

Analiza Problemu Decyzyjnego

Xofigo (dichlorek radu-223)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 lutego 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Opis problemu zdrowotnego.....	23
2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)	23
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	23
2.3 Rozpoznanie	24
2.4 Obraz kliniczny.....	27
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	27
2.6 Epidemiologia	29
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia	34
2.8 Leczenie raka gruczołu krokowego	40
2.8.1 Wytyczne kliniczne	42
2.8.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	43
2.8.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	46
2.8.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	51
2.8.2 Finansowanie leczenia raka gruczołu krokowego.....	53
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	59
4 Wybór populacji docelowej.....	63
5 Liczebność populacji docelowej	66
6 Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorek radu-223)	70
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego	72
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	77
7 Rekomendacje agencji HTA.....	78
7.1 Rekomendacje AOTMiT	78
7.2 Rekomendacje zagraniczne	79
8 Dobór komparatorów.....	90
9 Dobór punktów końcowych	97
10 Zakres analiz.....	100

10.1	Analiza kliniczna.....	100
10.2	Analiza ekonomiczna	103
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	104
11	Załączniki.....	106
11.1	Klasyfikacja dowodów naukowych/rekomendacji w wytycznych klinicznych.....	106
11.2	Opis komparatora – CTH - docetaksel	110
11.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	118
11.3	Opis komparatora – CTH – kabazytaksel	120
11.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	127
11.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	129
11.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego	144
11.6	Wnioskowany program lekowy	146
11.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	160
	Spis Tabel	161
	Spis Wykresów	163
	Piśmiennictwo	164

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AKTi	Inhibitory AKT
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APCCC	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
AR	Receptor Androgenowy
ARPIs	Inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (z ang. <i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCAFU	<i>French Urology Association Cancer Committee</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
DCR	Czas kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control</i>)
DDR	Geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. <i>DNA Damage Repair</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DHT	Dihydrotestosteron
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	Skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>

HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HRR	Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
ICD-10/11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10/11
ICIs	Inhibitory punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	<i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic CRPC</i>)
MMR	Mechanizmy naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair</i>)
MSI	Niestabilność mirosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (z ang. <i>non-Metastatic CRPC</i>)
NHA	Leki hormonalne nowej generacji (z ang. <i>Novel Hormonal Agents</i>)
ORR	Odpowiedź na zastosowywane leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PARPi	Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly[ADP-Ribose] Polymerase Inhibitor</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PC	Rak prostaty (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Wskaźnik liczby lat skorygowanych jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RTH	Radioterapia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUO	<i>Society of Urologic Oncology</i>
TNM	Klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (z ang. T – <i>tumor</i> – guz; N – <i>nodus</i> – węzeł; M – <i>metastases</i> – przerzuty)
TSP	Czas do progresji objawów choroby (z ang. <i>Time to Symptom Progression</i>)
TRUS	USG przezodbytnicze (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności rozszerzenia finansowania dichlorkiem radu (Ra-223, produkt leczniczy Xofigo) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (PC, ICD-10 C61) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Należy on do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi.

Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych

podczas stosowania terapii deprivacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego, niezwiązanego z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*).

Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez *European Association of Urology* (EAU) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) diagnoza przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) może być postawiona u pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu <50 ng/ml i jednoczesnym wykrywalnym w badaniach obrazowych co najmniej 1 przerzucie odległym wg kryteriów RECIST.

Ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (i agresywnego przebiegu choroby) PC związane są starszy wiek, występowanie rodzinne i/lub pochodzenie etniczne oraz mutacje np. genów *BRCA1/BRCA2*.

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej spotykanych raków u mężczyzn, szczególnie wśród pacjentów w wieku podeszłym. W Polsce, wśród wszystkich chorób nowotworowych dotyczących polskich mężczyzn rak gruczołu krokowego wyróżnia się największą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnym wzroście śmiertelności. Według danych opublikowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów rak gruczołu karkowego zajmował 1 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce (19,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) i 2 miejsce wśród

przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn w Polsce (10,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych). Szacuje się rozpowszechnienie mCRPC na około 1% do 3% wszystkich przypadków raka gruczołu krokowego.

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego jest najbardziej zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego, co wiąże się z najgorszymi prognozami dla chorych. Wśród najważniejszych czynników wpływających na przeżycie pacjentów wskazuje się liczbę i lokalizację zmian, w tym głównie przerzutów kostnych i obecność choroby trzewnej. W przypadku chorych na mCRPC pojawienie się przerzutów kostnych znamienne zwiększa śmiertelność, a pacjenci z mCRPC z przerzutami do kości obarczeni są najgorszym rokowaniem. Ponadto grupa ta charakteryzuje się zwiększoną uciążliwością całego spektrum objawów w tym nasilonych dolegliwości bólowych i konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych wpływających na pogorszenie jakości ich życia. 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 dalszym obniżeniem jakości życia w wyniku występujących bólów kostnych, patologicznych złamań kości (kompresyjne złamania trzonów kręgow) oraz procesu osteoporozy, hiperkalcemii i zmniejszania masy kostnej.

Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Xofigo jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii,

emitującym cząstki alfa. Jego substancja czynna, rad-223 (w postaci dichlorku 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/ μm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej *in vivo*. Zasięg oddziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 μm (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.

Pierwotnie dopuszczono do stosowania Ra-223 w dawce 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach, jednak decyzją Komisji Europejskiej EMA/H/C/2653/II/11 z dnia 8 września 2015 r. oraz dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Opisana powyżej zmiana wynikała z konieczności dostosowania dawkowania leku Xofigo do zaktualizowanego standardu NIST (NIST SRM), wskazującego, że istnieje ok. 10% różnicy pomiędzy wartościami aktywności leku oznaczonymi wcześniej wg pierwotnej normalizacji opublikowanej w 2010 r. oraz po zastosowaniu nowej normy. Jak wskazywano w komunikacie aktualizacja NIST SRM spowodowała liczbową zmianę oznaczonej aktywności Xofigo (tj. zmianę opisaną w ChPL dawki i radioaktywności w roztworze Xofigo), jednak bez wpływu na rzeczywistą ilość cząsteczek radioaktywnych podawanych do pacjent. W związku z powyższym opisana zmiana dawkowania z 50 kBq/kg

masy ciała na 55 kBq/kg masy ciała nie powinna mieć wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność preparatu Xofigo (*NIST SRM Xofigo 2015*). Z tego względu jako rozpatrywaną interwencję traktuje się lek Xofigo podawany w dawce 50 kBq/kg masy ciała lub 55 kBq/kg masy ciała, w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

W Polsce, wśród wszystkich chorób nowotworowych dotykających polskich mężczyzn rak prostaty wyróżnia się największą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnym wzroście śmiertelności. Szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest diagnozowanie części polskich pacjentów na zbyt późnym etapie choroby. Pomimo zmniejszenia liczby rozpoznań chorych na nowotwory spowodowanego pandemią COVID-19 istotnie wzrosła liczba zgonów wśród osób, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy w ciągu 3 miesięcy przed zgonem. Wzrosty te dotyczą niektórych nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego. Może to oznaczać, iż w momencie rozpoznania nowotwory charakteryzowały się większym stopniem zaawansowania (*FPP 2023*).

Pacjenci z mCRPC z przerzutami do kości obarczeni są złym rokowaniem. Grupa ta charakteryzuje się zwiększoną uciążliwością całego spektrum objawów w tym nasilonych dolegliwości bólowych wpływających na pogorszenie jakości ich życia oraz zwiększoną w porównaniu do innych grup pacjentów z PC śmiertelnością. 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. 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.

W raporcie „Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania” eksperci kliniczni podkreślają potrzebę dalszej ewolucji programu lekowego oraz uelastycznienia zasad i kryteriów włączenia pacjentów do leczenia, które są często zero-jedynkowe, wykluczające część chorych, która mogłaby odnieść korzyść z terapii. Zwrócono ponadto uwagę, że coraz częściej rekomenduje się stosowanie skutecznego leczenia na jak najwcześniejszym etapie rozwoju choroby, nie czekając na jej progresję, co przekłada się często na lepsze rezultaty. Z tego względu jedną z kluczowych rekomendacji w zakresie poprawy opieki nad pacjentem sformułowanych przez klinicystów w ramach wspomnianego raportu była stała aktualizacja kryteriów włączania pacjentów do programu, w celu umożliwienia terapii chorym, którzy odniosą korzyści kliniczne z leczenia (*FWZ 2021*).

Eksperti kliniczni są zgodni, że w wyborze ścieżki leczenia dla chorych na mCRPC istotne znaczenie mają m.in. leczenie zastosowane na poprzednich etapach choroby, przed nabyciem oporności na kastrację oraz umiejscowienie i rozległość zmian. W warunkach polskich na poszczególnych etapach leczenia raka gruczołu krokowego (również przed rozwojem oporności

na kastrację) finansowane są w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii liczne NHA: w leczeniu mHSPC octan abirateronu, apalutamid; w leczeniu nmCRPC octan abirateronu, apalutamid, darolutamid, enzalutamid; w leczeniu mCRPC octan abirateronu, enzalutamid. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z zasadami określonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie dopuszcza się możliwości sekwencyjnego zastosowania leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi: zapisy obowiązującego programu lekowego wskazują, że w jego ramach finansuje się tylko jedną linię hormonalnej terapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii (kabazytakselem po docetakselu), jedną linię terapii inhibitorem PARP; z kolei adnotacja dotycząca możliwości zastosowania octanu abirateronu w ramach katalogu chemioterapii stanowi, że lek ten może być zastosowany tylko w jednym z objętych refundacją wskazań, a leczenie nim nie może być zastosowane u pacjenta leczonego wcześniej innym NHA (apalutamidem, enzalutamidem, darolutamidem). W praktyce oznacza to, że u chorych leczonych NHA na etapie choroby mHSPC lub nmCRPC nie ma możliwości ponownego zastosowania leków z tej grupy na etapie leczenia mCRPC. W odniesieniu do możliwości zastosowania CTH należy również rozpatrzyć odmiennie formułowane warunki refundacyjne dla terapii docetakselem i kabazytakselem. W przypadku pierwszego z nich w Obwieszczeniu MZ nie zawarto ograniczeń dotyczących etapu leczenia PC, a więc chorzy mogą, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, otrzymać leczenie to na etapie leczenia przed mCRPC. Z kolei do rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wymaga się by leczenie to prowadzić po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC.

Do 1 listopada 2023 r. pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej **z powodu mCRPC** (innych niż ADT czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe było (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Po tej dacie leczenie Ra-223 zostało uniemożliwione, z wyjątkiem chorych którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji.

Silną niezaspokojoną potrzebą zdrowotną jest zatem ponowne udostępnienie chorym możliwości leczenia Ra-223 w polskich warunkach. W oparciu o dostępne dane z analiz w podgrupach/badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opinie ankietowanych ekspertów klinicznych właściwe jest udostępnienie terapii Ra-223 szerszej grupie pacjentów, na wcześniejszych etapach leczenia mCRPC, niż wynikające z obowiązujących wcześniej kryteriów refundacyjnych. FDA lek Xofigo zarejestrowała w leczeniu pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (*FDA Xofigo 2019*), bez wskazywania na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia. W ślad za tym wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii mCRPC należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023*). Podobnie dostępne dowody kliniczne wskazują, że możliwe jest zastosowanie Xofigo we wcześniejszej linii leczenia mCRPC (przed chemioterapią), co pozwala wdrożyć to leczenie celowane na przerzuty

kostne jeszcze przed pogorszeniem stanu pacjenta i wystąpienia przerzutów trzewnych, a także podać pełne 6 cykli leczenia, co pozwala na maksymalizację efektów zdrowotnych i poprawę przeżycia (Cheng 2019). W takiej sekwencji chemioterapię można zastosować u pacjenta po Xofigo (np. gdy pojawią się przerzuty trzewne), o ile nie doszło do rozwoju mielosupresji. Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zakresie możliwości udostępnienia polskim pacjentom terapii Ra-223 na wcześniejszym etapie leczenia, będącego jedyną terapią przerzutów kostnych o udowodnionym wpływie na przeżycie. Podobnie, wcześniejsze zastosowanie NHA (na etapie nmCRPC) nie powinno blokować ścieżki terapeutycznej z Ra-223 poprzez wymóg zastosowania NHA na etapie choroby przerzutowej, biorąc pod uwagę brak wskazań klinicznych do sekwencyjnego stosowania NHA, w tym przypadku należy uznać spełnienie warunku braku uzasadnienia medycznego ponownego zastosowania NHA celem podania Ra-223.

Na zasadność wcześniejszego umożliwienia leczenia Ra-223 wskazują również opinie czołowych polskich klinicystów, wskazujący na liczne korzyści z wcześniejszego wdrożenia leczenia tym radionuklidem – prof. Maciej Krzakowski podkreślał, że „*powinno odejść się od sztywnej trzymana się linii, w której pacjent może otrzymać Ra-223*”. Jak argumentowała prof. Jolanta Kunikowska „*generalnie pacjenci trafiają do leczenia dichlorkiem Radu-223 późno*”, co wsparła wypowiedź dr Bożeny Sikory-Krupy, która podkreślała, że „*często trafiają do nas pacjenci z bardzo zaawansowaną chorobą. Tacy pacjenci często nie odpowiadają na leczenie Ra-223 i nie otrzymują nawet pięciu podań leku. Pacjent odpowiednio wcześnie zakwalifikowany ma szansę na skuteczne leczenie i uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi*” oraz

opinia prof. Leszka Królickiego który stwierdził, że „*pacjenci z przerzutami kostnymi powinni mieć możliwość otrzymywania terapii dichlorkiem Radu-223 wcześniej*”. Dodatkowo prof. Paweł Wiechno wskazywał, że „*wszystkim zależy na tym, że jeśli pacjent był już narażony na nowoczesne leki hormonalne to jest kandydatem do Xofigo*”, a dr Bożena Sikora-Krupa argumentowała, że „*zdarzają się pacjenci po NHA z bólami w kościach więc u takich pacjentów większa korzyść wynikałaby z zastosowania radu-223 przed chemioterapią*”.

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę powyższe opinie ekspertów, uzgodniony program lekowy zakłada przywrócenie możliwości finansowania leczenia Ra-223, na zasadach opisanych szczegółowo w rozdziale poniżej, tj. u chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania..

Wybór populacji docelowej

Wnioskowana populacja refundacyjna dla leku Xofigo obejmuje pacjentów spełniających kryteria ogólne:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- wiek ≥ 18 lat;
- stan sprawności 0-2 według ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;

- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.

oraz kryteria szczegółowe:

- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (*nadir*) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;
- progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania;
- potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby

przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;

- nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;
- u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;
- bóle kostne wymagające:
 - stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub
 - paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);
- nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia

miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);

- nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących: niekontrolowana infekcja, niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół mielodysplastyczny, problemy z utrzymaniem stolca.

Zgodnie zakresem wskazania rejestracyjnego EMA produkt leczniczy Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. Podobnie pozycjonują zastosowanie Xofigo wytyczne europejskie i polskie (*EAU 2023, PTOK/PTU 2023*), czyli po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem, lub nawet po wykorzystaniu wszystkich dostępnych linii leczenia (przy braku przeciwwskazań po NHT, docetakselu i kabazytakselu w skrajnych warunkach). Niemniej aktualne polskie wytyczne wyraźnie wskazują na możliwość zastosowania Ra-223 także w przypadku, gdy leczenie z zastosowaniem leków hormonalnych nowej generacji wdrożono w stadium mHSPC/nmCRPC (*PTOK/PTU 2023*). Natomiast FDA zarejestrowała wskazania dla Xofigo jako leczenie pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych

(*FDA Xofigo 2019*), nie wskazując rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Powoduje to, że wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHT lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023*).

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne wnioskowane kryteria programu lekowego dotyczą umożliwienia zastosowania Ra-223 u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mCRPC oraz mHSPC (w związku z pojawieniem się takiej ścieżki terapeutycznej). Natomiast, zastosowanie NHA na etapie nmCRPC (druga z nowych ścieżek terapeutycznych), przy braku możliwości sekwencyjnego stosowania NHA w polskich warunkach, uniemożliwia powtórzenie leczenia NHA na etapie nowotworu przerzutowego, celem literalnego spełnienia kryterium programowego do zastosowania Ra-223. Niemniej należy uznać, uwzględniając także najnowsze polskie wytyczne *PTOK/PTU 2023*, że w tej sytuacji brak jest medycznego uzasadnienia do ponownego zastosowania NHA i ścieżka do włączenia Ra-223 nie zostaje dla pacjenta bezpowrotnie zamknięta.

Ponadto, u części chorych spełniających pozostałe kryteria zastosowania Xofigo, obciążonych objawowymi przerzutami ograniczonymi do kości, zasadne klinicznie wydaje się być zastosowanie terapii celowanej na te przerzuty, o udowodnionym wpływie na przeżycie, i dopiero po dalszej progresji choroby, a zwłaszcza wystąpieniu przerzutów trzewnych, wdrożenie chemioterapii. Przy braku medycznego uzasadnienia do zastosowania chemioterapii na tym etapie

leczenia w części przypadków lekarz będzie mógł uznać, że jest możliwość zamiany poszczególnych linii leczenia u dedykowanych chorych i możliwości włączenia Xofigo przed chemoterapią.

Biorąc pod uwagę różne wskazania rejestracyjne (FDA, EMA), wytyczne kliniczne (w części nie precyzujące rodzaj leczenia stosowanego przed Xofigo) oraz, że główne badania RCT dla Xofigo i komparatorów prowadzono przed upowszechnieniem leków hormonalnych nowej generacji należy umożliwić włączenie prób RCT także niespełniających tego warunku, natomiast w przypadku badań RWE dopuścić te gdzie przeważająca większość chorych stosowała hormonoterapię nowej generacji, dzięki czemu możliwe będzie przeprowadzenie oceny po NHA.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Do 1 listopada 2023 r. pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których nie było (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Po tej dacie leczenie Ra-223 zostało uniemożliwione, z wyjątkiem chorych którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji.

Rozważany problem decyzyjny odnosi się do możliwości przywrócenie możliwości finansowania leczenia Ra-223 na zasadach określonych wnioskowanym programem lekowym tj. w

populacji refundacyjnej obejmującej chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

W chwili obecnej, przy braku finansowania leczenia Ra-223 (dla chorych nowo rozpoczynających terapię) stosowane są leki refundowane i udostępniane w katalogu chemioterapii lub w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023) tj. istnieje możliwość zastosowania CTH lub NHA. Należy mieć przy tym na uwadze, że wytyczne praktyki klinicznej jasno wskazują, że na wybór sposobu leczenia chorych na mCRPC (w tym na możliwość zastosowania Ra-223) największy wpływ ma leczenie zastosowane na wcześniejszych etapach choroby.

W warunkach polskich na poszczególnych etapach leczenia finansowane są w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii następujące NHA:

- w leczeniu mHSPC octan abirateronu, apalutamid;
- w leczeniu nmCRPC octan abirateronu, apalutamid, darolutamid, enzalutamid;
- w leczeniu mCRPC octan abirateronu, enzalutamid.

Zgodnie z zasadami określonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie dopuszcza się możliwości sekwencyjnego zastosowania leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi. Zapisy obowiązującego programu lekowego wskazują, że w jego ramach finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną

linię chemioterapii (kabazytaksel po docetakselu), jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem. Z kolei adnotacja dotycząca możliwości zastosowania octanu abirateronu stanowi, że lek ten może być zastosowany tylko w jednym z objętych refundacją wskazań. Octan abirateronu nie może być także zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym NHA (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). W praktyce oznacza to, że u chorych leczonych NHA na etapie choroby mHSPC lub nmCRPC nie ma możliwości ponownego zastosowania leków z tej grupy na etapie leczenia mCRPC.

W odniesieniu do możliwości zastosowania CTH, należy wskazać, że warunki refundacyjne dla terapii docetakselem i kabazytakselem są odmienne. W przypadku pierwszego z nich w Obwieszczeniu MZ nie zawarto ograniczeń dotyczących etapu leczenia PC, a więc chorzy mogą, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, otrzymać leczenie to na etapie leczenia przed mCRPC. Z kolei do rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wymaga się by leczenie to prowadzić po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC.

Zastosowanie Ra-223 zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji umożliwi finansowania leczenia Ra-223, u chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania. Populacja ta obejmuje więc zarówno chorych, którzy leczenie CTH i NHA otrzymali na etapie leczenia mCRPC (i jest to populacja zgodna z populacją, w której Ra-223 był objęty refundacją do 1 listopada

2023 r.) oraz pacjentów, którzy otrzymali tego typu leczenie na etapie choroby przerzutowej wrażliwej na kastrację, zgodnie z kryterium zastosowania takiego leczenia z powodu przerzutowego PC). **W związku z powyższym rozważanej populacji refundacyjnej jak właściwe komparatory należy wskazać CTH: kabazytaksel oraz BSC/placebo.**

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne wnioskowane kryteria programu lekowego dotyczą umożliwienia zastosowania Ra-223 u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mCRPC oraz mHSPC (w związku z pojawieniem się takiej ścieżki terapeutycznej). Natomiast, zastosowanie NHA na etapie nmCRPC (druga z nowych ścieżek terapeutycznych), przy braku możliwości sekwencyjnego stosowania NHA w polskich warunkach, uniemożliwia powtórzenie leczenia NHA na etapie nowotworu przerzutowego, celem literalnego spełnienia kryterium programowego do zastosowania Ra-223. Niemniej należy uznać, uwzględniając także najnowsze polskie wytyczne *PTOK/PTU 2023*, że w tej sytuacji brak jest medycznego uzasadnienia do ponownego zastosowania NHA i ścieżka do włączenia Ra-223 nie zostaje dla pacjenta bezpowrotnie zamknięta.

