających abirateron i kwas zoledronowy. Dlatego, wnioskowana technologia medyczna Xofigo we wskazaniu „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż stanowi szansę dla pacjentów na poprawę jakości życia.”</p>

Wszyscy eksperci opowiadają się „za” finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Xofigo. Żaden z ekspertów nie wskazał argumentów „przeciw”.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26 stycznia 2015 r. znak MZ-PLA-4610/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015., poz. 345) analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu Ra-223), roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 mL, kod EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.

Wg ChPL Produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Jest terapeutycznym produktem radiofarmaceutycznym, emitującym cząstki alfa. Jego aktywna część, rad-223 (w postaci chlorku radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości. Dawkowanie: Aktywność 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.



## Alternatywne technologie medyczne

Jedynym alternatywną technologią medyczną refundowaną w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu C 61 wg ICD-10 jest octan abirateronu. Ponadto wśród komparatorów najczęściej wskazywanych przez ekspertów klinicznych i wytyczne klinicznie znajdują się radioizotopy stront-89 i samar-153, a także bisfosfoniany.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania RCT: badanie ALSYMPCA porównujące dichlorek radu-223 z placebo - w obu ramionach stosowano BSC, oraz badanie COU-AA-301 porównujące octan abirateronu (+prednizon) z placebo (+prednizon), w obu ramionach dopuszczalne było stosowanie BSC.

W badaniu ALSYMPCA w populacji ITT wykazano istotnie statystyczną przewagę dichloru radu-223 względem placebo dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (czas przeżycia całkowitego, czas do progresji PSA, czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej oraz jakość życia wg FACT-P). Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w subpopulacji pacjentów nie leczonych wcześniej docetaksemem, a także w przypadku przeżycia całkowitego OS pacjentów w subpopulacji po wcześniejszym leczeniu docetaksemem, ale jedynie w analizie *interim*.

Wyniki porównania pośredniego dichloru radu-223 z octanem abirateronu nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych.

### Bezpieczeństwo stosowania

Wg ChPL Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo były biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość.

W porównaniu bezpośrednim dichloru radu-223 z octanem abirateronu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu. Jedynie ból kości występował rzadziej w grupie leczonej dichlorkiem radu-223 (50%) niż w grupie placebo (62%), a wynik był istotny statystycznie RR 0,80 (0,72; 0,91).

W porównaniu pośrednim dichloru radu-223 z octanem abirateronu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych. Jedynie statystycznie istotną różnicę wykazano w częstości występowania zakażeń dróg moczowych NNT=19 (10; 1000). W przypadku zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania dichloru radu-223 (Xofigo) w leczeniu dorosłych pacjentów z CRPC z przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych, w ramach proponowanego programu lekowego. Analizę wykonano w oparciu o wykonany w programie MS Excel model farmakoekonomiczny ostosowany do warunków polskich. Rozpatrywany lek oceniano dla dwóch subpopulacji: u pacjentów nieleczonych uprzednio docetaksemem Ra-223 porównywany był z placebo (Ra-223+BSC vs. placebo+BSC) w ramach analizy użyteczności kosztów, której wynikiem były wartości ICUR. U pacjentów po terapii docetaksemem przeprowadzono porównanie z abirateronem (w schemacie abirateronu+prednizon) w ramach analizy minimalizacji kosztów, w której obliczono różnicę kosztów przy założeniu jednakowej skuteczności obu terapii. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ+pacjent w 10-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim). Uwzględniono koszty interwencji, BSC, dalszej chemioterapii po progresji choroby, koszt schyłku życia, diagnostyki, monitorowania, leczenia działań niepożądanych oraz zdarzeń kostnych. Dane dotyczące skuteczności klinicznej (OS, PFS, TSRE) oraz wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badania ALSYMPCA.