FDA lek Xofigo zarejestrowała w leczeniu pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (*FDA Xofigo 2019*), bez wskazywania na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia. W ślad za tym wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii mCRPC należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-*

CCO 2014, AUA/SUO 2023). Również dostępne dowody kliniczne wskazują, że możliwe jest zastosowanie Xofigo we wcześniejszej linii leczenia mCRPC (przed chemioterapią), co pozwala wdrożyć to leczenie celowane na przerzuty kostne jeszcze przed pogorszeniem stanu pacjenta i wystąpienia przerzutów trzewnych, a także podać pełne 6 cykli leczenia, co pozwala na maksymalizację efektów zdrowotnych i poprawę przeżycia (Cheng 2019). W takiej sekwencji chemioterapię można zastosować u pacjenta po Xofigo (np. gdy pojawią się przerzuty trzewne), o ile nie doszło do rozwoju mielosupresji. Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zakresie możliwości udostępnienia polskim pacjentom terapii Ra-223 na wcześniejszym etapie leczenia, będącego jedyną terapią przerzutów kostnych o udowodnionym wpływie na przeżycie. Przy braku medycznego uzasadnienia do zastosowania chemioterapii na tym etapie leczenia w części przypadków lekarz będzie mógł uznać, że jest możliwość zamiany poszczególnych linii leczenia u dedykowanych chorych i możliwości włączenia Xofigo przed chemoterapią. **W związku z powyższym jako komparator w tak sformułowanej części populacji refundacyjnej („brak medycznego uzasadnienia do ich zastosowania”) należy rozważyć chemioterapię docetakselem.**

W przeszłości wskazywano, że u chorych na mCRPC z przerzutami do kości mogą być zastosowane również inne radioizotopy. W Polsce refundowane jest leczenie przeciwbólowe zmian przerzutowych do kości z zastosowaniem radioizotopu Sr-89 lub Sm-153 (NFZ 68/2023/DSOZ), jednak zgodnie z wytycznymi PTOK terapie te traktowane są obecnie jako element radioterapii paliatywnej PC (PTOK/PTU 2023), gdyż nie wpływają na przeżycie pacjentów, a jedynie zmniejszają dolegliwości bólowe. Dodatkowo zastosowanie takiego leczenia stanowi istotne

obciążenie dla chorych – z powodu szerokiego spektrum promieniowania beta związane jest ze znaczną toksycznością, w tym z wysokim ryzykiem mielosupresji (Sartor 2023). Na podstawie analizy danych udostępnionych na portalu statystycznym Jednorodnych Grup Pacjentów (przy czym dane te ograniczone są do lat 2017-2019) widocznym jest ponadto, że odsetek pacjentów z mCRPC korzystających z leczenia przeciwbólowego zmian przerzutowych do kości Sr-89 i Sm-153 był bardzo niski, od 5 do 11 chorych (JGP 2023). Biorąc pod uwagę wskazane powyżej miejsce radioterapii z zastosowaniem Sr-89 i Sm-153 w algorytmie leczenia pacjentów z mCRPC określanego jako leczenie o charakterze paliatywnym, stosowane w celu łagodzenia dolegliwości bólowych, nie będącego postępowaniem terapeutycznym celowanym na poprawę przeżycia pacjentów, a obciążonego wysoką toksycznością dla chorych oraz niski udział tej terapii w leczeniu polskich chorych należy wskazać, że **radioterapia Sr-89 i Sm-153 nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223.**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej chorym z wcześniej leczonym mCRPC z przerzutami można również zaoferować leczenie radioizotopem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Produkt leczniczy Pluvicto wskazany jest do stosowania pacjentów z postępującym mCRPC którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach z obecnością PSMA (ChPL Pluvicto 2023), który to antygen ulega zwiększonej ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami zdrowymi, dzięki czemu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w sposób wybiórczy identyfikuje komórki nowotworowe PC. Wskazuje to, że leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 obejmuje szerszą grupę pacjentów niż dedykowaną Ra-223 tj. również chorych z przerzutami

trzewnymi. Możliwość refundacji leczenia radioizotopem lutetu była przedmiotem oceny AOTMiT zgodnie z art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) dotyczącego technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (AOTMiT 15/03/2023), jednak ostatecznie terapia ta nie została uwzględniona na opublikowanej przez Ministra Zdrowia liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności (MZ 30/06/2023). Z uwagi na omówione powyżej rozbieżności w zakresie wskazania rejestrowanego i wynikających z niego możliwości leczenia różnych grup chorych na mCRPC oraz brak refundacji leczenia z zastosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w warunkach polskich we wnioskowanej populacji chorych należy wskazać, że **terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223**.

Odnosząc się do wytycznych klinicznych należy zauważyć, że u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej NHA jako możliwe do zastosowania wskazywane są również inhibitory PARP. Refundowany w warunkach polskich olaparyb jest możliwy do zastosowania u pacjentów z progresją (def. jako progresja zmian w układzie kostnym, narządach wewnętrznych lub tkankach miękkich w badaniach obrazowych) podczas terapii NHA (przy czym możliwe jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii). Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie mutacji *BRCA1/2* jest czynnikiem determinującym wybór ścieżki postępowania terapeutycznego i w pierwszej kolejności u chorych tych stosowane są właśnie inhibitory PARP, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że **terapia**

olaparybem nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223, gdyż w polskich warunkach refundacyjnych pacjenci z potwierdzoną mutacją *BRCA1/2* w pierwszej kolejności kwalifikowani są do leczenia olaparybem.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xofigo w populacji chorych na mCRPC z przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny. Do analizy skuteczności klinicznej terapii Ra-223 zostaną włączone badania kliniczne według predefiniowanych kryteriów PICOS,

opracowanych odpowiednio do zapisów wniosku programu lekowego. Ogółem poszukiwane będą badania z randomizacją oraz bez randomizacji, przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią (w przypadku niedostępności badań RCT w takiej populacji: leczonych ADT), w których terapię Ra-223, stosowaną w schemacie zgodnym z aktualną ChPL Xofigo, porównano z chemioterapią kabazytakselem (CAB), z najlepszą standardową opieką/leczeniem objawowym (BSC)/placebo lub z chemioterapią docetakselem (DOC), w zakresie predefiniowanych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o schemat PICOS.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xofigo w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku

zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xofigo w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xofigo w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xofigo jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xofigo w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na mCRPC z przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Xofigo. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia mCRPC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania

poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności rozszerzenia finansowania dichlorkiem radu (Ra-223, produkt leczniczy Xofigo) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)

Rak gruczołu krokowego to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem C61 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 z 2018 roku rak gruczołu krokowego jest oznaczony kodem 2C82 (*ICD-11 2023*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Rak gruczołu krokowego (PC, z ang. *prostate cancer*) należy do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi (*Stelmach 2013*). Z tego względu w leczeniu PC jako metodę podstawową stosuje się deprivację androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*). Przerwanie stymulacji androgenowej prowadzi u większości pacjentów do czasowej kontroli raka gruczołu krokowego, ostatecznie jednak rozwija się rak gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC, z ang. *castration resistant prostate cancer*). Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych podczas stosowania terapii deprivacji androgenów dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego,

niezwiązanego z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju CRPC. Obecnie uważa się, że oporność na hormonoterapię w raku gruczołu krokowego może wynikać z alternatywnych źródeł androgenów (produkcja wewnątrz guza lub nadnerczowa), amplifikacji genu AR, nadekspresji białka tworzącego AR i mutacji AR odpowiadającej za zmianę funkcji AR, aktywacji AR w mechanizmie niezależnym od ligandu (np. poprzez EGF, IL-6), nadekspresji regulatorów AR, aktywacji receptora dla glikokortykosteroidów oraz zaburzeń układu neuroendokrynnego i immunologicznego (*De Nunzio 2018*).

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród **czynników ryzyka** istotną rolę odgrywa wiek (*Krzemieński 2022*). Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest około 6-krotnie wyższe wśród pacjentów w wieku 75-79 lat niż u mężczyzn w wieku 55-59 lat (*Huynh-Le 2020*).

Również występowanie rodzinne oraz pochodzenie etniczne pacjentów wskazują na istnienie predyspozycji genetycznych do zachorowania na raka gruczołu krokowego (*EAU 2023, Krzemieński 2022*). Dane literaturowe sugerują związek pomiędzy częstością występowania raka gruczołu krokowego, a dodatnim wywiadem rodzinnym. Sugeruje się, że wystąpienie raka gruczołu krokowego u krewnych I stopnia przed 60 rokiem życia 2,1-2,5 krotnie zwiększa ryzyko rozwoju tego nowotworu. Z kolei osoby pochodzenia afrykańskiego mają o 60% wyższą częstość występowania PC i 36-39% wzrost śmiertelności z powodu PC w porównaniu z osobami rasy białej (*NCCN 2023*). Mutacje prowadzące do zaburzeń mechanizmów naprawy DNA, w genach kodujących białka biorących udział w naprawie uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej (HRR, z ang. *homologous recombination repair*) są czynnikami najczęściej odpowiadającymi za rodzinne występowanie raka stercza (*PTOK/PTU 2023*).

2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego polega na przeprowadzeniu:

- badania laboratoryjnych – stwierdzenie zwiększonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) we krwi oraz zwiększony odsetek wolnego PSA (*Krzemieński 2022*);
- USG przezodbytniczego (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) – badanie umożliwiające uwidocznienie granicy i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego; charakterystyczne dla raka są ogniska hipoechogeniczne w strefie obwodowej (*Krzemieński 2022, PTOK/PTU 2023*); uważa się jednak, że TRUS nie jest wiarygodną metodą wykrywania PC z uwagi na niewystarczającą czułość i niską specyficzność (*PTOK/PTU 2023*);

- badania mikroskopowego – najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (95%), oprócz tego występują przypadki raka z nabłonka przejściowego części sterczowej cewki moczowej oraz nowotwory neuroendokrynne; obraz mikroskopowy zazwyczaj jest niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne wycinków pochodzących z biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą TRUS (Krzemieński 2022)

W celu **oceny zaawansowania** raka gruczołu krokowego przeprowadza się badanie *per rectum* (palcem przez odbytnicę), TRUS oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy (Krzemieński 2022). W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost znaczenia badania rezonansu magnetycznego (MR, z ang. *magnetic resonance imaging*), w diagnostyce PC (PTOK/PTU 2023). Celem wykluczenia przerzutów odległych należy poszerzyć diagnostykę o RTG klatki piersiowej (Krzemieński 2022) oraz scyntyografię kości wykorzystaniem z dwufosfonianu technetu ^{99m}Tc (PTOK/PTU 2023). W celu oceny klinicznego zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego stosuje się klasyfikację TNM, która została przedstawiona w tabeli poniżej (Krzemieński 2022).

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzemieński 2022).

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	TX	nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
	T1	guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> , niewidoczny w badaniach obrazowych)
	T1a	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący $\leq 5\%$ usuniętej tkanki stercza
	T1b	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący $> 5\%$ usuniętej tkanki stercza
	T1c	guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)
T	T2	guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego ¹
	T2a	guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b	guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	T2c	guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
	T3	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego ²
	T3a	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach)
	T3b	guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	T4	guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy)
N	NX	nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
	N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
	N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M ³	M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
	M1	stwierdza się przerzuty odległe
	M1a	w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b	w kościach
	M1c	przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

¹ w przypadku, gdy utkanie nowotworu w biopsji gruboigłowej stwierdzono w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz guz nie jest wyczuwalny podczas badania *per rectum* nie jest widoczny w badaniach obrazowych, należy stwierdzić obecność cechy T1c;

² naciek wierzchołka gruczołu krokowego lub w obrębie torebki gruczołu krokowego (ale bez przzerwiania jej ciągłości) klasyfikuje się jako cechę T2 (a nie T3);

³ jeśli stwierdza się przerzuty ≥ 1 miejscu – należy stosować najwyższą kategorię w obrębie cechy M (tj. pM1c).

W trakcie rozpoznania zaleca się również przeprowadzenie diagnostyki molekularnej pozwalającą wykryć mutacje linii zarodkowej i/lub linii somatycznej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi u chorych na mCRPC zaleca się ponadto wykonanie w tkance nowotworowej badań mających na celu wykrycie mutacji w genach HRR oraz rozważenie przeprowadzenia oceny niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, z ang. *microsatellite instability*) lub zaburzeń naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) (PTOK/PTU 2023).

W niniejszym raporcie populację docelową stanowią chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez *European Association of Urology* (EAU) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) diagnoza przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) może być postawiona u pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu <50 ng/ml i jednoczesnym wykrywalnym w badaniach obrazowych co najmniej 1 przerzucie odległym wg kryteriów RECIST (EAU 2023, NCCN 4.2023, PTOK/PTU 2023). W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych terminów stosowanych w kontekście rozpoznawania pacjentów z CRPC.

Tabela 2. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.

Termin	Definicja
Kastracyjny poziom testosteronu	Stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,7$ nmol/l) (MZ 11/12/2024, PCWG3 2016)
Progresja biochemiczna	Podwyższone stężenie PSA w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości <i>nadir</i> (wartość wyjściowa), przy nominalnej wartości PSA > 2 ng/ml (EAU 2023, MZ 11/12/2024)
Progresja radiologiczna	Pojawienie się ≥ 2 nowych zmian w scyntygrafii kośćca lub progresja zmian w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST (stwierdzenie progresji objawowej nie jest podstawą do rozpoznania) (EAU 2023)
Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, z ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>)	Termin odnosi się do pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo leczenia ADT i utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu < 50 ng/ml (1,7 nmol/L) (EAU 2023, NCCN 4.2023).

2.4 Obraz kliniczny

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn na świecie. Ponad 95% przypadków raka gruczołu krokowego stanowią gruczolakoraki. Cechą charakterystyczną powyższego nowotworu jest jego zdolność do szerzenia się na sąsiadujące struktury jak np. pęcherzyki nasienne, szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego i ujścia moczowodowe. W następnej kolejności dochodzi do zajęcia okolicznych węzłów chłonnych: zaślonowych, a następnie tych znajdujących się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty odległe najczęściej lokalizują się w płucach, mózgu lub wątrobie (Krzemieński 2022). Szacuje się, że około 90% pacjentów z mCRPC rozwinię przerzuty kostne i będzie narażonych na wystąpienie powikłań kostnych choroby nowotworowej (SRE, z ang. *skeletal-related events*) (Tablazon 2019, Kuppen 2022). Przerzuty kostne mają zazwyczaj charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczny-osteolityczny (Krzemieński 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego należy przeprowadzić ocenę **wskaźników rokowniczych**. Wśród nich wskazuje się szczególnie na wynik oceny PSA – oszacowano, że mężczyźni z wyjściowym PSA < 1 ng/ml w wieku 40 lat i < 2 ng/ml w wieku 60 lat są mniej narażeni na przerzuty PC lub zgon z powodu PC kilkadziesiąt lat później (EAU 2023).

Istotne jest również przeprowadzenie oceny rokowania w oparciu o zaawansowanie nowotworu oraz ocenę struktury guza. **Skala Gleasona** opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości

histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10. Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (*Eble 2004*). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. $2 + 5 = 7$), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (*Eble 2004*). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednolicony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP) w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (*Humphrey 2016*).

Tabela 3. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (*Humphrey 2016, EAU 2023*).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4
9-10 (4+5; 5+4; 5+5)	5

Możliwe jest wyróżnienie poszczególnych grup pacjentów w zależności od ryzyka:

- **duże ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA >20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona > 7 pkt (stopień ISUP 4/5) lub zaawansowanie kliniczne T2c; u pacjentów z chorobą lokalnie zaawansowaną: jakiegokolwiek PSA, jakiegokolwiek ocena w skali Gleasona (ISUP), zaawansowanie kliniczne T3-4 lub N+;
- **pośrednie ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA 10-20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona 7 pkt (stopień ISUP 2/3) lub zaawansowanie kliniczne T2b;
- **małe ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA <10 ng/ml oraz ocena w skali Gleasona <7 pkt (stopień ISUP 1) oraz zaawansowanie kliniczne T1 lub T2a (*EAU 2023*).

W ocenie czynników ryzyka agresywnego przebiegu choroby należy również uwzględnić wyniki oceny przeprowadzonej w ramach diagnostyki molekularnej. Wykazano, że pacjenci z PC ze zmianami germinalnymi i/lub somatycznymi w genach HRR doświadczają bardziej agresywnego przebiegu choroby z wyższym ryzykiem przerzutów i przedwczesnego zgonu (*Castro 2019, Criscuolo 2019*). Dane literaturowe wskazują, że zwłaszcza mutacje genów *BRCA 1/2* związane są z zwiększonym ryzykiem zachorowania na PC – szacuje się, że stwierdzenie mutacji genu *BRCA 2* powoduje 2-6-krotne zwiększenie ryzyka

zachorowania, podczas związek występowania mutacji *BRCA1* ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na PC jest mniej spójne (*NCCN 4.2023*).

Przeżycie pacjentów zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby i zastosowanego leczenia. Po terapii radykalnej 70-85% przeżywa 5 lat, a odsetek 10-letnich przeżyć wynosi około 50-75% (*Krzemieński 2022*). Szacuje się, że w przypadku nowozdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym PC czas przeżycia po ADT wynosi około 42 miesięcy. Wśród najważniejszych czynników wpływających na przeżycie pacjentów wskazuje się liczbę i lokalizację zmian, w tym głównie przerzutów kostnych, obecność choroby trzewnej, stopień ISUP, stan sprawności pacjenta, wyjściowy poziom PSA i fosfatazy alkalicznej (*EAU 2023*).

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego jest najbardziej zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego, co wiąże się z najgorszymi prognozami dla chorych. Szacuje się, że 60% zmian przerzutowych umiejscawia się w kościach kręgosłupa, pozostałe 40% dotyczy kości miednicy, czaszki, mostka, żeber oraz kości długich. W przypadku chorych na mCRPC pojawienie się przerzutów kostnych znamienne zwiększa śmiertelność – w porównaniu do chorych z 1 zmianą przerzutową w obrębie kości pacjenci z 2, 3-9 i ≥ 10 takimi zmianami przerzutowymi charakteryzowali się współczynnikiem HR na poziomie odpowiednio HR=1,37 (95% CI: 1,07; 1,74), HR=1,40 (95% CI: 1,15; 1,71) i HR=2,17 (95% CI: 1,72; 2,74). Ponadto u większości pacjentów dochodzi do rozwoju SRE. Mediana czasu do wystąpienia SRE u pacjentów z mCRPC i przerzutami kostnymi wynosi 36,5 miesięcy a odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od SRE jedynie 40% (*Tablazon 2019*).

2.6 Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla leku Xofigo.

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej spotykanych raków u mężczyzn, szczególnie wśród pacjentów w wieku podeszłym (ponad 80% chorych jest diagnozowanych po 65 r.ż.) (*Krzemieński 2022*).

Świat

Szacuje się, że na świecie jest około 1,4 miliona mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (dane z 2020 roku), co stanowi około 14,1% wszystkich nowotworów u mężczyzn na świecie (Sung 2021). Częstość występowania raka gruczołu krokowego na świecie różni się w zależności od regionu, a wskaźniki zapadalności osiągają najwyższe wartości w krajach rozwijających się. Największe standaryzowane wskaźniki odnotowano w Europie Północnej – 83,4:100 000, a najniższe na terenie południowej i wschodniej Azji – około 6,3:100 000 (GLOBOCAN 2020). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie.

Tabela 4. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2020).

Region	Europa Północna	Australia/ Nowa Zelandia	Europa Zachodnia	Karaiby	Północna Ameryka	Południowa Afryka	Południowa Ameryka	Europa Środkowa i Wschodnia	Azja (Centralna i Wschodnia)
wskaźnik zapadalności (na 100 000)	83,4	75,8	77,6	75,8	73,0	65,9	62,5	46,4	6,3

Również śmiertelność z powodu tego rozpoznania jest zróżnicowana geograficznie – najwyższa na Karaibach (27,9:100 000), a najniższa w Azji (5,4:100 000) (GLOBOCAN 2020). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane dotyczące umieralności z powodu raka gruczołu krokowego.

Tabela 5. Wskaźniki umieralności na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2020).

Region	Karaiby	Południowa Afryka	Europa Środkowa i Wschodnia	Południowa Ameryka	Europa Północna	Australia/ Nowa Zelandia	Europa Zachodnia	Północna Ameryka	Azja (Centralna i Wschodnia)
wskaźnik zapadalności (na 100 000)	27,9	22,0	13,7	13,6	13,0	10,3	9,8	8,3	5,4

Polska

Rak gruczołu krokowego stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce (Krzemieniecki 2022). Należy podkreślić, że zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Tomasza Szydełko, Konsultanta krajowego w dziedzinie urologii „jedynym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. Nawet jednak w tym rejestrze nie ma danych określających stopień zaawansowania nowotworów” (AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022).

Wg danych przedstawionych na portalu KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2020 roku standaryzowany wg populacji Europy współczynnik zachorowalności na powyższe schorzenie wynosił 92,79/100 000, a współczynnik umieralności 46,70/100 000. PC zajmował 1 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce (19,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) i 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn w Polsce (10,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) (*KRN 2023, Wojciechowska 2022*). Nowotwór ten od 2016 r. pozostaje najczęstszym nowotworem diagnozowanym u mężczyzn w Polsce i charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności (*Wojciechowska 2022*). Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na PC w Polsce w latach 2015-2020 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (*KRN 2023*).

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
zachorowalność						
liczba przypadków	15 050	16 690	17 044	17 277	18 322	14 404
współczynnik surowy	80,88	89,77	91,69	92,97	98,67	77,64
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	46,42	50,46	50,01	49,32	50,81	39,14
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	111,81	120,94	120,34	118,19	122,41	92,79
umieralność						
liczba zgonów	4 876	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748
współczynnik surowy	26,20	28,08	28,86	29,99	30,25	30,98
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	13,39	13,82	13,81	14,00	13,76	13,62
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	45,35	46,96	46,84	47,41	46,39	46,70

ASE – standardowa populacja Europy (z ang. *European Standard Population 2013*); **ASW** – standardowa populacja świata (z ang. *Age Standardized World*).

Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce jest prognoza wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych opublikowanych w 2018 r. (*MPZ 2018*). Raportowana w nich rejestrowana zapadalność na PC dotyczy roku 2016. Dane te odnoszą się do liczby unikalnych pacjentów, którzy w 2016 roku po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10: C.61. Zapadalność obliczono na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017. Pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.61 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie

traktowano jako zachorowanie. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu gruczołu krokowego w roku 2016 wyniosła 23 450 przypadków w Polsce. Ponadto w opracowaniu *MPZ 2018* przeprowadzono analizę porównawczą danych zamieszczonych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych jak i w rejestrze KRN. Wyniki z niej, że w 2016 roku liczba pacjentów, którzy zostali odnotowani zarówno w *MPZ 2018* jak i w rejestrze KRN wynosi 12,7 tys. W pozostałych przypadkach 3,2 tys. chorych pojawiło się wyłącznie w rejestrze KRN, natomiast 10,7 tys. osób wyłącznie w systemie NFZ. Zgodnie z powyższym można stwierdzić, że dane KRN prowadzą do niedoszacowania rzeczywistej zachorowalności na PC, co wynika z braku raportowania o wszystkich zachorowaniach do rejestru. Z kolei dane NFZ opierają się na danych płatnika, przez co pojawienie się pacjenta w systemie nie jest jednoznaczne z zachorowaniem na PC.

Innym źródłem danych o zachorowaniach na PC są informacje dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 C61 i zamieszczone na portalu Otwarte Dane (*Otwarte Dane 2021*) oraz dane sprawozdawane przez NFZ dotyczące liczby mężczyzn z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10 C61 (uwzględniono dane na podstawie unikalnych numerów PESEL, osobistych nr identyfikacyjnych osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej, serii i nr paszportów oraz uwzględniono osoby, które nie posiadają zdefiniowanych nr identyfikacyjnych) opublikowane w *AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022*. Dane te wskazują, że w 2021 r. leczeniem z powodu PC objętych było od 140 981 do 150 374 osób.

Tabela 7. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (*Otwarte Dane 2021, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022*).

Źródło	Kod ICD-10: C61	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Zdrowe Dane 2021</i>	rozpoznanie główne	101 044	109 317	118 393	126 532	135 618	135 388	140 981
<i>AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022</i>	rozpoznanie główne i współistniejące	-	-	-	132 523	142 659	143 709	150 374

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

Świat

Szacuje się rozpowszechnienie mCRPC na około 1% do 3% wszystkich przypadków PC (*Shore 2021a*), przy czym oczekuje się tendencji wzrostowych zachorowalności na ten nowotwór (*Wallace 2021*).

Przykładowo dla Francji oszacowano rozpowszechnienie i zachorowalność na mCRPC na odpowiednio 62:100 000 i 21:100 000 mężczyzn (Thurin 2020).

Polska

Na portalu statystycznym Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz w AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022 i w Uchwale Rady NFZ Nr 8/2023/IV (NFZ 8/2023) przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z PC leczonych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii. Należy podkreślić, iż do marca 2022 r. w ramach PL B.56 dostępne były takie technologie lekowe jak: octan abirateronu, enzalutamid i Ra-223 jedynie dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast od marca 2022 r. do programu włączono terapię dla pacjentów bez przerzutów tj. apalutamid, darolutamid i enzalutamid, a od marca 2023 r. kabazytaksem oraz olaparybem dla chorych na mCRPC. Dane te zaprezentowano poniżej.

Tabela 8. Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C6) (JGP 2023, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, NFZ 8/2023).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022 [^]
enzalutamid	44	552	1 258	2 339	2 976	3 721
octan abirateronu	1 352	1 499	1 423	1 170	1 084	990
Ra-223	1	130	227	242	238	237
apalutamid	-	-	-	-	-	117
darolutamid	-	-	-	-	-	74
docetaksel	-	2 725	2 905	2 440	2 809	-

[^] dane sprawozdawane w JGP 2023; dane sprawozdawane w NFZ 8/2023 wskazują na niższą liczbę pacjentów leczonych Ra-223 tj. 236 chorych.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami do kości

Według danych literaturowych około 90% pacjentów z mCRPC rozwinię przerzuty kostne (Tablazon 2019, Kuppen 2022).

W Polsce w 2021 r. w ramach PL B.56 238 chorych na mCRPC z objawowymi przerzutami do kości otrzymywało Ra-223, natomiast w 2022 r. liczba ta spadła do 236 pacjentów.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka gruczołu krokowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Ponadto brak jest polskich danych ściśle dotyczących pacjentów z mCRPC z potwierdzonymi przerzutami kostnymi – z tego względu konieczne jest przyjęcie pewnych uogólnień, na podstawie doświadczeń pacjentów z innych państw.

Koszty bezpośrednie

Koszt leczenia choroby zaawansowanej jaką jest mCRPC jest znacznie wyższy niż koszt terapii raka na wcześniejszych etapach jego rozwoju i co zrozumiałe wzrasta z każdą kolejną linią leczenia (*Koninckx 2019*). Istotne znaczenie ma również leczenie SRE, częstych u pacjentów z mCRPC, które dodatkowo zwiększają koszt terapii. Przykładowo obliczony dla USA roczny koszt leczenia pacjentów z mCRPC z jednym SRE vs dla z co najmniej dwoma SRE wynosił 8 484 vs 26 384 dolarów (*Pollard 2017*).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich hospitalizacji polskich pacjentów z PC przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę L – choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę L46 – choroby gruczołu krokowego, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu krokowego. W 2020 r. koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem C61 wg ICD-10 wyniósł 2 319 749,20 zł i był o 20% wyższy niż w roku 2021. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (*JGP 2023*).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C61	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61
2020	4 183	4 880	827,30	2 804	2 319 749,20 zł
2019	5 738	6 599	579,91	3 326	1 928 780,66 zł
2018	5 982	6 922	479,59	3 331	1 597 514,29 zł
2017	5 588	6 326	620,30	3 031	1 880 129,30 zł
2016	4 904	5 648	685,01	2 673	1 831 031,73 zł

Na podstawie danych sprawozdawanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na portalu statystycznym JGP możliwy jest do oszacowania koszt leczenia chorych zakwalifikowanych do programu lekowego dedykowanego pacjentom z rakiem gruczołu krokowego. W 2022 r. koszt refundacji leków udostępnianych w ramach programu lekowego B.56 wyniósł 296 580 387,53 zł i był o 18,6% wyższy niż w roku poprzedzającym. Spośród zrefundowanych terapii koszt leczenia Ra-223, udostępnianego pacjentom z przerzutami kostnymi w 2022 r. wyniósł 6 374 156,73 zł i stanowił 2,6% kosztów leków finansowanych w programie lekowym B.56. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (JGP 2023).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
enzalutamid	46 608,35 zł	20 808 457,96 zł	48 900 211,22 zł	131 803 086,84 zł	184 913 653,12 zł	241 198 998,50 zł
octan abirateronu	50 504 769,91 zł	60 414 570,29 zł	64 303 144,25 zł	53 061 838,90 zł	50 207 334,75 zł	42 543 985,69 zł
Ra-223	1,08 zł	3 087 197,76 zł	5 890 005,94 zł	6 288 066,60 zł	6 199 645,38 zł	6 374 156,73 zł
apalutamid	–	–	–	–	–	4 427 040,53 zł
darolutamid	–	–	–	–	–	2 036 206,08 zł
ogółem	50 551 379,34 zł	84 310 226,01 zł	119 093 361,40 zł	191 152 992,34 zł	241 320 633,25 zł	296 580 387,53 zł

Ponadto, w oparciu o dane sprawozdawane przez Narodowy Fundusz Zdrowia na portalu statystycznym JGP możliwy jest do oszacowania koszt leczenia przeciwbólowego zmian przerzutowych do kości Sr-89 i Sm-153. Należy przy tym zauważyć, że w okresie od 2017 do 2019 r., dla którego udostępniono dane w systemie JGP leczenie takie otrzymywało od 5 do 11 chorych, a jego koszt wahał się od 12 529,92 zł do 75 548,00 zł. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty refundacji radioterapii dla pacjentów z mCRPC (JGP 2023).

	2017	2018	2019	2020	2021
Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości Sr-89					
Średnia wartość hospitalizacji	2 088,32 zł	bd.	bd.	bd.	bd.
Liczba pacjentów	6	bd.	bd.	bd.	bd.
Liczba hospitalizacji	6	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61	12 529,92 zł	bd.	bd.	bd.	bd.
Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości Sm-153					
Średnia wartość hospitalizacji	bd.	5	11	bd.	bd.
Liczba pacjentów	bd.	5	11	bd.	bd.
Liczba hospitalizacji	bd.	6 868,00 zł	6 868,00 zł	bd.	bd.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

	2017	2018	2019	2020	2021
całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61	bd.	34 340,00 zł	75 548,00 zł	bd.	bd.

Koszty pośrednie

Rak gruczołu krokowego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Z uwagi na brak polskich danych odnoszących się do chorych na mCRPC z potwierdzonymi zmianami w DRD/HRR posługiwano się danymi sprawozdawanymi na portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dla osób z rozpoznaniem C61 wg ICD-10. Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy ZUS z powodu raka gruczołu krokowego w 2022 roku wydano 18 974 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 449 985. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej wzrasta każdego roku w latach 2016-2022, z wyjątkiem roku 2021, co prawdopodobnie wynika z utrudnień w dostępie do opieki zdrowotnej spowodowanymi pandemią COVID-19 (ZUS 2023). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2023).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	449 985	18 974
2021	379 214	15 667
2020	432 101	17 524
2019	408 950	16 772
2018	388 143	15 553
2017	375 534	14 834
2016	334 684	13 456

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. Dane za rok 2022 r. wskazują, 546 osób otrzymało orzeczenie pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C61 wg klasyfikacji ICD-1, natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 301 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	546	545	–	1	301	301	–	–
2021	467	464	–	3	345	345	–	–
2020	639	638	–	1	343	342	–	1
2019	541	540	–	1	268	268	–	–
2018	516	515	–	1	232	231	–	1
2017	503	503	–	–	240	240	–	–
2016	429	428	–	1	184	184	–	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2022 ogółem wydano 464 pierwszorazowych i 938 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2022	464	453	–	11	938	930	–	8
2021	505	497	–	8	962	953	–	9
2020	576	569	–	7	1 011	1 000	–	11
2019	485	477	–	8	971	963	–	8
2018	500	495	–	5	1 039	1 030	–	9
2017	535	531	–	4	1 124	1 117	–	7
2016	520	517	–	3	1 027	1 021	–	6

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2022	60	53	–	7	135	130	–	5
2021	55	51	–	4	140	135	–	5
2020	71	67	–	4	138	129	–	9
2019	60	57	–	3	197	192	–	5
2018	61	60	–	1	222	213	–	9
2017	74	72	–	2	234	228	–	6
2016	75	73	–	2	196	191	–	5
całkowita niezdolność do pracy								
2022	291	287	–	4	457	454	–	3
2021	297	293	–	4	449	445	–	4
2020	349	346	–	3	487	485	–	2
2019	299	294	–	5	412	409	–	3
2018	291	287	–	4	459	459	–	-
2017	311	310	–	1	528	527	–	1
2016	327	326	–	1	528	527	–	1
częściowa niezdolność do pracy								
2022	113	113	–	–	346	346	–	–
2021	153	153	–	–	373	373	–	–
2020	156	156	–	–	386	386	–	–
2019	126	126	–	–	362	362	–	–
2018	148	148	–	–	358	358	–	–
2017	150	149	–	1	362	362	–	–
2016	118	118	–	–	303	303	–	–

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C61 przyznano 1 osobie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2023).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	1	1	–	–

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2021	5	5	–	–
2020	3	3	–	–
2019	2	2	–	–
2018	2	2	–	–
2017	1	1	–	–
2016	2	2	–	–

Z uwagi na duże obciążenie objawami choroby pacjenci z mCRPC charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia zależną od zdrowia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) w porównaniu z pacjentami we wcześniejszych stadiach raka gruczołu krokowego (*Jenkins 2019*). Szczególnie zwiększone są w tym stadium choroby dolegliwości bólowe, nasilone jest zmęczenie i często występują SRE (*George 2023*). 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. Zarówno przebieg choroby głównej, jak i przerzutów związany jest z silnymi dolegliwościami bólowymi, które odczuwają pacjenci.

2.8 Leczenie raka gruczołu krokowego

Leczenie raka gruczołu krokowego jest uzależnione od zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz stanu ogólnego. W leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego stosuje się leczenie radykalne i leczenie zachowawcze, prowadzone na zasadach opisanych w tabeli poniżej. W przypadku pacjentów z małym ryzykiem możliwa jest obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, gdy spodziewana długość przeżycia wynosi ponad 10 lat (*Krzemieński 2022*).

Tabela 16. Elementy postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego.

Element postępowania leczniczego	Charakterystyka
Leczenie radykalne	<ul style="list-style-type: none"> a. leczenie operacyjne – prostatektomia radykalna (całkowite usunięcie gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnyymi poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych). O doszczętności zabiegu świadczy spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego (<0,2 ng/ml) po około 3 tyg. od operacji; b. radioterapia – teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną, brachyterapia (szczególnie u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości) (<i>Krzemieński 2022</i>)
Leczenie zachowawcze	<ul style="list-style-type: none"> a. leczenie hormonalne – celem terapii jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego, stosowane przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenie skuteczności. Zazwyczaj jednak hormonoterapia przeznaczona jest dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą metodą obarczoną niskim odsetkiem powikłań jest wycięcie jąder (kastracja chirurgiczna). Możliwa jest również kastracja farmakologiczna, którą przeprowadza się za pomocą agonistów/analogów LHRH (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina) lub antagonistów LHRH (degarelik). Degarelik szczególnie często wykorzystywany jest u pacjentów, u których konieczne jest szybkie uzyskanie niskiego stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z wysokim ryzykiem powikłań klinicznych. W przypadku dynamicznie przebiegającej choroby u pacjentów z masywnymi przerzutami stosuje się również całkowitą blokadę androgenową kojarząc analogi LHRH z antyandrogenami (flutamid, bicalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu). Hormonoterapię uogólnionego raka gruczołu krokowego można kojarzyć z chemioterapią docetakselem (<i>Krzemieński 2022</i>); b. chemioterapia – u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację oraz dobrym stanem ogólnym (<i>Krzemieński 2022</i>); c. inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (ARPIs; z ang. androgen receptor pathway inhibitors) – wybiórczo hamujący aktywność enzymu CYP17 i zmniejszający stężenie androgenów octan abirateronu oraz kompletnie blokujące wiązanie androgenów z receptorem androgenowym (AR, z ang. <i>androgen receptor</i>) enzalutamid, darolutamid i apalutamid (<i>Krzemieński 2022</i>); d. leczenie niehormonalne i niecytotoksyczne – obejmujące podawanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARPI; z ang. poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors) – olaparyb i niraparyb opracowanych w celu selektywnego oddziaływania na komórki nowotworowe z mutacjami genów <i>BRCA</i> i innymi mutacjami genów <i>DDR/HRR</i> lub inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs; z ang. immune checkpoint inhibitors) tj. pembrolizumab¹ oddziałujących na cząsteczki CTLA4, białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1) oraz będących obecnie przedmiotem badań klinicznych inhibitorów AKT (AKTi), które są małymi cząsteczkami zaprojektowanymi tak, aby wiązać się ze wszystkimi trzema izoformami AKT, która jest kluczowym składnikiem szlaku PI3K/AKT (<i>EAU 2023</i>);

- e. **autologiczną immunoterapię komórkową – Sipuleucel-T²**, której zadaniem jest wywołanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko kwaśnej fosfatazie sterczowej (PAP), antygenowi występującemu w większości przypadków raka gruczołu krokowego (*ChPL Provenge 2015*);

f. **leczenie przerzutów do kości**

- 1 Lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu PC przez EMA (*ChPL Keytruda 2022*). Amerykańska Agencja FDA dopuszcza stosowanie leku we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z MSI-H lub mutacjami dMMR, stwierdzonymi za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i dla których brak zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Rejestracja ta obejmuje chorych na raka gruczołu krokowego (*FDA Keytruda 2023*);
- 2 W chwili obecnej produkt leczniczy Provenge nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE (*ChPL Provenge 2015*). Amerykańska Agencja FDA dopuszcza stosowanie leku we wskazaniu: leczenie bezobjawowego lub minimalnie objawowego mCRPC (*FDA Provenge 2019*).

Leczenie przerzutów do kości stanowi istotny element zachowawczego postępowania terapeutycznego z chorym na CRPC, gdyż kości są najczęstszym miejscem przerzutowania u chorych na ten nowotwór. Zwykle zmiany w kościach mają charakter objawowy i towarzyszą im uciążliwe dolegliwości bólowe, osłabienie i utrata sprawności przekładające się na pogorszenie jakości życia. Uważa się, że celem leczenia u chorych z przerzutami do kości ma charakter, obok wydłużenia przeżycia są zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawa mobilności oraz zapobieganie powikłaniom tj. złamania patologiczne czy zewnątrzoponowy ucisk rdzenia kręgowego (*Sartor 2023*).

Pierwotnie w terapii radioizotopowej raka gruczołu krokowego, przed opracowaniem preparatu Ra-223, wykorzystywane były emitory promieniowania beta będące izotopami strontu Sr-89, samaru Sm-153 i renu Re-186 lub Re-188 (*Sartor 2023*), jednak obecnie traktuje się je jako element radioterapii paliatywnej PC (*PTOK/PTU 2023*), gdyż nie wpływają na przeżycie pacjentów a jedynie zmniejszają dolegliwości bólowe. Ponadto z uwagi na szerokie spektrum promieniowania beta zastosowanie tych izotopów związane jest ze znaczną toksycznością, w tym z wysokim ryzykiem mielosupresji (*Deshayes 2023, Sartor 2023*).

Ra-223 (dichlorek radu, alfaradin) to preparat radiofarmaceutyczny, emitujący cząstki alfa (*ChPL Xofigo 2023*). Z uwagi na wysokie ryzyko złamań w przypadku kojarzenia Ra-223 z NHA bez jednoczesnego zastosowania modulatorów obrotu kostnego czy ryzyko wystąpienia głębokiej mielosupresji przy kojarzeniu tego leku z chemioterapią stosowanie alfaradinu powinno być ograniczone do chorych po całkowitym wyczerpaniu opcji aktywnego leczenia systemowego, u których przerzuty są ograniczone do kości (*PTOK/PTU 2023*).

W nowoczesnej celowanej terapii radioizotopowej raka gruczołu krokowego wykorzystywany jest obecnie również inny emiter promieniowania beta, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (lutet). Produkt leczniczy Pluvicto wskazany jest do stosowania pacjentów z postępującym mCRPC z obecnością antygeny błonowego gruczołu krokowego (PSMA, z ang. *prostate-specific membrane antygen*), którzy byli wcześniej leczeni

inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach (*ChPL Pluvicto 2023*). Antygen PSMA ulega zwiększonej ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami zdrowymi, dzięki czemu ^{177}Lu -PSMA-617 w sposób wybiórczy identyfikuje komórki nowotworowe PC.

W tabeli poniżej zamieszczono porównanie wskazań rejestracyjnych dla radioizotopów stosowanych w leczeniu mCRPC.

Tabela 17. Porównanie wskazań rejestracyjnych dla radioizotopów stosowanych w leczeniu mCRPC.

Produkt leczniczy	Rodzaj emitowanego promieniowania	Wskazanie
Xofigo	α	Produkt leczniczy Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC (<i>ChPL Xofigo 2023</i>).
Pluvicto	β	Produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z ADT z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego AR, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym mCRPC z obecnością PSMA, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach (<i>ChPL Pluvicto 2023</i>).
$^{89}\text{SrCl}_2$ POLATOM	β	Wskazaniem do stosowania Chlorku strontu $^{89}\text{SrCl}_2$ POLATOM jest leczenie bólu spowodowanego przerzutami nowotworowymi do kości. Najlepiej udokumentowane jest stosowanie chlorku strontu $^{89}\text{SrCl}_2$ w przypadkach osteoblastycznych lub mieszanych przerzutów raka gruczołu krokowego i raka sutka lecz można go stosować również w przypadkach innych nowotworów powodujących osteoblastyczne (scyntygraficznie „gorące”) przerzuty do kości. Terapia chlorkiem strontu $^{89}\text{SrCl}_2$ powinna być poprzedzona badaniem scyntygraficznym układu kostnego. Najczęściej wskazaniem do terapii chlorkiem strontu $^{89}\text{SrCl}_2$ jest występowanie mnogich, rozsianych przerzutów nowotworowych u chorych poddawanych wcześniej terapii konwencjonalnej (chemioterapia, hormonoterapia, leczenie lekami przeciwbólowymi, w tym narkotycznymi), u których nie uzyskano odpowiedzi przeciwbólowej (<i>ChPL Chlorek strontu $^{89}\text{SrCl}_2$ POLATOM 2016</i>).
Quadramet	β	Quadramet jest wskazany do zwalczania bólów kostnych u pacjentów z mnogimi bolesnymi osteoblastycznymi ogniskami przerzutowymi, które w badaniu scyntygraficznym kości gromadzą bifosfoniany znakowane technetem (^{99m}Tc). Obecność przerzutów osteoblastycznych wychwytyjących bifosfoniany znakowane technetem (^{99m}Tc), należy potwierdzić przed rozpoczęciem terapii (<i>ChPL Quadramet 2015</i>).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych i zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego chorych na mCRPC przeszukiwano portale wiodących europejskich i amerykańskich towarzystw medycznych

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

oraz zasoby PubMed. Włączono dokumenty opublikowane w języku angielskim po 2020 r. lub wcześniej, pod warunkiem ich częściowej aktualizacji po 2020 r. przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne i Polskie Towarzystwo Urologiczne w 2023 r. (*PTOK/PTU 2023*);
- *European Association of Urology (EAU) (EAU 2023)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO 2020, ESMO 2023)*;
- *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (APCC 2023)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 4.2023)*;
- *American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) i Society of Urologic Oncology (SUO) (AUA/ASTRO/SUO 2021)* oraz ich częściowa aktualizacja (*AUA/SUO 2023*);
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO) (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014)*;
- *French Urology Association Cancer Committee (CCAFU) (CCAFU 2022)*;

Data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2023 r.

2.8.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

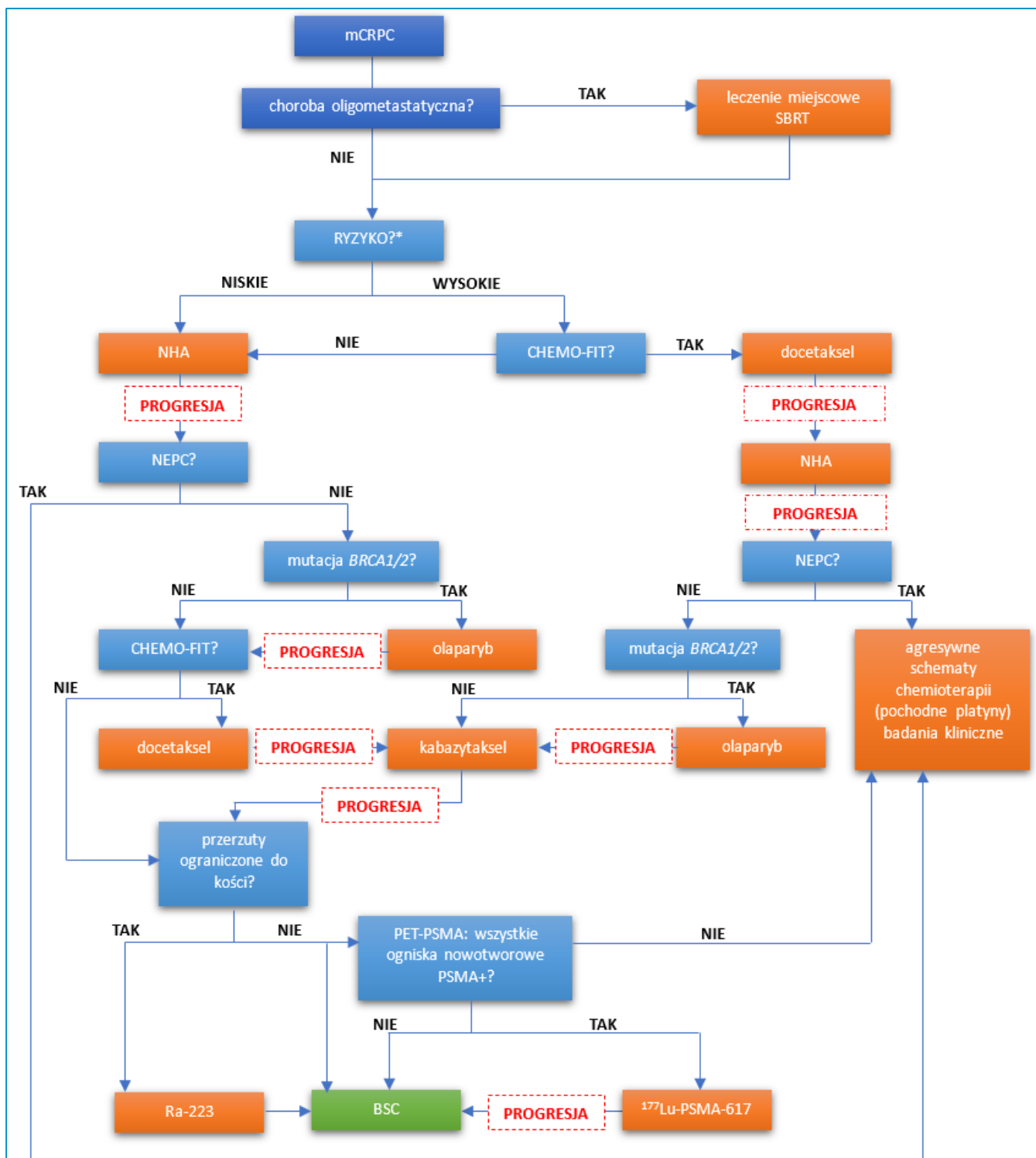
Odnaleziono wytyczne kliniczne opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologicznego w 2023 r. (*PTOK/PTU 2023*).