#### CMA, porównanie z placebo

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w porównaniu z placebo terapia Ra-223 pacjentów niestosujących uprzednio docetaksel nie jest efektywna kosztowo: w zależności od rozpatrywanej perspektywy ICUR waha się w zakresie **371 981–372 167 zł/QALY** (wariant bez RSS) lub **299 117-299 304 zł/QALY** (z uwzględnieniem RSS), a cena progowa zbytu netto wynosi [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy (proponowana przez wnioskodawcę CZN to [redacted] a po uwzględnieniu RSS: [redacted]). Spośród wariantów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wyniki miało modelowanie krzywej przeżycia za pomocą rozkładu Weibulla (zamiast log-normalnego) zwiększające ICUR do poziomu 554 058 zł/QALY (bez RSS) lub 444 015 zł/QALY (z RSS) i określające cenę progową na poziomie [redacted]. W ramach przeprowadzonych przez Agencję obliczeń przyjęto średnią

liczbę podań Xofigo równą 6 (zamiast testowanej w analizie wnioskodawcy wartości [redacted] i oszacowano ICUR na poziomie **435 548 zł/QALY** (bez RSS) lub **349 827 zł/QALY** (z RSS) oraz cenę progową równą [redacted]

#### CUA, porównanie z AA+P

Wg wyników analizy wnioskodawcy terapia dichlorkiem radu-223 w obu rozpatrywanych perspektywach jest tańsza od terapii schematem AA+P o **26 tys. zł bez RSS** a uwzględniając RSS o [redacted]. Cenę progową zbytu netto oszacowano na poziomie [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy. Parametrem analizy wrażliwości, który miał największy wpływ na wyniki był czas leczenia abirateronem. W ramach przeprowadzonych przez AOTMiT obliczeń, w których wykorzystano obliczoną na podstawie danych NFZ inną cenę abirateronu (0,2530 zł/mg zamiast 0,5126 zł/mg), zerowy koszt podania doustnych leków (AA+P) większą liczbę podań Xofigo (6 zamiast [redacted] oraz krótszy średni czas leczenia AA+P (3,1 zamiast 8,2 miesiąca) wykazano, że terapia dichlorkiem radu-223 jest droższa od terapii schematem abirateron+prednizon. Po uwzględnieniu powyższych zmian oszacowano, że terapia Ra-223 jest droższa o **97 856 zł** (bez RSS) lub o [redacted] (z RSS), a cena progowa zbytu netto wynosi [redacted]. Największy wpływ na zmianę wyników i wynikających z nich wniosków miało uwzględnienie niższej ceny komparatora, w której najprawdopodobniej zawierał się RSS oraz krótszy czas leczenia schematem AA+P. Jako najbardziej prawdopodobny wariant można uznać wariant, w którym zmieniono jedynie koszt abirateronu (różnica kosztów 38 788 zł bez RSS lub [redacted] z RSS, cena progowa [redacted]), a wariant uwzględniający wszystkie wprowadzone przez AOTMiT zmiany powinien być potraktowany jako wariant maksymalny analizy.