W odniesieniu do leczenia pierwszej linii chorych na mCRPC wskazano, że leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA [I, A]. Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności [I, A]. U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii [I, A]. W pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) są stosowane nowoczesne leki hormonalne (NHA, z ang. *novel hormonal agents*) – octan

abirateronu i enzalutamid [I, A]. W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy [II, B]. Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC [I, A]. U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka (przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników [LDH >N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT]) należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA [II, B] (PTOK/PTU 2023).

Jak zaznaczono w wytycznych do kwestii kwalifikacji chorych na mCRPC do leczenia kolejnej linii należy podchodzić ostrożnie, indywidualizując decyzje, przy czym dominuje pogląd o konieczności zmiany terapii w przypadku stwierdzenia objawowej progresji procesu nowotworowego – optymalnie uprzedzając pojawienie się poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B]. Zastosowanie innego NHA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na NHA charakteryzuje się bardzo niewielkimi korzyściami klinicznymi. Z tego względu u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA na wcześniejszych etapach choroby (np. leczenie mCSPC lub nmCRPC), należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid [I, A]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel [I, A]. Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m²) w stosunku do standardowej (25 mg/m²) dawka kabazytakselu [II, B]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, należy zastosować olaparyb [I, A]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B]. **Rad-223** jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A]. Nie należy łączyć **Rad-223** z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B]. W dokumencie wskazano także na inny radioterapeutyk ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, którego skuteczność oceniano w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu co najmniej jednej linii NHA i 1-2 linii chemioterapii, jednak nie formułując dla niego rekomendacji.

Wykres 1. Algorytm postępowania u chorych na mCRPC wg PTOK (PTOK/PTU 2023).



* ryzyko według kryteriów opisanych w publikacji *Annala 2021*: obecność przerzutów do wątroby, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hypoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT);

BSC — leczenie objawowe (z ang. *best supportive care*); **NEPC** — neuroendokryny rak gruczołu krokowego (z ang. *neuroendocrine prostate cancer*); **NHA** — nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) (z ang. *novel hormonal agents*); **SBRT** — radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiotherapy*).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

2.8.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W tabeli poniżej zamieszczono wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia mCRPC.

Tabela 18. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia mCRPC.

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane
European Association of Urology (EAU 2023)	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu mCRPC decyzję o wyborze opcji terapeutycznej należy podjąć w oparciu o ocenę stanu sprawności pacjenta, objawowości, chorób współistniejących, umiejscowienia i rozległości zmian, profilu genetycznego, preferencji pacjenta i zależnie od leczenia zastosowanego na etapie mHSCP [rekomendacja silna]. Pacjenci będący kandydatami do leczenia cytotoksycznego i nieotrzymujący wcześniej CTH powinni otrzymać docetaksel w dawce 75 mg/m² podawany co 3 tyg. [rekomendacja silna]. Pacjentom z mCRPC i progresją po CTH docetaksemem należy zaoferować dostęp do dalszych opcji leczenia przedłużających życie, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, Ra-223 i olaparyb (w przypadku zmian w HRR) [rekomendacja silna]. Ra-223 jest jedynym radiofarmaceutykiem o udowodnionym wpływie na przeżycie ogólne. Leczenie to oceniano w populacji chorych na mCRPC z objawowymi przerzutami kostnymi leczonych wcześniej docetaksemem lub z brakiem możliwości jego zastosowania. Pacjentom leczonym wcześniej jedną lub dwiema liniami CTH należy zaproponować terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem [rekomendacja silna]. Należy unikać sekwencyjnego stosowania inhibitorów AR [rekomendacja słaba]. Pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem należy zaproponować CTH [rekomendacja silna]. Chorym otrzymującym wcześniej kabazytaksel należy zaproponować leczenie docetaksemem [rekomendacja silna]. Leczenie kabazytaksemem należy zaoferować również pacjentom otrzymującym wcześniej docetaksel, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia abirateronem lub enzalutamidem [rekomendacja silna]. Pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC, po stwierdzeniu odpowiednich mutacji w DDR mogą być zaoferowane PAPRI [rekomendacja silna]. Leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 należy zaoferować pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC z jedną lub kilkoma zmianami przerzutowymi, wykazującymi wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyt w wątrobie) w badaniu PET/TK znakowanym radioaktywnie PSMA [rekomendacja silna]. Pacjentom z mCRPC i przerzutami kostnymi należy zaoferować leczenie osteoprotekcyjne w celu zapobiegania powikłaniom kostnym [rekomendacja silna]. Należy monitorować stężenie wapnia w osoczu i zaoferować suplementację wapnia i witaminy D chorym przyjmującym denosmab lub bisfosfoniany [rekomendacja silna]. Bolesne przerzuty kostne należy leczyć metodami paliatywnymi tj. IMRT/VMAT + IGRT i lekami przeciwbólowymi [rekomendacja silna]. U pacjentów z kompresją rdzenia kręgowego należy niezwłocznie rozpocząć podawanie wysokich dawek GKS i ocenić pod kątem możliwości leczenia operacyjnego z następującą po nim RT. W przypadku, gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe należy zastosować wyłączną RT [rekomendacja silna].
European Society for Medical Oncology (ESMO 2020, ESMO 2023)	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu pacjentów bezobjawowych/z łagodnymi objawami nieotrzymujących wcześniej CTH rekomenduje się octan abirateronu lub enzalutamid [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] (ESMO 2020). U wszystkich mężczyzn z mCRPC zaleca się docetaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] (ESMO 2020). W przypadku chorych leczonych wcześniej docetaksemem rekomendowane opcje terapeutyczne obejmują octan abirateronu [ESMO-MCBS v1.1: 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1: 4] i kabazytaksel [ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A] (ESMO 2020). Nie rekomenduje się stosowania drugiego antyandrogenu (octanu abirateronu po enzalutamidzie i <i>vice versa</i>) [II, D] (ESMO 2020). Pacjentom z objawowym mCRPC, bez przerzutów trzewnych z chorobą przebiegającą głównie w obrębie kośćca rekomenduje się stosowanie Ra-223 [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 5]. Nie

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane
<p>Konsensus ekspertów zgromadzonych na <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCC 2023)</i></p>	<p>zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z octanem abirateronu i prednizolonem [II, D] (ESMO 2020). Należy jednak zauważyć, że w Tabeli 1 opisującej strategię leczenia na poszczególnych etapach choroby we wspomnianych wytycznych <i>ESMO 2020</i> leczenie Ra-223 wskazano jako możliwe do zastosowania zarówno w pierwszej linii leczenia mCRPC (w przypadku pacjentów niekwalifikujących się [<i>unfit</i>] do leczenia octanem abirateronu, docetakselem lub enzalutamidem) oraz drugiej linii leczenia/po zastosowaniu docetakselu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu mężczyzn z mCRPC i mutacją genu <i>BRCA1/2</i> stosujących uprzednio ARNI nowej generacji (leczonych lub nie wcześniej taksanami) można rozważyć zastosowanie olaparybu [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4] (<i>ESMO 2023</i>). • W leczeniu pacjentów z mCRPC stosujących uprzednio ARNI nowej generacji (octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel należy rozważyć jedną z poniższych opcji, zależnie od stanu pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię radioligandem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 u pacjentów z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczolowego (PSMA) w badaniu PET oraz chorych z zmianami bez ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]; ○ kabazytaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] (<i>ESMO 2023</i>). <ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym nieleczonym ARPI, z mutacjami patogennymi genów DDR innych niż <i>BRCA1/2</i>: konsensus przeciw</u> zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi • <u>chorym nieleczonym ARPI: konsensus przeciw</u> zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi • <u>chorym z progresją podczas leczenia ARPI (z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC, bez znanych mutacji genów DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem CTH • <u>chorym leczonym docetakselem na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 12 miesięcy: konsensus przeciw ponownemu zastosowaniu docetakselu</u> • <u>chorym leczonym docetakselem na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 36 miesięcy: konsensus za ponownym zastosowaniem docetakselu</u> • <u>chorym leczonym ADT wyłącznie na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: konsensus za</u> zastosowaniem docetakselu • <u>chorym leczonym ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR, u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy: silny konsensus za</u> zastosowaniem CTH jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i docetakselem (bez ARPI) na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i docetakselem (bez ARPI) na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 6 miesięcy: konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i ARPI, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż <i>BRCA1/2</i>: konsensus za</u> zastosowaniem PARPi • <u>chorym leczonym ADT i ARPI i docetaksel, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż <i>BRCA1/2</i>: konsensus za</u> zastosowaniem PARPi • <u>chorym z dMMR/MSI-H: silny konsensus za</u> zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia • <u>chorym z TMB ≥ 10 mut/Mb: konsensus za</u> zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia • <u>chorym objawowym spełniającym jednocześnie kryteria leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i Ra-223: konsensus za</u> zastosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 • <u>konsensu przeciw bezpośredniej możliwości zastosowania innych ARPI u pacjentów z progresją po jednej linii leczenia ARPI (octanem abirateronu, apalutamidem, darolutamidem lub enzalutamidem).</u>
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2023)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym nieotrzymującym uprzednio docetakselu/ antyandrogenów nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię preferowane: octan abirateronu [1]¹, docetaksel [1]², enzalutamid [1]

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane
	<ul style="list-style-type: none"> o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: Ra-223 [1]³, olaparyb/octan abirateronu [1]⁴, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [1], niraparyb/octan abirateronu [1]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio docetaksel/ nieotrzymującym antyandrogenów nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: octan abirateronu [1]¹, kabazytaksel [2A], enzalutamid [1] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]⁷, mitoksantron [2A]⁸, Ra-223 [1]³, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [2A], olaparyb/octan abirateronu [2A]⁴, niraparyb/octan abirateronu [2A]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio antyandrogeny nowej generacji / nieotrzymujący docetakselu zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: docetaksel [1] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]⁷, olaparyb [1]⁹, Ra-223 [1]³, rupakaryb [2A]¹⁰, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [2A], niraparyb/octan abirateronu [2B]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A]¹, octan abirateronu + deksametazon [2A], enzalutamid [2A], inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio docetaksel i antyandrogeny nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: kabazytaksel [1][*], ponowne leczenie docetakselem [2A][*] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]^{7*}, mitoksantron [2A]^{8*}, olaparyb [1]^{9*}, pembrolizumab [2A]^{12*}, Ra-223 [1]^{3*}, rupakaryb [2A]^{10*}, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [1]¹¹ o inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A]^{1*}, enzalutamid [2A][*]. inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A][*]
<p data-bbox="188 1451 459 1594">American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>wszystkim chorym na mCRPC:</u> kontynuacja ADT [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana] • <u>chorym z SMA PET/TK-dodatnim CRPC, u których doszło do progresji po jednej linii leczenia ARPI i co najmniej jednej linii wcześniejszej CTH: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i.v. raz na 6 tygodni przez 4-6 cykli</u> [rodzaj zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna] • <u>chorym należy zaproponować jako terapie dodane do ADT:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i jakość życia chorych: octan abirateronu + prednizon [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], enzalutamid [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], Ra-223 pacjentom z przerzutami do kości [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], docetaksel + prednizon [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane]. Należy jednak zauważyć, że w Tabeli 1 opisującej wyniki badań, które uwzględniono w trakcie tworzenia wytycznych dla Ra-223 zamieszczono adnotację, że terapia ta dotyczy zarówno pacjentów stosujących uprzednio CTH jak nie leczonych CTH. o terapie o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i niejasnym wpływie na jakość życia chorych: sipuleucel-T pacjentom bezobjawowym lub minimalnie objawowym [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: umiarkowane], kabazytaksel + prednizon pacjentom z progresją podczas leczenia docetakselem [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane do wysokich; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane], o terapie o udowodnionym wpływie na jakość życia chorych i bez wykazanego wpływu na przeżycie pacjentów: mitoksantron + prednizon [korzyści: niske; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], o terapie charakteryzujące się aktywnością biologiczną i nieznany wpływ na przeżycie lub jakość życia: antyandrogeny (np. bikalutamid, flutamid, nilutamid) [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], ketokonazol [korzyści: niskie; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], monitorepia GKS w

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane
	<p>niskich dawkach [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe]</p> <p>o terapię niezalecaną: bewacyzumab [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne], estramustyna [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne] i sunitynib [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne]</p>
<p><i>French Urology Association Cancer Committee (CCAFU 2022)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorym leczonym wyłącznie ADT na etapie mHSPC: NHA lub docetaksel • chorym leczonym ADT i NHA (apalutamidem / enzalutamidem / octanem abirateronu) na etapie mHSPC: docetaksel lub olaparyb • chorym leczonym ADT i docetakselem (maksymalnie 6 cykli) na etapie mHSPC: NHA • chorym leczonym ADT i docetakselem (maksymalnie 6 cykli) i NHA (skojarzeniem abirateronu + prednizon lub darolutamidem) na etapie mHSPC: kabazytaksel lub olaparyb lub ¹⁷⁷Lu-PSMA-617
<p><i>American Urological Association, American Society for Radiation Oncology i Society of Urologic Oncology (AUA/SUO 2023; AUA/ASTRO/SUO 2021)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorym z nowozdiagnozowanym mCRPC: kontynuacja ADT z dodaniem octanu abirateronu + prednizon [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna], docetakselu [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] lub enzalutamidu [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna] • chorym bezobjawowym lub minimalnie objawowym: sipuleucel-T [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa] • chorym z przerzutami do kości i bez jakichkolwiek przerzutów trzewnych lub z limfadenopatią >3 cm: Ra-223 [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] • chorym leczonym wcześniej CTH docetakselem z/bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu + prednizon lub enzalutamidem w leczeniu CRPC: kabazytaksel [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa] • chorym z potwierdzoną lub podejrzaną mutacją zarodkową lub somatyczną HRR: PARPi lub alternatywnie CTH opartą na platynie u pacjentów, u których nie można zastosować lub nie ma dostępu do leczenia PARPi [poziom dowodów: C; rekomendacja: umiarkowana] • chorym z progresją po leczeniu docetakselem i ARNI, z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (PSMA) w badaniu PET należy zaoferować terapię radioligandem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna]
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane

- * rekomendacja kategorii 2B w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi;
- 1 można rozważyć abirateron innej formulacji (z ang. *fine-particle abiraterone*);
 - 2 pomimo, że u większości pacjentów bezobjawowych nie stosuje się CTH korzyści w zakresie przeżycia odnotowane dla docetakselu odnotowaną się zarówno do chorych bez jak i z objawami choroby; z tego względu docetaksel może być rozważony u chorych z oznakami szybkiej progresji lub z przerzutami trzewnymi pomimo braku objawów;
 - 3 rekomendowany w leczeniu pacjentów z objawowymi przerzutami do kości; leku nie należy stosować w skojarzeniu z docetakselem ani żadną inną terapią systemową z wyjątkiem ADT i nie powinien być stosowany u chorych z przerzutami trzewnymi;
 - 4 skojarzenie stanowiące opcję leczenia chorych z patogennymi mutacjami genów *BRAC1* lub *BRAC2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie otrzymywali do tej pory leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji i którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC;
 - 5 rekomendowany w leczeniu pacjentów bezobjawowych lub minimalnie objawowych, bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia >6 mies. i stanem sprawności wg ECOG 0-1; nie odnotowano korzyści z tej terapii u chorych z przerzutami trzewnymi i w tego względu obecnie nie jest on zalecany w tej grupie pacjentów; nie zaleca się również zastosowania u chorych z rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego (NEPC; z ang. *neuroendocrine prostate cancer*) i rakiem drobnokomórkowym (z ang. *small cell*);
 - 6 W postaci pojedynczej tabletki, zalecane jako opcja leczenia dla chorych na mCRPC z mutacjami genów *BRAC1* lub *BRCA2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC, zależnie od terapii zastosowanych na wcześniejszych etapach choroby. Zastosowanie skojarzenia niraparyb/octanu abirateronu u pacjentów stosujących uprzednio leki hormonalne nowej generacji jest kontrowersyjne z uwagi na fakt, że korzyści z zastosowania tego skojarzenia vs zastosowania wyłącznie PARPi nie zostały wykazane, przy czym wystąpienie odpowiedzi na leczenie jest prawdopodobne (likely). Możliwe jest zastosowanie skojarzenia octanu abirateronu w postaci *fine particle formulation* z niraparybem w postaci tabletek zamiast skojarzenia w postaci pojedynczej tabletki.
 - 7 skojarzenie kabazytaksel 20 mg/m³ + karboplatyna AUC 4mg/ml w osłonie czynnika wzrostu (GF; z ang. *growth factor*) może być rozważone u pacjentów w dobrym stanie sprawności (*fit*) z PC o agresywnym przebiegu (przerzuty trzewne, niskie PSA i duża masa guza [*bulky*

- disease], wysokie LDH, wysoki poziom antygenu rakowo-ładowego [CEA; z ang. *carcinoembryonic antigen*], lityczne przerzuty do kości, rozpoznanie histologiczne NEPC) lub niekorzystne podłoże genetyczne (zmiany w ≥ 2 genach spośród: *PTEN*, *TP53* i *RB1*);
- 8 rekomendowany w ramach leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie tolerują innego leczenia;
 - 9 rekomendowany u chorych z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* lub *RAD54L*) otrzymujących uprzednio leczenie ADT; należy jednak zauważyć, że o skuteczność terapii wnioskowano w oparciu o wyniki uzyskane w kohortach pacjentów z ≥ 1 zmianą w obrębie genów *BRCA2*, *BRCA1* lub *ATM*, a zwłaszcza wśród pacjentów z mutacjami genów *BRCA2* lub *BRCA1*, jako wynik analizy eksploracyjnej; z tego względu może występować heterogeniczność odpowiedzi na leczenie olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach innych niż *BRCA*;
 - 10 rekomendowany pacjentom z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach *BRCA2* lub *BRCA1*, którzy otrzymywali wcześniej ADT i CTH opartą na taksanach; w przypadku gdy pacjenci nie kwalifikują się do CTH (*not fit*) należy rozważyć podanie rupakarybu nawet jeśli CTH nie była podana;
 - 11 rekomendowany u pacjentów z ≥ 1 zmianą z ekspresją PSMA i/lub chorobą przerzutową z dominującą w obrazie ekspresją PSMA i u chorych z brakiem ekspresji PSMA, którzy byli wcześniej leczeni ADT i CTH opartą na taksanach;
 - 12 rekomendowany pacjentom z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H; z ang. *microsatellite instability-high*), z zaburzeniami w MMR (dMMR; z ang. *deficient mismatch repair*) lub wysoką liczbą mutacji w komórkach nowotworowych (TMB; z ang. *tumor mutational burden*) ≥ 10 mut/Mb (z ang. *mutations/megabase*).

2.8.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami opublikowanymi po 2020 r. leczenie mCRPC prowadzone powinno być zależnie od leczenia zastosowanego na poprzednich etapach choroby, przed nabyciem oporności na kastrację (*PTOK/PTU 2023*, *EAU 2023*, *APCC 2023*, *ESMO 2020*, *ESMO 2023*, *NCCN 4.2023*) oraz innych czynników takich jak ocena profilu genetycznego chorego (*EAU 2023*, *APCC 2023*, *NCCN 4.2023*, *PTOK/PTU 2023*), stan sprawności pacjenta (*EAU 2023*, *NCCN 4.2023*, *PTOK/PTU 2023*), objawowość (*EAU 2023*, *AUA/SUO 2023*, *PTOK/PTU 2023*), obecność chorób współistniejących (*EAU 2023*, *PTOK/PTU 2023*), umiejscowienie i rozległość zmian (*EAU 2023*) i preferencje pacjenta (*EAU 2023*, *PTOK/PTU 2023*).

W przypadku chorych z wcześniej leczonym mCRPC, u których rozwinęły się przerzuty do kości można zaoferować leczenie radioizotopami:

- Ra-223 (*PTOK/PTU 2023* – z zaznaczeniem, że nie należy łączyć Ra-223 z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań; *EAU 2023*; *ESMO 2020* – z zaznaczeniem, że nie zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z octanem abirateronu i prednizolonem, *NCCN 4.2023* – zaznaczeniem, że nie zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z docetakselem ani żadną inną terapią systemową z wyjątkiem ADT; *Bratt 2022*, *González del Alba 2021*, *AUA/ASTRO/SUO 2021*, *ASCO-CCO 2022*, *ASCO-CCO 2014*) lub
- ^{177}Lu -PSMA-617 (*EAU 2023*, *ESMO 2023*, *ASCO-CCO 2022*, *CCAFU 2022*).

Według ekspertów *European Association of Urology* oraz *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* **Ra-223 jest jedynym radiofarmaceutykiem o udowodnionym wpływie na przeżycie ogólne.**

W opinii ekspertów EAU leczenie Ra-223 należy zaoferować pacjentom z progresją po CTH docetakselem (EAU 2023). Podobnie eksperci PTOK wskazują, że lek Ra-223 jest wskazany do leczenia chorych, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania (PTOK/PTU 2023). Również eksperci hiszpańskich SEOM i SOGUG wskazują na możliwość leczenia Ra-223 u pacjentów z przeciwwskazaniami lub progresją podczas leczenia CTH docetakselem (González del Alba 2021). Wytyczne szwedzkie wskazują, że leczenie Ra-223 należy stosować w przypadku pacjentów z przerzutami do kości, którzy nie są kandydatami do chemioterapii lub jako leczenie trzeciego rzutu, po CTH docetakselem i NHA (Bratt 2022). Tymczasem FDA zarejestrowała wskazania dla Xofigo jako leczenie pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (FDA Xofigo 2019), nie wskazując rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Powoduje to, że **eksperti NCCN wskazują wyraźnie, że terapię Ra-223 można zastosować bez względu na wcześniejsze leczenie** tj. u pacjentów nieotrzymujących uprzednio docetakselu/ antyandrogenów nowej generacji, otrzymujących uprzednio docetaksel/ nieotrzymujących antyandrogenów nowej generacji, otrzymujących uprzednio antyandrogeny nowej generacji/ nieotrzymujących docetakselu oraz otrzymujących uprzednio oba te rodzaje leczenia (NCCN 4.2023). Pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa amerykańskie i europejskie towarzystwa nie wskazują jednoznacznie w jakiej linii należy zastosować Xofigo (ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023) – pozycjonują Xofigo jako lek możliwy do zastosowania zarówno po uprzednim leczeniu CTH jak i u pacjentów niestosujących takiego leczenia (ASCO-CCO 2014), a nawet wskazują na jego możliwość zastosowania już w pierwszej linii leczenia, u chorych niekwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu, docetakselem lub enzalutamidem (ESMO 2020).

2.8.2 Finansowanie leczenia raka gruczołu krokowego

Leczenie finansowane w ramach katalogu chemioterapii i listy aptecznej oraz katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia wśród leków finansowanych ze środków publicznych z katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajdują się: *abirateroni acetatas, bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum (MZ 11/12/2023)*.

Leczenie octanem abirateronu może być prowadzone w ramach terapii pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego w przypadkach określonych zgodnie z załącznikami C.87.a. albo C.87.b. do Obwieszczenia MZ:

- C.87.a:
 - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej albo
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie albo
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel,
- C.87.b:
 - leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel albo
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.).

Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

W ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” refundacją objęty jest *degarelixum*, *flutamidum*, *goserelinum*, *leuprorelinum* oraz *triptorelinum* (MZ 11/12/2023).

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 68/2023/DSOZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie dla pacjentów refundowana jest również terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości z zastosowaniem izotopów Sm i Sr (kody produktów: 5.10.00.0000026 – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – porada kwalifikacyjna; 5.10.00.0000027 – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu; 5.10.00.0000028 – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu samaru; 5.10.00.0000029 – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – porada kontrolna) (NFZ 68/2023/DSOZ).

Leczenie finansowane w ramach programu lekowego

Polscy chorzy na raka gruczołu krokowego mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023). W ramach programu tego finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: apalutamid, darolutamid, enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb i dichlorek radu-223 (Ra-223).



Szczegółowy opis programu lekowego oraz finansowania substancji czynnych w nim ujętych zamieszczono odpowiednio w załącznikach 11.4 i 11.5.

W leczeniu mCRPC finansowane są enzalutamid, kabazytaksel i olaparyb oraz dichlorek radu-223, jednak wyłącznie [REDACTED].
[REDACTED]. Najważniejsze kryteria dotyczące leczenia wymienionymi substancjami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Kryteria kwalifikacji do leczenia substancjami czynnymi refundowanymi dla chorych na mCRPC w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023).

	enzalutamid	cabazitaksel	olaparyb	Ra-223
wiek	≥ 18 lat			
stan sprawności wg ECOG	0-1 w przypadku leczenia enzalutamidem mCRPC przed podaniem docetakselu lub 0-2 według ECOG w przypadku leczenia enzalutamidem po podaniu docetakselu	0-2	0-2	0-2
rozpoznanie	histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza			
stadium zaawansowania	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami			
def. oporności na kastrację	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie testosteronu w surowicy wynoszące ≤50 ng/dl (tj. ≤1,7 nmol/l lub mniej) 			
def. progresji choroby	<ul style="list-style-type: none"> • 3 kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w ≥ tyg. odstępach, z 2 wzrostami o ≥50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml <u>lub</u> • progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych 			
wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) – wymagane jest niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego ¹ <u>lub</u> po zastosowaniu docetakselu • niestosowanie wcześniejszego leczenia odtanem abirateronu 	<ul style="list-style-type: none"> • po zastosowaniu docetakselu 	<ul style="list-style-type: none"> • progresja podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych • uprzednim zastosowanie ≥2 linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie 2 linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia) • niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 • niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z

	enzalutamid	kabazytaksel	olaparyb	Ra-223
				wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH)
dodatkowe kryteria wspólne dla wszystkich leków	<ul style="list-style-type: none"> • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL • brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL • nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii • nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem • brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego 			
dodatkowe kryteria specyficzne dla leku		<ul style="list-style-type: none"> • aktywność AspAT $<1,5 \times$ GGN ² • stężenie bilirubiny całkowitej w GN ³ 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>; • u chorych z klirens kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL ⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności ≥ 6 przerzutów do kości ⁶ • nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze ≤ 3 cm w osi krótkiej • u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorem radu-223 • bóle kostne wymagające leczenia ⁷ • nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii ⁸ • nieobecność schorzeń współistniejących ⁹

*

- 1 dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości;
- 2 w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;
- 3 w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość GGN, ale nie jest większe niż $3 \times$ GGN, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza $3 \times$ GGN;
- 4 możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii;
- 5 nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;

- 6 w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;
- 7 wymagające a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- 8 leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego;
- 9 jakiegokolwiek z następujących: a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) zespół mielodysplastyczny, e) problemy z utrzymaniem stolca.

3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

W Polsce, wśród wszystkich chorób nowotworowych dotyczących polskich mężczyzn rak prostaty wyróżnia się największą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnym wzroście śmiertelności. Szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest diagnozowanie części polskich pacjentów na zbyt późnym etapie choroby. Pomimo zmniejszenia liczby rozpoznań chorych na nowotwory spowodowanego pandemią COVID-19 istotnie wzrosła liczba zgonów wśród osób, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy w ciągu 3 miesięcy przed zgonem. Wzrosty te dotyczą niektórych nowotworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego. Może to oznaczać, iż w momencie rozpoznania nowotwory charakteryzowały się większym stopniem zaawansowania (*FPP 2023*).

Pacjenci z mCRPC z przerzutami do kości obarczeni są złym rokowaniem. Grupa ta charakteryzuje się zwiększoną uciążliwością całego spektrum objawów w tym nasilonych dolegliwości bólowych wpływających na pogorszenie jakości ich życia oraz zwiększoną w porównaniu do innych grup pacjentów z PC śmiertelnością. 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 zmniejszenia masy kostnej. 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.

W raporcie „Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania” eksperci kliniczni podkreślają potrzebę dalszej ewolucji programu lekowego oraz uelastyczenia zasad i kryteriów włączenia pacjentów do leczenia, które są często zero-jedynkowe, wykluczające część chorych, która mogłaby odnieść korzyść z terapii. Zwrócono ponadto uwagę, że coraz częściej rekomenduje się stosowanie skutecznego leczenia na jak najwcześniejszym etapie rozwoju choroby, nie czekając na jej progresję, co przekłada się często na lepsze rezultaty. Z tego względu jedną z kluczowych rekomendacji w zakresie poprawy opieki nad pacjentem sformułowanych przez klinicystów w ramach wspomnianego raportu była stała aktualizacja kryteriów włączania pacjentów do programu, w celu umożliwienia terapii chorym, którzy odniosą korzyści kliniczne z leczenia (*FWZ 2021*).

Eksperci kliniczni są zgodni, że w wyborze ścieżki leczenia dla chorych na mCRPC istotne znaczenie mają m.in. leczenie zastosowane na poprzednich etapach choroby, przed nabyciem oporności na kastrację oraz umiejscowienie i rozległość zmian. W warunkach polskich na poszczególnych etapach leczenia raka gruczołu krokowego (również przed rozwojem oporności na kastrację) finansowane są w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii liczne NHA: w leczeniu mHSPC octan abirateronu, apalutamid; w leczeniu nmCRPC octan abirateronu, apalutamid, darolutamid, enzalutamid; w leczeniu mCRPC octan abirateronu, enzalutamid. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z zasadami określonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie dopuszcza się możliwości sekwencyjnego zastosowania leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi: zapisy obowiązującego programu lekowego wskazują, że w jego ramach finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii (kabazytakselem po docetakselu), jedną linię terapii inhibitorem PARP; z kolei adnotacja dotycząca możliwości zastosowania octanu abirateronu w ramach katalogu chemioterapii stanowi, że lek ten może być zastosowany tylko w jednym z objętych refundacją wskazań, a leczenie nim nie może być zastosowane u pacjenta leczonego wcześniej innym NHA (apalutamidem, enzalutamidem, darolutamidem). W praktyce oznacza to, że u chorych leczonych NHA na etapie choroby mHSPC lub nmCRPC nie ma możliwości ponownego zastosowania leków z tej grupy na etapie leczenia mCRPC. W odniesieniu do możliwości zastosowania CTH należy również rozpatrzyć odmiennie formułowane warunki refundacyjne dla terapii docetakselem i kabazytakselem. W przypadku pierwszego z nich w Obwieszczeniu MZ nie zawarto ograniczeń dotyczących etapu leczenia PC, a więc chorzy mogą, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, otrzymać leczenie to na etapie leczenia przed mCRPC. Z kolei do rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wymaga się by leczenie to prowadzić po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC.

Do 1 listopada 2023 r. pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe było (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Po tej dacie leczenie Ra-223 zostało uniemożliwione, z wyjątkiem chorych którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji.

Silną niezaspokojoną potrzebą zdrowotną jest zatem ponowne udostępnienie chorym możliwości leczenia Ra-223 w polskich warunkach. Ponadto w oparciu o dostępne dane z analiz w podgrupach/badań

rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opinie ankietowanych ekspertów klinicznych właściwe jest udostępnienie terapii Ra-223 szerszej grupie pacjentów, na wcześniejszych liniach leczenia mCRPC, niż wynikające z obowiązujących wcześniej kryteriów refundacyjnych. FDA lek Xofigo zarejestrowała w leczeniu pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (FDA Xofigo 2019), bez wskazywania na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia. W ślad za tym wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT (NCCN 4.2023). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii mCRPC należy zastosować Xofigo (ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023). Również dostępne dowody kliniczne wskazują, że możliwe jest zastosowanie Xofigo we wcześniejszej linii leczenia mCRPC (przed chemioterapią), co pozwala wdrożyć to leczenie celowane na przerzuty kostne jeszcze przed pogorszeniem stanu pacjenta i wystąpienia przerzutów trzewnych, a także podać pełne 6 cykli leczenia, co pozwala na maksymalizację efektów zdrowotnych i poprawę przeżycia (Cheng 2019). W takiej sekwencji chemioterapię można zastosować u pacjenta po Xofigo (np. gdy pojawią się przerzuty trzewne), o ile nie doszło do rozwoju mielosupresji. Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zakresie możliwości udostępnienia polskim pacjentom terapii Ra-223 na wcześniejszym etapie leczenia, będącego jedyną terapią przerzutów kostnych o udowodnionym wpływie na przeżycie. Podobnie, wcześniejsze zastosowanie NHA (na etapie nmCRPC) nie powinno blokować ścieżki terapeutycznej z Ra-223 poprzez wymóg zastosowania NHA na etapie choroby przerzutowej, biorąc pod uwagę brak wskazań do sekwencyjnego stosowania NHA, w tym przypadku należy uznać spełnienie warunku braku uzasadnienia medycznego ponownego zastosowania NHA celem podania Ra-223.

Na zasadność wcześniejszego umożliwienia leczenia Ra-223 wskazują również opinie czołowych polskich klinicystów, wskazujący na liczne korzyści z wcześniejszego wdrożenia leczenia tym radionuklidem – prof. Maciej Krzakowski podkreślał, że „*powinno odejść się od sztywnego trzymana się linii, w której pacjent może otrzymać Rad-223*”. Jak argumentowała prof. Jolanta Kunikowska „*generalnie pacjenci trafiają do leczenia dichlorkiem Radu-223 późno*”, co wsparła wypowiedź dr Bożeny Sikory-Krupy, która podkreślała, że „*często trafiają do nas pacjenci z bardzo zaawansowaną chorobą. Tacy pacjenci często nie odpowiadają na leczenie Radem-223 i nie otrzymują nawet pięciu podań leku. Pacjent odpowiednio wcześniej zakwalifikowany ma szansę na skuteczne leczenie i uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi*” oraz opinia prof. Leszka Królickiego który stwierdził, że „*pacjenci z przerzutami kostnymi powinni mieć możliwość otrzymywania terapii dichlorkiem Radu-223 wcześniej*”. Dodatkowo prof. Paweł Wiechno wskazywał, że „*wszystkim zależy na tym, że jeśli pacjent był już narażony na nowoczesne leki hormonalne*

to jest kandydatem do Xofigo”, a dr Bożena Sikora-Krupa argumentowała, że „zdarzają się pacjenci po NHA z bólami w kościach więc u takich pacjentów większa korzyść wynikałaby z zastosowania radu-223 przed chemioterapią”.

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę powyższe opinie ekspertów, uzgodniony program lekowy zakłada przywrócenie możliwości finansowania leczenia Ra-223, na zasadach opisanych szczegółowo w rozdziale poniżej, tj. u chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

4 Wybór populacji docelowej

Wnioskowana populacja refundacyjna dla leku Xofigo obejmuje pacjentów spełniających kryteria ogólne:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- wiek ≥ 18 lat;
- stan sprawności 0-2 według ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.

oraz kryteria szczegółowe:

- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (*nadir*) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;
- progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania;
- potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;

- nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;
- u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;
- bóle kostne wymagające:
 - stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub
 - paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;
- niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);
- nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);
- nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących: niekontrolowana infekcja, niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół mielodysplastyczny, problemy z utrzymaniem stolca.

Zgodnie zakresem wskazania rejestracyjnego EMA produkt leczniczy Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. Podobnie pozycjonują zastosowanie Xofigo wytyczne europejskie i polskie (EAU 2023, PTOK/PTU 2023), czyli po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem, lub nawet po wykorzystaniu wszystkich dostępnych linii leczenia (przy braku przeciwwskazań po NHT, docetakselu i kabazytakselu). Niemniej aktualne polskie wytyczne wyraźnie wskazują na możliwość zastosowania Ra-223 także w przypadku, gdy leczenie z zastosowaniem leków hormonalnych nowej generacji wdrożono w stadium mHSPC/nmCRPC (PTOK/PTU 2023). Natomiast FDA zarejestrowała wskazania dla Xofigo jako

leczenie pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (*FDA Xofigo 2019*), nie wskazując rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Powoduje to, że wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHT lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023*).

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne wnioskowane kryteria programu lekowego dotyczą umożliwienia zastosowania Ra-223 u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mCRPC oraz mHSPC (w związku z pojawieniem się takiej ścieżki terapeutycznej). Natomiast, zastosowanie NHA na etapie nmCRPC (druga z nowych ścieżek terapeutycznych), przy braku możliwości sekwencyjnego stosowania NHA w polskich warunkach, uniemożliwia powtórzenie leczenia NHA na etapie nowotworu przerzutowego, celem literalnego spełnienia kryterium programowego do zastosowania Ra-223. Niemniej należy uznać, uwzględniając także najnowsze polskie wytyczne *PTOK/PTU 2023*, że w tej sytuacji brak jest medycznego uzasadnienia do ponownego zastosowania NHA i ścieżka do włączenia Ra-223 nie zostaje dla pacjenta bezpowrotnie zamknięta.

Ponadto, u części chorych spełniających pozostałe kryteria zastosowania Xofigo, obciążonych objawowymi przerzutami ograniczonymi do kości, zasadne klinicznie wydaje się być zastosowanie terapii celowanej na te przerzuty, o udowodnionym wpływie na przeżycie, i dopiero po dalszej progresji choroby, a zwłaszcza wystąpieniu przerzutów trzewnych, wdrożenie chemioterapii. Przy braku medycznego uzasadnienia do zastosowania chemioterapii na tym etapie leczenia w części przypadków lekarz będzie mógł uznać, że jest możliwość zamiany poszczególnych linii leczenia u dedykowanych chorych i możliwość włączenia Xofigo przed chemoterapią.

Biorąc pod uwagę różne wskazania rejestracyjne (FDA, EMA), wytyczne kliniczne (w części nie precyzujące rodzaj leczenia stosowanego przed Xofigo) oraz, że główne badania RCT dla Xofigo i komparatorów prowadzono przed upowszechnieniem leków hormonalnych nowej generacji należy umożliwić włączenie prób RCT także niespełniających tego warunku, natomiast w przypadku badań RWE dopuścić te gdzie przeważająca większość chorych stosowała hormonoterapię nowej generacji, dzięki czemu możliwe będzie przeprowadzenie oceny po NHA.

5 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego, do terapii dichlorkiem radu-223 włączani będą pacjenci z mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji. Wynika z tego, że produkt leczniczy Xofigo będzie mógł być stosowany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej hormonoterapię nowej generacji na etapie mCRPC oraz u pacjentów, którzy otrzymali NGH na etapie nmCRPC i mHSPC.

Liczba pacjentów otrzymujących leczenie hormonoterapią nowej generacji

Aktualnie w ramach programu lekowego B.56 u pacjentów z rakiem prostaty w stadium mCRPC możliwe jest zastosowanie terapii abirateronem oraz enzalutamidem. Ponad to u pacjentów w stadium nmCRPC stosowane jest leczenie enzalutamidem, darolutamidem i apalutamidem, natomiast w stadium mHSPC – leczenie apalutamidem. Terapia apalutamidem we wskazaniu leczenia mHSPC refundowana jest od 2022 r. przez co na dzień tworzenia analizy nie są dostępne rzetelne dane uwzględniające zmiany w populacji pacjentów leczonych NGH, jednakże konserwatywnie założono, że ogólny trend zmiany liczebności pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji nie ulegnie zmianie. Do oszacowania liczby pacjentów leczonych NGH wykorzystano dane zamieszczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia na stronie www.statystyki.nfz.gov.pl, gdzie raportowane są dane o liczbie pacjentów otrzymujących daną substancję czynną w podziale na wskazania, w których jest refundowana w okresie od 2017 roku do 2022 roku. Dane dla poszczególnych substancji czynnych zsumowano, po czym do uzyskanej liczby pacjentów dopasowano trend liniowy ($I_{\text{pacjentów}} = 697 * \text{Rok} - 1\ 405\ 418$, $R^2 = 0,998$). Oszacowane liczby pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji w latach 2017-2022 wraz z ekstrapolowanymi danymi na lata 2023-2026 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu raka prostaty.

Rok	Liczba pacjentów leczonych NGH	Źródło
2017	1 391	statystyki.nfz.gov.pl
2018	2 046	
2019	2 680	
2020	3 506	
2021	4 061	
2022	4 899	
2023	5 538	Dane ekstrapolowane, trend liniowy

Rok	Liczba pacjentów leczonych NGH	Źródło
2024	6 236	
2025	6 933	
2026	7 631	
2027	8 328	
2028	9 026	
2029	9 723	

W latach 2025-2026 liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mCRPC, nmCRPC lub mHSPC będzie wynosiła kolejno **6 933** i **7 631** pacjentów.

Pacjenci bez przerzutów trzewnych

Jednym z głównych kryteriów do terapii lekiem Xofigo we wnioskowanym wskazaniu jest nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej. Z racji nieodnalezienia danych dotyczących polskiej populacji posłużono się badaniem *Yekeduz 2023*, w którym porównano wpływ na przeżycie całkowite pacjentów z mCRPC z przerzutami trzewnymi leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem oraz niesteroidowymi lekami antyandrogenowymi drugiej generacji. Na podstawie publikacji stwierdzono, że przerzuty trzewne występują u **15,2%** pacjentów z mCRPC. W związku z tym oszacowano, że w 2025 roku u **5 879** pacjentów nie zostanie stwierdzona obecność przerzutów trzewnych, natomiast w 2026 roku u **6 470** pacjentów.

Liczba pacjentów bez potwierdzonej mutacji BRCA1/2

Obecnie w ramach programu lekowego B.56 u pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po hormonoterapii nowej generacji, w przypadku potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2 możliwe jest zastosowanie olaparybu. Zakłada się, że w przypadku otrzymania pozytywnego wyniku testu genetycznego wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do terapii inhibitorem PARP zostaną włączeni do leczenia olaparybem. Z kolei pacjenci, u których nie zostanie potwierdzona obecność mutacji BRCA1/2 będą mogli otrzymać inny schemat leczenia dostępny w ramach programu lekowego, w tym terapię dichlorkiem radu-223. W badaniu *Leith 2022* testy genetyczne wykonano u 41% pacjentów, przy czym częstość występowania mutacji BRCA1/2 szacuje się na 12%. W związku z tym obliczono, że brak potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2 będzie dotyczył **95,1%** pacjentów, łącznie dla pacjentów

testowanych, u których wynik testu będzie negatywny jak i w przypadku pacjentów, u których nie wykonano testów diagnostycznych.

Odsetek pacjentów, u których występują objawy bólowe z powodu przerzutów do kości

Kluczowym kryterium włączenia do terapii Xofigo jest występowanie bólów kostnych wymagających stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223. Do określenia odsetka pacjentów spełniających powyższe kryterium kwalifikacji wykorzystano dane z publikacji *Kuppen 2022*. Głównym celem badania było określenie na podstawie rzeczywistych danych z praktyki klinicznej relacji między lekami poprawiającymi zdrowie kości a symptomatycznymi zdarzeniami kostnymi w trakcie leczenia holenderskich pacjentów z mCRPC. W badaniu określono, że objawowe przerzuty do kości stwierdzono u **41%** (759/1 899 * 100%) pacjentów. Oznacza to, że w latach 2025-2026 objawowe przerzuty do kości zostaną stwierdzone u **2 293 i 2 523** pacjentów.

Liczba pacjentów z co najmniej 6 przerzutami do kości

Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.56 jak i proponowanym projektem nowego programu lekowego B.56 do terapii dichlorkiem radu-223 kwalifikowani będą pacjenci z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości, potwierdzonymi w badaniu scyntygraficznym. W badaniu rejestracyjnym dla terapii Xofigo *ALSYMPCA* spośród 921 pacjentów włączonych do badania, 138 pacjentów miało mniej niż 6 przerzutów do kości. Oznacza to, że u **85%** pacjentów występuje przynajmniej 6 przerzutów kostnych.

Podsumowanie liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej w latach 2025-2026.