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie dodatkowych wydatków NFZ związanych z refundacją dichlorku radu-223 (Xofigo) w ramach przedstawionego programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację". Populację, którą oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych odnalezionych w literaturze medycznej oraz wynikach przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych, obliczono na ok. 300 pacjentów rocznie. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w przypadku braku refundacji Xofigo pacjenci po uprzedniej terapii docetakselem (DTX) leczeni są schematem abirateron+prednizon (AA+P) i leczeniem objawowym (BSC) lub tylko BSC, natomiast wszyscy pacjenci z przeciwwskazaniami do DTX leczeni są BSC. W scenariuszu nowym [redacted] pacjentów po terapii DTX rozpocznie leczenie Ra-223 oraz [redacted] pacjentów z przeciwwskazaniem do DTX. Uwzględniono koszty leczenia aktywnego (Ra-223, AA+P), podania leków, monitorowania i diagnostyki BSC, oraz leczenia działań niepożądanych i zdarzeń kosztnych. Analizę rozpatrywano w 2,5-letnim horyzoncie czasowym i przedstawiono ją w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez RSS. Niepewne założenia dotyczące populacji oraz udziałów w rynku przetestowano w analizie scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków NFZ o 6,5 [4,0-9,2] mln zł w 2015 r., 13,6 [8,4-19,2] mln zł w 2016 r. oraz 14,1 [8,8-20,0] mln zł w 2017 r. dla wariantu bez RSS lub o [redacted] dla wariantu z uwzględnieniem RSS. Wyniki dla roku 2015 są dwukrotnie niższe, gdyż założono, że refundacja rozpocznie się w połowie roku 2015. W ramach przeprowadzonych przez Agencję obliczeń testowano uzyskane od NFZ dane dotyczące kosztu abirateronu i czasu trwania leczenia schematem AA+P, które wskazały na wzrost wydatków o 13,2 mln zł w 2015 r., 27,7 mln zł w 2016 r. oraz 28,8 mln zł w 2017 r. dla wariantu bez RSS [redacted]

Zdaniem AOTMiT wariant ten można uznać za wariant maksymalny.

Znaczne rozbieżności pomiędzy wynikami analizy wnioskodawcy a wynikami obliczonymi przez Agencję sugerują, że rzeczywisty wpływ refundacji leku Xofigo na budżet płatnika może w istotny sposób zależeć od przyjętych założeń, co utrudnia wiarygodne oszacowanie rzeczywistych wydatków NFZ związanych z refundacją Xofigo. Jako wariant obrazujący najbardziej prawdopodobne wydatki NFZ należy przyjąć wariant bazujący na danych NFZ dotyczących kosztu abirateronu, tj. – przy uwzględnieniu RSS - ok. [redacted] rocznie.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ewentualne połączenie proponowanego programu lekowego dla dichlorku radu-223 „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)” z obecnie obowiązującym programem lekowym dla octanu abirateronu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” wymagałoby ujednoczenia zapisów. Różnice między programami są znaczne ze względu na bardziej doprecyzowane wskazanie w programie dla dichlorku radu-223. Ponadto

ekspersi kliniczni zwracają uwagę na niejednoznacznie zdefiniowane w projekcie programu pojęcia progresji nowotworu, na potrzebę zmniejszenia wymaganej liczby przerzutów do kości określonej w kryteriach włączenia do programu oraz fakt, że nie wszystkie objawowe przerzuty do kości mogą być potwierdzone w badaniu scyntygraficznym.

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

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 4 instytucji, z czego francuska rekomendacja HAS 2014 jest pozytywna, pozytywny z ograniczeniami jest brytyjski projekt rekomendacji NICE 2014 i australijska rekomendacja MSAC 2014, natomiast negatywna jest irlandzka rekomendacja NCPE 2014, ze względu na brak efektywności kosztowej Xofigo przy cenie zaproponowanej przez wnioskodawcę.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
NCCN 2015 Version 1.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 1.2015 <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</a> (dostęp na dzień: 20.02.2015)
ASCO, CCO 2014	Basch E. et al., Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology 2014 <a href="http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/09/17/JCO.2013.54.8404.full.pdf+html">http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/09/17/JCO.2013.54.8404.full.pdf+html</a> (dostęp na dzień 20.02.2015)
AUA 2015	Cookson M. et al., Castration-Resistant Prostate Cancer American Urological Association (AUA) Guideline Amendment, 2015
EAU 2014	Mottet N., et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2014 <a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf</a> (dostęp na dzień 20.02.2015)
ESMO 2013	Horwich A. et al., European Society for Medical Oncology, Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013, <a href="http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Urogenital-Cancers/Prostate-Cancer">http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Urogenital-Cancers/Prostate-Cancer</a> (dostęp na dzień 20.02.2015)
PTOK 2013	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013 <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf</a> (dostęp na dzień 26.02.2015)
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
HAS 2014	Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la Transparence, XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable, 2 kwietnia 2014 <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%20CT13429.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%20CT13429.pdf</a> (na dzień 20.03.2015)
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of radium-223 (Xofigo® ) for castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases, grudzień 2014 <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf</a> (na dzień 20.03.2015)
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases, 15 grudnia 2014 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-2">http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-2</a> (na dzień 20.03.2015)
MSAC 2014	Medical Services Advisory Committee (MSAC), Document Application No. 1268 – Radium-223 for the treatment of patients with symptomatic castrate resistant prostate cancer with skeletal metastases, kwiecień 2014 <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing_nsf/Content/6B146ABCD1D28487CA257992000675BD/\$File/1268%20-%20MSACPSD%20-%20Radium%20223%20(D14-1275528).PDF">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing_nsf/Content/6B146ABCD1D28487CA257992000675BD/\$File/1268%20-%20MSACPSD%20-%20Radium%20223%20(D14-1275528).PDF</a> (na dzień 20.03.2015)
<b>Badania pierwotne</b>	
de Bono 2011	De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efsthathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2011;364(21):1995-2005.
Fizazi 2012	Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13(10):983-992
Goodman	Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher

## Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

2014	HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2014; 17(1):34-39
Harland 2013	Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, Cella D, Fizazi K, Logothetis CJ, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. <i>Eur J Cancer</i> 2013; 49(17):3648-3657
Heinrich 2014	Heinrich D, Parker C, Shan M, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, Sartor O. Effects of radium-223 on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial. <i>Eur Urol Suppl.</i> 2014;13:e865.
Logothetis 2012	Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. <i>The lancet oncology</i> 2012; 13(12):1210-1217
Michalski 2013	Michalski J, Sartor O, Parker C, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Skeletal-Related Events, External Beam Radiation Therapy (EBRT), and Pain on Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Updated Results From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. <i>International Journal of Radiation Oncology</i> . 2013;87(2_suppl):S108.
Michalski 2014	Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, Nilsson S. Impact of Prior Docetaxel, Extent of Disease (EOD), and Prior Bisphosphonates (Bp) on Hematologic (Hema) Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Form ALSYMPCA. <i>International Journal of Radiation Oncology</i> . 2014;90(1_suppl):S441.
Nilsson 2007	Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. <i>Lancet Oncol</i> 2007; 8(7):587-594.
Nilsson 2013	Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. <i>J Clin Oncol</i> . 2013;31(suppl_6):abstr 19.
Nilsson 2013a	Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland OS. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2013; 11(1):20-26.
Nilsson 2014	Nilsson S, Nicholas J, Vogelzang A, et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(suppl_4):abstr 9.
Sartor 2013	Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223 (Ra-223) safety and efficacy in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. <i>BJU International</i> 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.
Sartor 2014	Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland Ø S, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. <i>The Lancet. Oncology</i> . 2014;15:738-746. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
<b>Badania wtórne</b>	
Nachtnebel 2014 (Breuer 2014)	Nachtnebel A, Breuer J, Joppi R, Poggiani C, Polkowska M. Alpharadin, radium-223 Chloride (Xofigo®) for the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2014.
Seal 2013	Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review. <i>Value Health</i> . 2013;16(5):872-890.



## 14. Załączniki

- Zal. 1. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.0 [REDACTED].  
Kraków, 19 września 2014 r.
- Zal. 2. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza kliniczna wersja 1.0 [REDACTED].  
[REDACTED]. Kraków, 19 września 2014 r.
- Zal. 3. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza ekonomiczna wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków, 19 września 2014 r.
- Zal. 4. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków, 22 września 2014 r.
- Zal. 5. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza racjonalizacyjna wersja 1.0. [REDACTED] Kraków, 19 września 2014 r.
- Zal. 6. Xofigo®, dichlorek radu – Ra-223 Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61) Odpowiedź na pismo znak: PLR.4600.169.1.2015.DD [REDACTED].  
[REDACTED]. Kraków, 26 lutego 2015 r.