Tabela 21. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Kryterium włączenia	2025	2026
Pacjenci otrzymujący NGH (enzalutamid, apalutamid, abirateron, darolutamid)	6 933	7 631
<i>odsetek pacjentów bez przerzutów trzewnych: 84,8%</i>		
Liczba pacjentów z brakiem przerzutów trzewnych	5 879	6 470
<i>odsetek pacjentów bez potwierdzonej mutacji BRCA1/2: 95,1%</i>		

Kryterium włączenia	2025	2026
Liczba pacjentów bez potwierdzonej mutacji BRCA1/2	5 592	6 154
<i>odsetek pacjentów z objawowymi przerzutami do kości: 41,0%</i>		
Liczba pacjentów z objawowymi przerzutami do kości	2 293	2 523
<i>odsetek pacjentów z co najmniej 6. przerzutami do kości: 85,0%</i>		
Liczba pacjentów z co najmniej 6. przerzutami do kości	1 949	2 145

Na podstawie powyższego oszacowania określono, że do terapii produktem leczniczym Xofigo we wnioskowanym wskazaniu kwalifikować się będzie **1 949** pacjentów w 2025 roku oraz **2 145** pacjentów w 2026 roku.

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w *BIA Xofigo 2023*.

6 Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorek radu-223)

Produkt leczniczy Xofigo jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii, emitującym cząstki alfa. Jego substancja czynna, rad-223 (w postaci dichlorku 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 ($80 \text{ keV}/\mu\text{m}$) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej *in vivo*. Zasięg oddziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej $100 \mu\text{m}$ (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych (*ChPL Xofigo 2023*).

Na terenie Stanów Zjednoczonych produkt leczniczy został zarejestrowany do stosowania 15 maja 2013 r. (*FDA Xofigo 2013*), natomiast na terenie Unii Europejskiej 13 listopada 2013 r. (*KE Xofigo 2013*). Pierwotna decyzja na dopuszczenie do obrotu została wydana dla leku Xofigo we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych (*ChPL Xofigo 2013, FDA Xofigo 2013*). 28 września 2018 r. nastąpiła zmiana wskazania rejestracyjnego na terenie Unii Europejskiej dla produktu leczniczego Xofigo stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC (*KE Xofigo 2018*).

Pierwotnie dopuszczono do stosowania Ra-223 w dawce 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach, jednak decyzją Komisji Europejskiej EMEA/H/C/2653/II/11 z dnia 8 września 2015 r. oraz dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Opisana powyżej zmiana wynikała z konieczności dostosowania dawkowania leku Xofigo do zaktualizowanego standardu NIST (NIST SRM), wskazującego, że istnieje ok. 10% różnicy pomiędzy wartościami aktywności leku oznaczonymi wcześniej wg pierwotnej normalizacji opublikowanej w 2010 r. oraz po zastosowaniu nowej normy. Jak

wskazywano w komunikacie aktualizacja NIST SRM spowodowała liczbową zmianę oznaczonej aktywności Xofigo (tj. zmianę opisaną w ChPL dawki i radioaktywności w roztworze Xofigo), jednak bez wpływu na rzeczywistą ilość cząsteczek radioaktywnych podawanych do pacjent. W związku z powyższym opisana zmiana dawkowania z 50 kBq/kg masy ciała na 55 kBq/kg masy ciała nie powinna mieć wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność preparatu Xofigo (*NIST SRM Xofigo 2015*). Z tego względu jako rozpatrywaną interwencję traktuje się lek Xofigo podawany w dawce 50 kBq/kg masy ciała lub 55 kBq/kg masy ciała, w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xofigo z dnia 15 września 2023 r. (*ChPL Xofigo 2023*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorek radu-223).

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichloru radu-223)	
Zagadnienia rejestracji-	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/13/873/001
	Data
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 15 września 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Produkty radiofarmaceutyczne, inne produkty radiofarmaceutyczne, różne radiofarmaceutyki lecznicze
	Kod ATC
	V10XX03
	Dostępne preparaty
	Xofigo, 1100 kBq/mL, roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Produkt leczniczy Xofigo jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii, emitującym cząstki alfa. Jego substancja czynna, 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/μm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorku radu-223)

osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej *in vivo*. Zasięg oddziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 μm (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.

Działanie farmakodynamiczne

W porównaniu z placebo występowała istotna różnica na korzyść produktu leczniczego Xofigo dla wszystkich pięciu biomarkerów surowiczych obrotu kostnego, badanych w randomizowanym badaniu fazy II (markery tworzenia kości: frakcja kostna fosfatazy alkalicznej [ALP], całkowita ALP i N-terminalny propeptyd prokolagenu typu I [PINP], markery resorpcji kości: C-terminalny usieciowany telopeptyd kolagenu typu I/ C-terminalnego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I oznaczany w surowicy [S CTX-I] i usieciowany C-telopeptyd kolagenu typu I [ICTP]).

Badania elektrofizjologiczne serca/wydłużenie odstępu QT

W badaniu fazy III (ALSYMPCA) w podgrupie 29 pacjentów nie obserwowano znaczącego wydłużenia odstępu QT po dożylnym podaniu produktu leczniczego Xofigo w porównaniu do placebo.

Właściwości farmakokinetyczne

Wprowadzenie ogólne

Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano z 3 badań fazy I. Dane farmakokinetyczne uzyskano u 25 pacjentów przy aktywnościach w zakresie od 51 do 276 kBq/kg. Dane farmakokinetyczne, dotyczące biodystrybucji i dozymetrii uzyskano u 6 pacjentów po aktywności 110 kBq/kg podawanej dwukrotnie, w odstępie 6 tygodni, i u 10 pacjentów po aktywnościach 55, 110 lub 221 kBq/kg.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Xofigo jest podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego i tym samym jest w 100% biodostępny.

Dystrybucja i wychwyt przez narządy

Po wstrzyknięciu dożylnym rad-223 ulega szybko klirensowi z krwi i jest wprowadzany głównie do kości i przerzutów kostnych lub jest wydalany do jelita. Piętnaście minut po wstrzyknięciu około 20% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi. Po 4 godzinach około 4% wstrzykniętej aktywności pozostało we krwi, zmniejszając się do mniej niż 1% 24 godziny po wstrzyknięciu. Objętość dystrybucji była większa niż objętość krwi wskazując na dystrybucję do kompartmentów obwodowych. Po 10 minutach po wstrzyknięciu aktywność obserwowano w kościach i w jelitach. Po 4 godzinach po wstrzyknięciu kumulacja aktywności wystąpiła głównie w kościach i jelitach i wynosiła odpowiednio 61% i 49%. Nie zaobserwowano istotnego wychwytu w innych narządach, takich jak serce, wątroba, nerki, pęcherz moczowy i śledziona, po 4 godzinach po wstrzyknięciu.

Metabolizm

Rad-223 jest izotopem ulegającym rozpadowi i nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji z organizmu. Około 5% jest wydalane w moczu i nie ma dowodów na wydalanie przez wątrobę i drogi żółciowe. Pomiar całego ciała 7 dni po wstrzyknięciu (z korektą liczby rozpadów) wskazują, że mediana 76% podanej aktywności była wydalona z organizmu. Na szybkość eliminacji dichlorku radu-223 z przewodu pokarmowego wpływ ma duża zmienność szybkości pasażu jelitowego wśród populacji, z normalnym zakresem opróżniania jelit od raz na dobę do raz na tydzień.

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorku radu-223)

Wskazanie	<p>Liniowość lub nieliniowość</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne dichlorku radu-223 były liniowe w badanym zakresie aktywności (51 do 276 kBq/kg).</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Produkt leczniczy Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawka produktu leczniczego Xofigo to 55 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. Szczegółowe informacje dotyczące obliczenia objętości do podania, patrz punkt 12 ChPL.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Podeszły wiek</u> Ogólnie nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania lub w skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (w wieku < 65 lat) w badaniu fazy III. U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ rad-223 nie jest ani metabolizowany przez wątrobę ani wydalany poprzez żółć, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę dichlorku radu-223. Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> W badaniu klinicznym fazy III nie zaobserwowano istotnych różnic bezpieczeństwa stosowania lub w skuteczności między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLCR]: 50 do 80 mL/min), a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (CLCR: 30 do 50 mL/min) zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi (CLCR < 30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek. Jednak ze względu na fakt, że wydalanie w moczu jest minimalne i główną drogą eliminacji jest wydalanie z kałem, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek miały wpływ na farmakokinetykę dichlorku radu-223. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Stosowanie Xofigo u dzieci i młodzieży we wskazaniu raka gruczołu krokowego nie jest właściwe.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Xofigo jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty). Cewnik lub kaniulę do wkłucia dożylnego należy przepłukać izotonicznym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań przed wstrzyknięciem i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Xofigo. Dodatkowe instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego, patrz punkty 6.6 i 12 ChPL.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt Xofigo jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 4.4 ChPL).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorku radu-223)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Jednoczesne stosowanie z abirateronem i prednizonem/prednizolonem lub z systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH</p> <p>Wstępna analiza danych z badania klinicznego obejmującego pacjentów nieleczonych dotychczas chemioterapią z bezobjawowym lub skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i z chorobą postępującą z przerzutami do kości wykazała, wśród pacjentów otrzymujących Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 5.1 ChPL), zwiększone ryzyko złamań i trend w kierunku zwiększonej śmiertelności. Z tego względu produkt Xofigo jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (patrz punkt 4.3 ChPL). Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xofigo w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH; możliwe jest występowanie zwiększonego ryzyka śmiertelności i złamań. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego radem-223 i systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH. Dane dotyczące bezpiecznego okresu, po którym produkt leczniczy Xofigo może być podawany po leczeniu octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem i odwrotnie, są ograniczone. W oparciu o okres półtrwania produktu leczniczego Xofigo i abirateronu zaleca się, aby następczego leczenia produktem leczniczym Xofigo nie rozpoczynać przez co najmniej 5 dni od podania ostatniej dawki octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, natomiast następczego systemowego leczenia przeciwnowotworowego nie należy rozpoczynać przez co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Xofigo.</p>
	<p>Leczenie pacjentów z bezobjawowymi lub skąpoobjawowymi przerzutami do kości</p> <p>W badaniu klinicznym u pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, gdy produkt leczniczy Xofigo był dołączany do octanu abirateronu i prednizonu/prednizolonu, obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i złamań, 5 Nie ustalono korzyści z leczenia produktem leczniczym Xofigo u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i z jedynie bezobjawowymi przerzutami do kości. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xofigo w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i z tylko bezobjawowymi przerzutami do kości. U dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i skąpoobjawowymi przerzutami do kości należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko, biorąc pod uwagę, że w celu osiągnięcia korzyści z leczenia może być wymagana duża aktywność osteoblastyczna (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Pacjenci z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości</p> <p>W badaniach klinicznych u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości występowało zwiększone ryzyko złamań i nie wykazywali oni statystycznie znamiennych korzyści pod względem czasu przeżycia. Zaplanowana wcześniej analiza podgrup również wykazała, że poprawa przeżycia całkowitego u pacjentów z całkowitą aktywnością fosfatazy zasadowej ALP < 220 U/l nie była znamienna. Z tego względu nie zaleca się stosowania radu-223 u pacjentów z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię (patrz punkt 4.8 ChPL). Dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Xofigo. Przed pierwszym podaniem bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) powinna wynosić $\geq 1,5 \times 10^9 /l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9 /l$ i hemoglobina $\geq 10,0 \text{ g/dl}$. 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. <i>external beam radiation therapy</i>, EBRT) oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i zaawansowanym rozsiewem w kościach (EOD4 „superscan”). U tych pacjentów w badaniu fazy III odnotowano</p>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorku radu-223)

zwiększoną liczbę przypadków działań niepożądanych widocznych w obrazie krwi, takich jak neutropenia i trombocytopenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia cytotoksyczną chemioterapią po leczeniu produktem leczniczym Xofigo. Dostępne są ograniczone dane wskazujące, że pacjenci otrzymujący leczenie cytotoksyczne po leczeniu produktem leczniczym Xofigo wykazują podobny profil hematologiczny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię po stosowaniu placebo (patrz również punkt 5.1 ChPL).

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy

Nie badano ani bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy. Biorąc pod uwagę wydalanie produktu leczniczego Xofigo z kałem, promieniowanie może powodować nasilenie ostrego zapalenia jelit. Produkt leczniczy Xofigo należy stosować wyłącznie po wnikliwej ocenie stosunku 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

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa ryzyko złamań kości. W badaniu klinicznym dołączenie produktu leczniczego Xofigo do octanu abirateronu i prednizonu/prednizolonu zwiększało około trzykrotnie częstość występowania złamań w grupie otrzymującej produkt leczniczy Xofigo (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL). Zwiększone ryzyko złamań obserwowano w szczególności u pacjentów z osteoporozą w wywiadzie oraz u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości. Uważa się, że produkt leczniczy Xofigo kumuluje się w obszarach dużego obrotu kostnego, takich jak obszary zajęte przez chorobę zwyrodnieniową kości (osteoporoza) lub niedawne (mikro-)złamania, zwiększając ryzyko złamań. Inne czynniki, takie jak jednoczesne stosowanie steroidów, również mogą zwiększać ryzyko złamań. Przed rozpoczęciem leczenia radem-223 należy dokładnie ocenić stan kości (np. za pomocą scyntygrafii, pomiaru gęstości mineralnej kości) oraz wyjściowe ryzyko złamań u pacjentów (np. osteoporoza, mniej niż 6 przerzutów do kości, leki zwiększające ryzyko złamań, mały indeks masy ciała) i uważnie je monitorować przez co najmniej 24 miesiące. Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia za pomocą produktu leczniczego Xofigo należy rozważyć środki prewencyjne, takie jak stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów z dużym wyjściowym ryzykiem złamań należy dokładnie ocenić korzyści z leczenia, aby przewyższały one ryzyko. 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 produktem leczniczym 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 leczniczy 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 jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad wrodzonych. 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.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichloru radu-223)

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa występowanie biegunki, nudności i wymiotów (patrz punkt 4.8 ChPL) co może prowadzić do odwodnienia. Doustne przyjmowanie płynów oraz stan nawodnienia pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności zasięgnięcia pomocy medycznej w przypadku wystąpienia ciężkich lub długotrwałych biegunek, nudności, wymiotów. Pacjenci, u których występują objawy odwodnienia lub hipowolemii powinni natychmiast zostać poddani leczeniu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

W zależności od podanej objętości ten produkt leczniczy może zawierać do 2,35 mmol (54 mg) sodu na dawkę co odpowiada 2,7 % zalecanej przez WHO dziennej dawki wynoszącej 2 g sodu dla dorosłych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Xofigo powinien być podawany wyłącznie przez personel upoważniony do stosowania preparatów radiofarmaceutycznych w wyznaczonych placówkach klinicznych (patrz punkt 6.6) i po ocenie pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza.

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Xofigo nie jest finansowany ze środków publicznych (*MZ 11/12/2023*). 31 października 2023 r. zakończyła się ważność decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu dla leku Xofigo w ramach programu lekowego B.56. LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61) a od 1 listopada 2023 r. nie jest on refundowany w ramach wspomnianego programu. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w celu finansowania leku Xofigo – w ramach kontynuacji leczenia dla pacjentów, którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji (*MZ 20/10/2023*).

7 Rekomendacje agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Xofigo było przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”. W związku z podaną oceną wydano warunkowe pozytywne stanowiska/rekomendacje:

- stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 30 marca 2015 r. (*AOTMiT SRP 38/2015*);
- rekomendację Prezesa AOTMiT nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r. (*AOTMiT RP 26/2015*).

Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego (do progu efektywności kosztowej). W ocenie Rady Przejrzystości przedstawiony instrument dzielenia ryzyka był niewystarczający (*AOTMiT SRP 38/2015*). Prezes AOTMiT w rekomendacji wskazywał na możliwość objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo pod warunkiem zapewnienia, że miesięczne koszty terapii dwuchlorkiem radu-223 nie będą wyższe niż analogiczne, ponoszone przez płatnika publicznego w ramach finansowania terapii octanem abirateronu i wprowadzenia wskazywanych w treści rekomendacji zmian zapisów w kryteriach programu lekowego:

- doprecyzowania i zmian zdefiniowanego w projekcie programu pojęcia progresji nowotworu;
- rozważenia objęcia programem również chorych z mniejszą niż 6 liczbą przerzutów;
- usunięcia zaproponowanego w projekcie programu kryterium spodziewanej długości życia powyżej 6 miesięcy (*AOTMiT RP 26/2015*).

Należy przy tym zauważyć, że od listopada 2017 r. produkt leczniczy Xofigo (dichlorek radu-223) został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” – stanowiącego załącznik B.56. do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W 2018 r. (pismo z dnia 04.06.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał do AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (Radium

dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” po wprowadzeniu zmian dotyczących definicji progresji choroby (AOTMiT 100/2018). Opinią Rady Przejrzystości nr 156/2018 z dnia 2 lipca 2018 r. uznano za zasadne proponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorekiem radu-223, polegające na zmianie zapisu w punkcie 3a) programu poprzez zdefiniowanie progresji nowotworu jako „wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml” (AOTMiT ORP 156/2018).

W tym samym roku (pismo z dnia 03.08.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał do AOTMiT kolejne zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo w ramach wspomnianego programu lekowego po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem. Proponowana zmiana polegała na zmianie zapisu w punkcie pkt. 4.1. ppkt 6 ww. programu lekowego definiującym wielkości przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, z zapisu „brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej” na zapis „brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej” (AOTMiT 159/2018). Opinią Rady Przejrzystości nr 228/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne jej wprowadzenie. Argumentowano jednak, że warunkiem koniecznym wprowadzenia do programu lekowego proponowanej zmiany byłoby, zdaniem Rady, jednoczesne wprowadzenie zmian uwzględniających zalecenia *European Medicines Agency* (EMA) (EMA/500948/2018) z dnia 27 lipca 2018 r., w której zaleca się ograniczenie stosowania preparatu Xofigo do chorych, którzy przebyli dwie linie leczenia systemowego z powodu uogólnionego raka gruczołu krokowego lub do chorych, którzy nie mogą otrzymać takiego leczenia i w której EMA przestrzega ponadto przed jednoczesnym stosowaniem preparatu Xofigo wraz z octanem abirateronu (Zytiga) i kortykosteroidami (AOTMiT ORP 228/2018).

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xofigo w leczeniu CRPC przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Data ostatniego wyszukiwania: 26.10.2023 r.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Xofigo odnaleziono na stronach: AWMSG (AWMSG 2013), HAS (HAS 2014, HAS 2016, HAS 2019), IQWiG/G-BA (IQWiG 2014, G-BA 2014, IQWiG 2019, G-BA 2019), NCPE (NCPE 2014), NICE (NICE 2016), PBAC (PBAC 2017), SMC (SMC 2015).

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xofigo w leczeniu CRPC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	2019	negatywna, lek refundowany	Wskazanie: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. Eksperci IQWiG wskazali brak dodatkowej korzyści w ocenianej populacji. Ostateczna ocena G-BA wskazywała na zasadność objęcia finansowaniem leku Xofigo.
		2014	pozytywna	Wskazanie: do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Wyróżniono dwie subpopulacje z odmiennymi komparatorami: 1) chorych, dla których podstawowym celem leczenia było wydłużenie przeżycia – za komparator wybrano docetaksel w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem oraz 2) chorych, dla których podstawowym celem leczenia było uzyskanie kontroli objawów i zapobiegnięcie późniejszym komplikacjom, u których brak możliwości zastosowania docetakselu – jako komparator wskazano BSC. Eksperci IQWiG wskazali na istnienie poważnej (<i>major</i>) dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat leczonych bisfosfaniami i umiarkowanej (<i>minor</i>) dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat nieleczonych bisfosfaniami. Ostateczna ocena G-BA wskazywała na zasadność objęcia finansowaniem leku Xofigo.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2019	pozytywna	Wskazanie: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. ASMR: IV stopień- <i>mineur</i>
		2016	pozytywna	Wskazanie: do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. ASMR: IV stopień- <i>mineur</i>
		2014	pozytywna	Wskazanie: do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				SMR: <i>important</i> ; ASMR: IV stopień- <i>mineur</i>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2017	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowe, z ≥ 2 objawowymi przerzutami do kości, z ECOG ≤ 2 , po niepowodzeniu leczenia docetakselem z uwagi na wykształconą oporność lub nietolerancję, lub u których nie można było zastosować docetakselu z uwagi na przeciwwskazania, u pacjentów nieleczonych wcześniej octanem abirateronu lub enzalutamidem lub z nietolerancją takiego leczenia wymagającą jego całkowitego zaprzestania.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2016	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowe, z objawowymi przerzutami do kości, przy braku przerzutów do narządów trzewnych, jedynie w przypadku pacjentów uprzednio leczonych docetakselem lub w przypadku braku możliwości jego zastosowania i pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach <i>patient access scheme</i> .
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2015	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Ocena prowadzona w ramach kryteriów oceny dla leków sierocych/chorób rzadkich (<i>orphan process</i>) i terapii stosowanych u schyłku życia (<i>end of life</i>).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2014	negatywna, lek refundowany	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Rekomendacja negatywna z uwagi na brak efektywności kosztowej. W grudniu 2015 r. lek Xofigo został zaaprobowany do refundacji na mocy niejawnych negocjacji cenowych pomiędzy HSE a Wnioskodawcą.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AW-TTC)	2013	ocena wstrzymana	<u>Wskazanie:</u> do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. <u>Ocena wstrzymana z uwagi na ocenę przed NICE.</u>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	-	-	-

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>			

HSE – *Health Service Executive.*

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Produkt leczniczy był dwukrotnie poddany ocenie przez niemiecką agencję IQWiG. W 2014 r. ocena prowadzona była w ramach wskazania rejestracyjnego obowiązującego w momencie oceny tj. u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, w dwóch subpopulacjach z odmiennymi komparatorami: 1) chorych, dla których podstawowym celem leczenia było wydłużenie przeżycia – za komparator wybrano docetaksel w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem oraz 2) chorych, dla których podstawowym celem leczenia było uzyskanie kontroli objawów i zapobiegnięcie późniejszym komplikacjom, u których brak możliwości zastosowania docetakselu – jako komparator wskazano BSC (zdefiniowane jako np. leczenie bólu, zastosowanie bisfosfonianów i/lub radioizotopów). W opinii ekspertów IQWiG brak było dowodów naukowych umożliwiających porównanie dichlorku radu-223 vs docetaksel, co spowodowało wydanie opinii o braku dodatkowych korzyści w pierwszej z populacji. Dla drugiej z populacji ocenę prowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego *ALSYMPCA*, co pozwoliło na wydanie opinii o istnieniu poważnej (*major*) dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat leczonych bisfosfanianami i umiarkowanej (*minor*) dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat nieleczonych bisfosfanianami (*IQWiG 2014*). Ostateczna ocena G-BA wskazywała na zasadność objęcia finansowaniem leku Xofigo (*G-BA 2014*). Ocena w 2019 r. związana była ze zmianą wskazania rejestracyjnego na wskazanie: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. W ramach oceny przeprowadzono porównanie w podgrupach chorych: 1) u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia systemowego z komparatorami octan abirateronu, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid i 2) niekwalifikujących się do leczenia systemowego mCRPC z komparatorem BSC. Wnioskodawca przedstawił do oceny dane z badania rejestracyjnego *ALSYMPCA* (vs BSC), dane z bazy *Flatiron Health* (vs różnego rodzaju leczenie systemowe) oraz uzupełniająco dla niektórych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa na podstawie danych z prób jednoramiennych *PARABO* i *REASSURE*. W opinii ekspertów IQWiG przedstawione dowody naukowe nie odpowiadały zdefiniowanym populacjom chorych, co spowodowało wydanie opinii o braku dodatkowych korzyści we wnioskowanej populacji (*IQWiG 2019*). Decyzja G-BA wskazywała na zasadność objęcia finansowaniem leku Xofigo (*G-BA 2019*).

Francuska agencja HTA trzykrotnie oceniała lek Xofigo. W 2014 eksperci HAS zarekomendowali finansowanie dichloreku 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. Jak wskazano w uzasadnieniu rekomendacji w oparciu o wyniki badania ALSYMPCA zastosowanie preparatu Xofigo przynosi znaczące korzyści w porównaniu z aktualną praktyką stosowaną u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych (*important* w ocenie SMR, z fr. *Service Médical Rendu*) i pozwala na uzyskanie niewielkich rzeczywistych dodatkowych korzyści terapeutycznych w ocenianej populacji względem placebo/ BSC (IV stopień [*mineur*] w ocenie ASMR, z fr. *Amélioration du service médical rendu*). Jak zauważono, jest to nowa opcja terapeutyczna dla tej grupy pacjentów. Natomiast ze względu na brak danych porównawczych vs octan abirateronu niejasne pozostaje miejsce Xofigo w schematach terapeutycznych, tj. kolejność stosowania Xofigo i octanu abirateronu (*HAS 2014*). Kolejna ocena prowadzona była w oparciu o dane z 3-letniego okresu obserwacji dla populacji ogólnej i dane z analizy *post-hoc* dla podgrup pacjentów leczonych lub nie docetaksem w badaniu ALSYMPCA oraz dane z dwóch programów wczesnego dostępu do leczenia. W ocenie ekspertów HAS dane te nie wpływają na wcześniejszą ocenę ASMR (*HAS 2016*). Ocena w 2019 r. związana była ze zmianą wskazania rejestracyjnego na wskazanie: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. W jej wyniku dla leku Xofigo ponownie przyznano w ocenie ASMR: IV stopień – *mineur*. Pod uwagę wzięto ponownie wyniki badania ALSYMPCA, znane dane dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Xofigo oraz nowozidentyfikowane sygnały dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania związane z ryzykiem złamań i zwiększonym ryzykiem rozwoju przerzutów trzewnych i do węzłów chłonnych, jednocześnie wskazując na brak alternatywnego postępowania w ocenianej populacji chorych tj. otrzymujących uprzednio ≥ 2 linie leczenia lub niekwalifikujących się do innych terapii systemowych stosowanych w leczeniu mCRPC (*HAS 2019*).

Australijski organ HTA PBAC oceniał lek Xofigo w 2017 r. we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowe, z ≥ 2 objawowymi przerzutami do kości, z ECOG ≤ 2 , po niepowodzeniu leczenia docetaksem z uwagi na wykształconą oporność lub nietolerancję, lub u których nie można było zastosować docetakselu z uwagi na przeciwwskazania, u pacjentów nieleczonych

wcześniej octanem abirateronu lub enzalutamidem lub z nietolerancją takiego leczenia wymagającą jego całkowitego zaprzestania. Jak zaznaczono w rekomendacji, wcześniej w kwietniu 2014 r., *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) zarekomendował stosowanie Ra-223 w leczeniu pacjentów z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi na podstawie wyników analiz kosztów-użyteczności w porównaniu z BSC, Sr-89 i Sm-153 oraz analiz kosztów-minimalizacji względem octanu abirateronu i kabazytakselu. W trakcie oceny przed PBAC jako komparator wskazano octan abirateronu, kabazytaksel i enzalutamid, a ocena prowadzona była w oparciu o wyniki porównania pośredniego na podstawie danych z prób *ALSYMPCA*, *TROPIC* (dla kabazytakselu) i *COU-AA-301* (dla octanu abirateronu) (wszystkie uwzględnione dowody były już rozpatrywane na etapie oceny przed MSAC). O stosunku skuteczności/ryzyko dla porównania Ra-223 vs enzalutamid wnioskowano na podstawie wyników Ra-223 vs octan abirateronu. Porównanie pośrednie wskazywało na porównywalną skuteczność ocenianych terapii w zakresie wpływu na przeżycie całkowite – odpowiednio dla porównania Ra-223 vs kabazytaksel HR=0,99 (95% CI: 0,78; 1,27) i vs octan abirateronu HR=0,94 (95% CI: 0,74; 1,19), czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego oraz poprawy w zakresie oceny bólu kostnego. Ogółem, wykazano przewagę Ra-223 względem kabazytakselu w zakresie oceny bezpieczeństwa (zwłaszcza zdarzeń hematologicznych o nasileniu ≥ 3 stopnia tj. neutropenia, gorączka neutropeniczna) oraz zbliżony profil bezpieczeństwa dichlorku radu i octanu abirateronu. Powyższe wyniki pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków: o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 vs octan abirateronu, a tym samym vs enzalutamid oraz o wyższości Ra-223 vs kabazytaksel w zakresie bezpieczeństwa i o porównywalnej skuteczności tych dwóch technologii lekowych (*PBAC 2017*).

W 2016 r. brytyjska agencja NICE wydała rekomendację w której wskazano, że stosowanie dichlorku radu-223 jest zalecane w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, jedynie w przypadku pacjentów leczonych uprzednio docetakselem lub w przypadku braku możliwości jego zastosowania i pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach *patient access scheme*. Pacjenci którzy rozpoczęli już leczenie dichlorkiem 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. Rekomendacja ta zastąpiła wcześniej opracowany dokument, TA376, przy czym jak zaznaczono, skupiono się głównie na zaktualizowanych analizach kosztów-efektywności dla podgrupy pacjentów nieleczonych uprzednio docetakselem i tych, u których brak możliwości jego zastosowania, a pozostałe informacje pochodzą z dokumentacji złożonej do wniosku TA376 (*NICE 2016*), opisanych w *committee papers* (*NICE 2016a*).

Ocenę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego *ALSYMPCA*. Początkowo, w ramach *final scope*, jako komparatory wskazano octan abirateronu i najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – dla pacjentów leczonych docetakselem i nieleczonych docetakselem oraz docetaksel – dla pacjentów nieleczonych docetakselem. Po konsultacji z ekspertami klinicznymi odstąpiono od porównania z octanem abirateronu w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio docetakselem z uwagi na fakt, że wskazanie rejestracyjne dla tej substancji obejmowało pacjentów bezobjawowych lub skąpoobjawowych, u których zastosowanie CTH nie jest jeszcze wskazane klinicznie, podczas gdy dla Ra-223 obejmuje leczenie chorych objawowych. W przypadku pacjentów z progresją po leczeniu docetakselem uznano, że octan abirateronu stanowi właściwy komparator dla Ra-223. Odstąpiono także od porównania z docetakselem z dwóch powodów: 1) wskazywano, że leczenie Ra-223 nie będzie stosowane w populacji pacjentów niestosujących uprzednio docetakselu, z uwagi na fakt, że w pierwszej kolejności należy u nich zastosować docetaksel, jako opcję preferowaną; 2) z kolei w podgrupie chorych, u których nie stosowano leczenia docetakselem z uwagi na odmowę podjęcia takiego leczenia przez pacjenta lub występujące przeciwwskazania do niego stosowane jest wyłącznie BSC. Na podstawie wyników badania *ALSYMPCA* wykazano efektywność kliniczną dichlorek radu-223 stosowanego w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do stosowania samego BSC, w zakresie znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego czy czasu do wystąpienia pierwszego SRE. Wyniki przedstawionego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o dane z badań *ALSYMPCA* i *COU-AA-301* pozwalają przypuszczać, że dichlorek radu-223 i octan abirateronu mają podobną skuteczność w opóźnianiu progresji choroby i przedłużaniu przeżycia. W oryginalnym wniosku TA376 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. Ponowna ocena prowadzona w ramach podgrupy pacjentów nieleczonych uprzednio docetakselem i tych, u których brak możliwości jego zastosowania wykazała, że współczynnik ICER dla porównania z BSC wyniósłby prawdopodobnie poniżej 50 000 £ za QALY, a leczenie Ra-223 zostało uznane technologią medyczną wydłużającą przeżycie na końcowym etapie choroby (*life-extending end-of-life*) w ocenianej populacji. Z tego względu należy uznać dichlorek radu-223 za technologię efektywną kosztowo. Podobnie, w populacji pacjentów leczonych uprzednio docetakselem zdecydowano o przyjęciu pragmatycznego podejścia do oceny niepewności oszacowania związanej z wieloma zidentyfikowanymi czynnikami, a prawdopodobny ICER za akceptowalny, w związku z czym również w tej podgrupie chorych dichlorek radu-223 uznano za technologię efektywną kosztowo

(NICE 2016). Z uwagi na rozpoczęcie procesu oceny przed NICE walijska agencja HTA AWMSG odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny (AWMSG 2013).

Eksperti szkockiej agencji HTA oceniali lek Xofigo w 2015 r. we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, w ramach kryteriów oceny dla leków sierocych/chorób rzadkich (*orphan process*) i terapii stosowanych u schyłku życia (*end of life*). Biorąc pod uwagę wyniki badania *ALSYMPCA*, w którym wykazano efektywność kliniczną dichlorku radu-223 stosowanego w połączeniu z BSC w porównaniu do stosowania samego BSC, w zakresie znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz korzyści płynące z uzgodnionego *Patient Access Scheme* (PAS) pozwalające osiągnąć ICER na poziomie 20 583 £/QALY dla populacji ogólnej oraz 23 168 £/QALY w subpopulacji pacjentów, u których niemożliwe było zastosowanie docetakselu, uznano dichlorek radu-223 za efektywny kosztowo, tym samym rekomendując refundację leku Xofigo w ramach *NHS Scotland* (SMC 2015). Na portalu SMC zamieszczono również adnotację, że w związku ze zmianą zakresu wskazania rejestracyjnego na w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC lek należy stosować zgodnie z zakresem jego dopuszczenia do obrotu.

W 2014 r. opublikowano dokument, w którym irlandzka agencja HTA NCPE nie rekomenduje 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, przy cenie produktu zaproponowanej przez Wnioskodawcę. W ocenie NCPE efektywność kosztowa dichlorku radu-223 nie została potwierdzona. 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 tj. średniej liczby iniekcji w badaniu *ALSYMPCA* – ICER wyniósł 79 948 € za QALY i znajdował się powyżej progu 45 000 € za QALY. Eksperti NCPE testowali również wariant zakładający podanie pełnego leczenia, zgodnego z zapisami ChPL, tj. 6 iniekcji. Przy taki założeniu zaobserwowano wzrost współczynnika ICER do wartości 93 185 € za QALY. W analizach Wnioskodawcy wykazano efektywność kosztową dla porównania dichlorku radu-223 z octanem abirateronu w subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali docetaksel.

Jednakże w wariantcie testowanym przez ekspertów NCPE zakładającym 6 iniekcji oraz niższą cenę komparatora (octanu abirateronu), dichlorek radu-223 nie był efektywny kosztowo względem octanu abirateronu (ICER 80 361 €/QALY). W grudniu 2015 r. lek Xofigo został zaaprobowany do refundacji na mocy niejawnych negocjacji cenowych pomiędzy *Health Service Executive* (HSE) a Wnioskodawcą (NCPE 2014).

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Do 1 listopada 2023 r. pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe było (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Po tej dacie leczenie Ra-223 zostało uniemożliwione, z wyjątkiem chorych którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji.

Rozważany problem decyzyjny odnosi się do możliwości przywrócenie możliwości finansowania leczenia Ra-223 na zasadach określonych wnioskowanym programem lekowym tj. w populacji refundacyjnej obejmującej chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

W chwili obecnej, przy braku finansowania leczenia Ra-223 (dla chorych nowo rozpoczynających terapię) stosowane są leki refundowane i udostępniane w katalogu chemioterapii lub w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56 do *MZ 11/12/2023*) tj. istnieje możliwość zastosowania CTH lub NHA. Należy mieć przy tym na uwadze, że wytyczne praktyki klinicznej jasno wskazują, że na wybór sposobu leczenia chorych na mCRPC (w tym na możliwość zastosowania Ra-223) największy wpływ ma leczenie zastosowane na wcześniejszych etapach choroby.

W warunkach polskich na poszczególnych etapach leczenia finansowane są w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii następujące NHA:

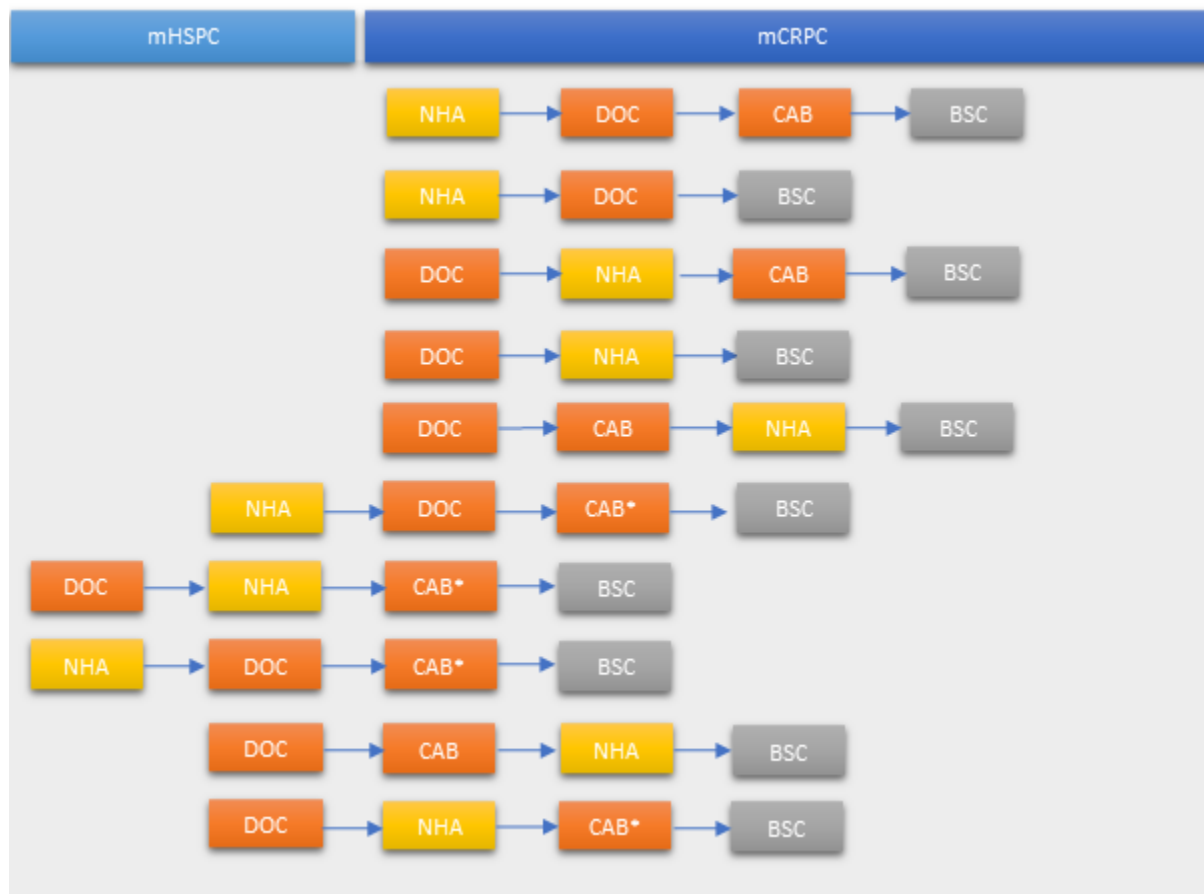
- w leczeniu mHSPC octan abirateronu, apalutamid;
- w leczeniu nmCRPC octan abirateronu, apalutamid, darolutamid, enzalutamid;
- w leczeniu mCRPC octan abirateronu, enzalutamid.

Zgodnie z zasadami określonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie dopuszcza się możliwości sekwencyjnego zastosowania leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi. Zapisy obowiązującego programu lekowego wskazują, że w jego ramach finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii (kabazytaksel po docetakselu) i jedną linię terapii inhibitorem PARP. Z kolei adnotacja dotycząca możliwości zastosowania octanu abirateronu stanowi, że lek ten może być zastosowany tylko w jednym z objętych refundacją wskazań. Octan abirateronu nie może być także zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym NHA (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). W praktyce oznacza to, że u chorych leczonych NHA na etapie choroby mHSPC lub nmCRPC nie ma możliwości ponownego zastosowania leków z tej grupy na etapie leczenia mCRPC.

W odniesieniu do możliwości zastosowania CTH, należy wskazać, że warunki refundacyjne dla terapii docetakselem i kabazytakselem są odmienne. W przypadku pierwszego z nich w Obwieszczeniu MZ nie zawarto ograniczeń dotyczących etapu leczenia PC, a więc chorzy mogą, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, otrzymać leczenie to na etapie leczenia przed mCRPC. Z kolei do rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wymaga się by leczenie to prowadzić po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC.

Możliwe aktualne ścieżki terapeutyczne przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Aktualne ścieżki terapeutyczne pacjentów polskich z mCRPC.



Przedstawione powyżej ścieżki leczenia nie uwzględniają olaparuby, stosowanego jako opcja pierwszego wyboru chorych z mutacją *BRCA1/2*.
* - lub BSC jeżeli linia z kabazytaksemel zostanie pominięta.

Zastosowanie Ra-223 zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji umożliwi finansowania leczenia Ra-223, u chorych z progresją po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania. Populacja ta obejmuje więc zarówno chorych, którzy leczenie CTH i NHA otrzymali na etapie leczenia mCRPC (i jest to populacja zgodna z populacją, w której Ra-223 był objęty refundacją do 1 listopada 2023 r.) oraz pacjentów, którzy otrzymali tego typu leczenie na etapie choroby przerzutowej wrażliwej na kastrację, zgodnie z kryterium zastosowania takiego leczenia z powodu przerzutowego PC). Na wykresie poniżej przedstawiono w uproszczeniu ścieżki leczenia możliwe do zastosowania po objęciu refundacją Ra-223 na wnioskowanych warunkach.

Analizując poniższy schemat oraz wytyczne kliniczne, w rozważanej populacji refundacyjnej jak właściwe komparatory należy wskazać CTH: kabazytaksel oraz BSC/placebo.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykres 3. Możliwości leczenia pacjentów polskich z mCRPC po refundacji Ra-223.



-- lub BSC jeżeli linia z kabazytaksemem zostanie pominięta.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby zdrowotne wnioskowane kryteria programu lekowego dotyczą umożliwienia zastosowania Ra-223 u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mCRPC oraz mHSPC (w związku z pojawieniem się takiej ścieżki terapeutycznej). Natomiast, zastosowanie NHA na etapie nmCRPC (druga z nowych ścieżek terapeutycznych), przy braku możliwości sekwencyjnego stosowania NHA w polskich warunkach, uniemożliwia powtórzenie leczenia NHA na etapie nowotworu przerzutowego, celem literalnego spełnienia kryterium programowego do zastosowania Ra-223. Niemniej należy uznać, uwzględniając także najnowsze polskie wytyczne *PTOK/PTU 2023*, że w tej sytuacji brak jest medycznego uzasadnienia do ponownego zastosowania NHA i ścieżka do włączenia Ra-223 nie zostaje dla pacjenta bezpowrotnie zamknięta.

FDA lek Xofigo zarejestrowała w leczeniu pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (*FDA Xofigo 2019*), bez wskazywania na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia. W ślad za tym wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii mCRPC należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023*). Również dostępne dowody kliniczne wskazują, że możliwe jest zastosowanie Xofigo we wcześniejszej linii leczenia mCRPC (przed chemioterapią), co pozwala wdrożyć to leczenie celowane na przerzuty kostne jeszcze przed pogorszeniem stanu pacjenta i wystąpienia przerzutów trzewnych, a także podać pełne 6 cykli leczenia, co pozwala na maksymalizację efektów zdrowotnych i poprawę przeżycia (*Cheng 2019*). W takiej sekwencji chemioterapię można zastosować u pacjenta po Xofigo (np. gdy pojawią się przerzuty trzewne), o ile nie doszło do rozwoju mielosupresji. Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zakresie możliwości udostępnienia polskim pacjentom terapii Ra-223 na wcześniejszym etapie leczenia, będącego jedyną terapią przerzutów kostnych o udowodnionym wpływie na przeżycie. Przy braku medycznego uzasadnienia do zastosowania chemioterapii na tym etapie leczenia w części przypadków lekarz będzie mógł uznać, że jest możliwość zamiany poszczególnych linii leczenia u dedykowanych chorych i możliwość włączenia Xofigo przed chemioterapią. **W związku z powyższym jako komparator w tak sformułowanej części populacji refundacyjnej („brak medycznego uzasadnienia do ich zastosowania”) należy rozważyć chemioterapię docetakselem.**

W przeszłości wskazywano, że u chorych na mCRPC z przerzutami do kości mogą być zastosowane również inne radioizotopy. W Polsce refundowane jest leczenie przeciwbólowe zmian przerzutowych do kości z zastosowaniem radioizotopu Sr-89 lub Sm-153 (*NFZ 68/2023/DSOZ*), jednak zgodnie z

wytycznymi PTOK terapie te traktowane są obecnie jako element radioterapii paliatywnej PC (PTOK/PTU 2023), gdyż nie wpływają na przeżycie pacjentów, a jedynie zmniejszają dolegliwości bólowe. Dodatkowo zastosowanie takiego leczenia stanowi istotne obciążenie dla chorych – z powodu szerokiego spektrum promieniowania beta związane jest ze znaczną toksycznością, w tym z wysokim ryzykiem mielosupresji (Sartor 2023). Na podstawie analizy danych udostępnionych na portalu statystycznym Jednorodnych Grup Pacjentów (przy czym dane te ograniczone są do lat 2017-2019) widocznym jest ponadto, że odsetek pacjentów z mCRPC korzystających z leczenia przeciwbólowego zmian przerzutowych do kości Sr-89 i Sm-153 był bardzo niski, od 5 do 11 chorych (JGP 2023). Biorąc pod uwagę wskazane powyżej miejsce radioterapii z zastosowaniem Sr-89 i Sm-153 w algorytmie leczenia pacjentów z mCRPC określonego jako leczenie o charakterze paliatywnym, stosowane w celu łagodzenia dolegliwości bólowych, nie będącego postępowaniem terapeutycznym celowanym na poprawę przeżycia pacjentów, a obciążonego wysoką toksycznością dla chorych oraz niski udział tej terapii w leczeniu polskich chorych należy wskazać, że **radioterapia Sr-89 i Sm-153 nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223**.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej chorym z wcześniej leczonym mCRPC z przerzutami można również zaoferować leczenie radioizotopem ^{177}Lu -PSMA-617. Produkt leczniczy Pluvicto wskazany jest do stosowania pacjentów z postępującym mCRPC którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach z obecnością PSMA (ChPL Pluvicto 2023), który to antygen ulega zwiększonej ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami zdrowymi, dzięki czemu ^{177}Lu -PSMA-617 w sposób wybiórczy identyfikuje komórki nowotworowe PC. Wskazuje to, że leczenie ^{177}Lu -PSMA-617 obejmuje szerszą grupę pacjentów niż dedykowaną Ra-223 tj. również chorych z przerzutami trzewnymi. Możliwość refundacji leczenia radioizotopem lutetu była przedmiotem oceny AOTMiT zgodnie z art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) dotyczącego technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (AOTMiT 15/03/2023), jednak ostatecznie terapia ta nie została uwzględniona na opublikowanej przez Ministra Zdrowia liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności (MZ 30/06/2023). Z uwagi na omówione powyżej rozbieżności w zakresie wskazania rejestracyjnego i wynikających z niego możliwości leczenia różnych grup chorych na mCRPC oraz brak refundacji leczenia z zastosowaniem ^{177}Lu -PSMA-617 w warunkach polskich we wnioskowanej populacji chorych należy wskazać, że **terapia ^{177}Lu -PSMA-617 nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223**.

Odnosząc się do wytycznych klinicznych należy zauważyć, że u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej NHA jako możliwe do zastosowania wskazywane są również inhibitory PARP. Refundowany w warunkach polskich olaparyb jest możliwy do zastosowania u pacjentów z progresją (def. jako progresja zmian w układzie kostnym, narządach wewnętrznych lub tkankach miękkich w badaniach obrazowych) podczas terapii NHA (przy czym możliwe jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii). Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie mutacji *BRCA1/2* jest czynnikiem determinującym wybór ścieżki postępowania terapeutycznego i w pierwszej kolejności u chorych tych stosowane są właśnie inhibitory PARP, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że **terapia olaparybem nie stanowi właściwego komparatora dla Ra-223**, gdyż w polskich warunkach refundacyjnych pacjenci z potwierdzoną mutacją *BRCA1/2* w pierwszej kolejności kwalifikowani są do leczenia olaparybem.

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*). Ponadto, w wytycznych EMA (EMA 2020) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak **przeżycie bez progresji radiograficznej** (PFS, z ang. *progression-free survival*). W przypadku mCRPC progresji przerzutów do kości często towarzyszy **wzrost stężenia PSA**, który może być uwzględniony jako punkt końcowy odnoszący się do progresji (EMA 2015).

Należy także ocenić **czas do progresji objawów choroby** (TSP, z ang. *time to symptom progression*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018). W przypadku mCRPC przebiegającego z przerzutami do kości za istotne punkty końcowe należy przyjąć **czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostno-szkieletowym (SRE)** bezpośrednio odnoszący się do przebiegu choroby. Ocenie należy poddać także **czas do pogorszenia objawów** (TTD, z ang. *time to deterioration*).

Istotna jest również ocena ogólnej **odpowiedzi na leczenie** (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, SD), **czasu trwania odpowiedzi** (DoR, z ang. *Duration of Response*) oraz **kontroli choroby** (DCR, z ang. *Disease Control*). W przypadku raka gruczołu krokowego zaleca się ocenę radiograficzną odpowiedzi na leczenie, w oparciu o kryteria RECIST (EMA 2015) i PCWG3 (PCWG3 2016).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to **jakość życia związana ze zdrowiem** (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ C30 czy kwestionariuszem ogólnym tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L; jako MCID przyjmuje się zmianę wyniku o 0,08 punktu) lub narzędziami dedykowanymi dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P; jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P [FACT-P Total Scale] o 10 oraz zmianę o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [FACT-P Pain Scale]).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> PC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji radiograficznej	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z głównym celem leczenia oraz ze śmiertelnością
Przeżycie bez progresji biochemicznej (progresja PSA)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> jeden z elementów progresji choroby i czynników rokowniczych, nie świadczący jednak jednoznacznie o konieczności przerwania leczenia i rozpoczęciu kolejnej linii
czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostno-szkieletowym (SRE), czas do progresji objawów choroby (TSP),	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z głównym celem leczenia oraz ze śmiertelnością – wystąpienie SRE jest konsekwencją progresji choroby i pogorszenia rokowania związek z jakością życia – wystąpienie SRE oznacza pogorszenie objawów chorobowych, a pogorszenie objawów choroby wpływa na obniżenie jakości życia
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> PC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do m.in. do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia leczenia paliatywnego. Konieczna jest również ocena wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> Należy zastosować kwestionariusze ogólne- EQ-5D-5L (MCID: zmiana wyniku o 0,08 punktu) lub dedykowane chorym na PC- FACT-P (MCID: zmiana całkowitego wyniku FACT-P [<i>FACT-P Total Scale</i>] o 10; zmiana o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [<i>FACT-P Pain Scale</i>]) oraz ocenić czas do pogorszenia objawów (TTD)
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xofigo w populacji chorych na mCRPC z przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Kryteria selekcji	
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (wiek ≥ 18 lat) [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano wieku] • histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano typu histologicznego nowotworu] • stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC) • stan sprawności 0-2 według ECOG [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano tego kryterium] • progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) [NHA] i chemioterapii [CTH] albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania [dopuszczono: (1) niewielki (<10%) udział w populacji badania pacjentów nieprzeleczonych NHA; (2) badania RCT przeprowadzone w populacji wyłącznie po klasycznej hormonoterapii [ADT] lub mieszanej, w której NHA stosowała tylko część pacjentów†, w tym – badania dla komparatorów do porównania pośredniego; (3) badania, w których pacjenci nie otrzymali wcześniejszej CTH (ze względu na brak możliwości lub medycznego uzasadnienia jej zastosowania)] • potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości [zgodnie z zapisami obecnego, jak i wnioskowanego programu w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości oraz ocenie ryzyka złamań – w związku z tym dopuszczano badania z kryteriami włączenia zawierającymi analogiczną klauzulę; dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały kryterium liczby przerzutów do kości; dopuszczono badania RCT, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały kryterium liczby przerzutów do kości (poszukiwano danych dla podgrup); w porównaniu pośrednim dopuszczono badania dla komparatorów (chemioterapii), w przypadku których kryteria włączenia nie precyzowały konieczności wystąpienia przerzutów do kości‡ (poszukiwano danych dla podgrup)] • nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej [dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały tego kryterium] • bóle kostne, wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223 [dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały tego kryterium]
Kryt. wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołu krokowego w stadium mHSPC (hormonowrażliwy) • rak gruczołu krokowego w stadium nmCRPC (bez przerzutów odległych) • badania bez randomizacji, do których włączono >10% chorych nieprzeleczonych NHA
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ra-223** \pm BSC/placebo
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CTH – kabazytakselem (CAB), pod warunkiem wcześniejszego zastosowania docetakselu • najlepsza standardowa opieka/leczenie objawowe (BSC)/placebo • CTH – docetaksel (DOC)
	<p>W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami zaplanowano podjęcie próby wykonanie porównania pośredniego na podstawie dostępnych prób z randomizacją, oceniających komparatory, dla których nie odnaleziono RCT z porównaniem <i>head-to-head</i>.</p> <p>W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami dopuszczano ponadto włączenie badań z grupą kontrolną, spełniających kryteria:</p>

Kryteria selekcji	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekwencja terapii z udziałem Ra-223** w dowolnej linii leczenia • Sekwencja terapii bez udziału Ra-223**, z istotnym (≥50% pacjentów) udziałem CTH i/lub BSC
Kryt. wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie Ra-223 niezgodnie z aktualną ChPL Xofigo# – schematy eksperymentalne • Leczenie skojarzone Ra-223 z NHA [dopuszczono badania bez randomizacji, w których takie skojarzenie zastosowano u <50% pacjentów] • NHA • Sekwencja terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, z których większość stanowiła NHA
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. Outcomes)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie całkowite (OS) / zgon bez względu na przyczynę ○ zgon z powodu raka gruczołu krokowego – czas do wystąpienia zdarzenia ○ przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ progresja choroby – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ zdarzenia związanego z układem kostnym (SRE) – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ objawowe zdarzenia związane z układem kostnym (SSE) – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ progresja biochemiczna (PSA, ALP) ○ progresja objawów choroby ○ odpowiedź na leczenie (ORR) ○ hospitalizacja, inne wizyty medyczne ○ jakość życia ○ nasilenie dolegliwości bólowych, zużycie leków przeciwbólowych ○ inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) ○ otrzymanie kolejnej linii aktywnego leczenia (wydłużającego życie) ○ otrzymanie pełnego kursu Ra-223 / przedwczesne przerwanie leczenia Ra-223 • bezpieczeństwo
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) • wykluczano badania bez randomizacji, w których nie oceniono żadnego punktu końcowego skuteczności istotnego klinicznie (OS, PFS, SRE, SSE – ocenianych jako przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia zdarzenia) • wykluczano publikacje zawierające wyniki dla punktów końcowych odpowiadających pod względem definicji wynikom poszukiwanym, które jednak nie zostały przedstawione dla poszukiwanych populacji/podgrup (dostępne były wyłącznie w populacji lub podgrupach niespełniających kryteriów włączenia)
Rodzaj badań (S. z ang. Study design)	
Kryteria włączenia:	<ul style="list-style-type: none"> • badania oceniające Ra-223: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań z randomizacją opublikowanych pełnotekstowo i spełniających pozostałe kryteria selekcji • badania oceniające komparatory do porównania pośredniego: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej • nie zastosowano ograniczeń czasowych, włączano publikacje w języku polskim lub angielskim

Kryteria selekcji

- Kryteria wykluczenia**
- opracowania wtórne
 - badania bez właściwej grupy kontrolnej
 - badania wczesnej (I) fazy
 - badania *in vitro*, badania na zwierzętach
 - analizy ekonomiczne, badania kosztów
 - opisy przypadków, serie przypadków
 - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

- * dawkowany zgodnie z aktualną ChPL Xofigo; dopuszczano włączenie badań oceniających lek Xofigo podawany w dawce 50 kBq/kg masy ciała, z uwagi na fakt, iż dawkowanie to było obowiązującym do 2015 r. [szczegółowe wyjaśnienia – patrz: *APD Xofigo 2024*]
- † nie odnaleziono żadnych badań RCT, oceniających zdefiniowaną interwencję względem poszukiwanych komparatorów, w populacji pacjentów z mCRPC uprzednio leczonych NHA;
- ‡ w selekcji badań do porównani pośredniego nie odnaleziono żadnych badań oceniających komparatory w populacji mCRPC, obejmujących wyłącznie pacjentów z przerzutami do kości;
- # z uwagi na zmiany wprowadzane we wskazaniu rejestracyjnym leku Xofigo przez EMA po pierwotnym dopuszczeniu do obrotu, jak również różnice pomiędzy warunkami rejestracji Xofigo pomiędzy UE a innymi krajami, w tym USA, dopuszczono włączenie badań, z których nie wykluczano pacjentów, u których Ra-223 stosowano niezgodnie z obecną ChPL Xofigo obecnie obowiązującą w UE w odniesieniu do linii stosowania Ra-223 (w tym wymaganych wcześniejszych terapii) i/lub jednoczesnego stosowania NHA [szczegółowe wyjaśnienia – patrz: *APD Xofigo 2024*].

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xofigo w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xofigo w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (*MZ 08/01/2021*). W

przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xofigo w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xofigo jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xofigo w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na mCRPC z przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Xofigo. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia mCRPC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych

klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

11 Załączniki

11.1 Klasyfikacja dowodów naukowych/rekomendacji w wytycznych klinicznych

Tabela 26. Klasyfikacja dowodów naukowych/rekomendacji w wytycznych klinicznych.

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Poziom dowodów / siła rekomendacji
Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK/PTU 2023)	<p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją • II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych • III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych • IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej • B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej • C — wskazania określane indywidualnie
European Association of Urology (EAU 2023)	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO 2020, ESMO 2023)	<p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności; • II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością; • III – prospektywne badania kohortowe;

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Poziom dowodów / siła rekomendacji
	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; • B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; • C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne
<p>Konsensus ekspertów zgromadzonych na <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCC 2023)</i></p>	<p>Konsensus 105 ekspertów uprawnionych do głosowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsensus – zgodność na poziomie $\geq 75\%$ • silny konsensus – zgodność na poziomie $\geq 90\%$
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2023)</i></p>	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kategoria 1- rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 2A- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 2B- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 3- rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.
<p><i>American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014)</i></p>	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna – istnieje silne przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) mocnych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, bez wyjątków lub z niewielkimi wyjątkami; (3) zidentyfikowano niewielkie lub żadne obawy dotyczące jakości badania; i/lub (4) paneliści osiągnęli porozumienie. Inne istotne względy (omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać silną rekomendację • umiarkowana – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie najlepiej odzwierciedla praktykę. Jest to oparte na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, z niewielkimi i/lub kilkoma wyjątkami; (3) zidentyfikowano drobne i/lub nieliczne obawy dotyczące jakości badania; i/lub (4) paneliści osiągnęli porozumienie. omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać umiarkowaną rekomendację • słaba – istnieje pewna pewność, że rekomendacja oferuje aktualnie najlepszą wskazówkę dotyczące praktyki. Jest to oparte na (1) ograniczonych dowodach na istnienie prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, ale zidentyfikowano poważne wyjątki; (3) paneliści osiągnęli porozumienie. Inne istotne względy (omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać słabą rekomendację.
	<p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wysoka – wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto (tj. stosunek korzyści do szkód) i jest bardzo mało prawdopodobne, aby kolejne badania zmieniły skalę lub kierunek tego zjawiska

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Poziom dowodów / siła rekomendacji
<i>French Urology Association Cancer Committe (CCAFU 2022)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • średnia – umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto. Jest mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły kierunek efektu netto; mogą jednak zmienić wielkość efektu • niska – niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić albo wielkość i/lub ukierunkować ten efekt netto. • niewystarczająca – dowody są niewystarczające, aby rozpoznać prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji. Zaleca się korzystanie z opinii ekspertów jest uzasadnione, podjąć decyzję związaną z tym tematem
<i>American Urological Association, American Society for Radiation Oncology i Society of Urologic Oncology (AUA/SUO 2023; AUA/ASTRO/SUO 2021)</i>	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, • umiarkowana – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta • warunkowa – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne zróżnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii <p><u>Siła dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile • B – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowa ewidencja prawdopodobnie bez wpływu na wynik • C – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowa ewidencja z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć na decyzję rekomendacją
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Poziom dowodów / siła rekomendacji
--	------------------------------------

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.2 Opis komparatora – CTH - docetaxel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Docetaxel-Ebewe z dnia 27.04.2022 r. (*ChPL Docetaxel-Ebewe 2022*).

Tabela 27. Opis komparatora - CTH - docetaxel.

Opis komparatora – CTH- docetaxel	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Pozwolenie nr 16652
	Daty
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.10.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 27.04.2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
	Kod ATC
	L01CD02
	Dostępne preparaty
	Docetaxel-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg docetakselu. Jedna fiołka 2 ml zawiera 20 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml). Jedna fiołka 8 ml zawiera 80 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml). Jedna fiołka 16 ml zawiera 160 mg docetakselu bezwodnego (10 mg/ml).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Działania farmakodynamiczne

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki różnych linii nowotworowych mysich i ludzkich, a także na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma *in vivo* szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich.

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartimentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min., 36 min. i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 $\mu\text{g/ml}$, a wartość AUC 4,6 godz. $\cdot \mu\text{g/ml}$. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/godz./m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania, stosując docetaksel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 przez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć: Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć chorych nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby: U niewielkiej liczby pacjentów (n=23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5 \times$ GGN i fosfataza zasadowa $\geq 2,5 \times$ GGN), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2 ChPL).

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH- docetaxel

Wskazanie

Zatrzymanie płynów: Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

Leczenie skojarzone

Prednizon: Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu

Rak piersi

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dla leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1 ChPL).

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel-Ebewe w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaxel-Ebewe jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.</p> <p>Zalecana dawka</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u>: Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Dostosowanie dawki w trakcie leczenia</p> <p><u>Ogólne</u>: Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka neutropeniczna, z liczbą neutrofilów</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Z zaburzeniami czynności wątroby</u>: Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których zwiększyła się aktywność aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) w surowicy powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy $>GGN$ i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to ściśle wskazane. W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT $>1,5 \times GGN$ z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej $>2,5 \times GGN$ oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny $>GGN$ stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów, a docetakselu nie należy podawać, chyba że jest to ściśle wskazane. Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u>: Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca do poniżej 18 lat. Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u>: Analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kapecytabiny).</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³, oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. • Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). • Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc premedykacja składająca się z glikokortykosteroidów (jeśli nie są przeciwwskazane) np. deksametazonu w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg 2 razy na dobę) podawanego doustnie przez 3 dni, zaczynając od 1. dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Układ krwiotwórczy</u></p> <p>Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po średnio (mediana) 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Nie należy stosować kolejnego cyklu leczenia docetakselem, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1500 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2 ChPL). Gorączka neutropeniczna i zakażenie z neutropenią występowały rzadziej u pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem (TCF), jeśli otrzymywali oni zapobiegawczo G-CSF. Pacjenci leczeni TCF powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) częstość gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę G-CSF. Zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF należy rozważyć u pacjentów z rakiem piersi, którzy otrzymują leczenie uzupełniające schematem TAC, w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Stan pacjentów otrzymujących TAC należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).</p>
	<p><u>Reakcje żołądkowo-jelitowe</u></p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza z ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych. Wprawdzie większość przypadków notowano w pierwszym lub drugim cyklu leczenia zawierającego docetaksel, ale zapalenie jelit może wystąpić w dowolnym czasie i może prowadzić do zgonu nawet w pierwszym dniu zapalenia. Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują wczesne objawy ciężkiego działania toksycznego na przewód pokarmowy (patrz punkty 4.2, 4.4 „Układ krwiotwórczy” i 4.8 ChPL).</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Należy starannie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej lub drugiej infuzji dożylniej. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia tętniczego lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu, takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak ciężkie niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli lub uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczęcia leczenia docetakselem.</p>

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem skóry. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów, a następnie złuszczenia się skóry, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkt 4.2 ChPL). W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksycznej nekrolyzy naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy i wodobrzusze.

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano zespół ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, zwłóknienie płuc i niewydolność oddechową. Mogą one prowadzić do zgonu. U pacjentów poddawanych jednocześnie radioterapii opisywano przypadki popromiennego zapalenia płuc. Jeśli wystąpią nowe objawy płucne lub istniejące objawy nasiliły się, pacjentów należy ściśle kontrolować, szybko zbadać i odpowiednio leczyć. Zaleca się przerwanie podawania docetakselu do czasu ustalenia rozpoznania. Wczesne zastosowanie metod podtrzymujących może wspomóc złagodzenie przebiegu choroby. Należy uważnie ocenić korzyści ze wznowienia leczenia docetakselem.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) powyżej 1,5 x GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5 x GGN, zwiększa się ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby, zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) aktywnością AlAT i AspAT >3,5 x GGN oraz zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6 x GGN nie zaleca się zmniejszania dawki leku, a docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka zwiększenie aktywności i (lub) AspAT >1,5 x GGN ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej >2,5 x GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny >GGN stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Układ nerwowy

Opis komparatora – CTH- docetaksel

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracyklinę (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i notowane związane z nią przypadki zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem należy oceniać w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące) tak, aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu. U pacjentów otrzymujących docetaksel w skojarzeniu ze schematami leczenia obejmującymi doksorubicynę, 5-fluorouracyl i (lub) cyklofosfamid zgłaszano występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego (niekiedy zakończonego zgonem), patrz punkt 4.8 ChPL. Zaleca się ocenę czynności serca przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem opisywano obrzęk plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). Pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia, należy szybko poddać pełnemu badaniu okulistycznemu. W razie rozpoznania CMO podawanie docetakselu należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny i chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Mężczyźni powinni stosować antykoncepcję jeszcze przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6 ChPL). Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu i silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nafazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna i worykonazol), patrz punkt 4.5 ChPL.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym raka piersi

Powikłana neutropenia

U pacjentów, u których wystąpiła powikłana neutropenia (przedłużająca się neutropenia, gorączka neutropeniczna lub zakażenie) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Wczesne objawy, takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią lub bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca

Pacjentów należy monitorować w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu. Wykazano, że u leczonych TAC pacjentów z rakiem piersi i zajęciem węzłów chłonnych ryzyko zastoinowej niewydolności serca jest większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL).

Pacjenci z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej

Ponieważ korzyść obserwowana u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej nie była znacząca statystycznie w odniesieniu do okresu przeżycia bez objawów choroby (DFS) i całkowitego przeżycia (OS), dodatni współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4 lub powyżej, leczonych schematem TAC, nie został w pełni wykazany w analizie końcowej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku >70 lat. Ostrzeżenia dotyczące stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego W badaniu nad leczeniem raka gruczołu krokowego (TAX 327), wśród 333 pacjentów otrzymujących docetaksel co trzy tygodnie 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania w gruczolakoraku żołądka

Spośród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy) 74 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 4 pacjentów 75 lat lub więcej. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa wśród osób w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszy. Następujące zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) występowały o co najmniej 10% częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z młodszyimi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować stan osób w podeszłym wieku, leczonych schematem TCF.

Docetaxel-Ebewe zawiera etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 265 mg alkoholu (etanolu) w każdym ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 26% w/w. Ilość alkoholu w 1 ml tego leku jest równoważna 7 ml piwa lub 3 ml wina. Dawka 1000 mg/m² tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące około 7q mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 11,8 mg/100 ml. Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml. Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną

Opis komparatora – CTH- docetaksel

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej

11.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel są finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (MZ 11/12/2023).

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – CTH – docetaksel.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,75	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,38	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,38	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.19.	bezpłatny	0

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.3 Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Eleber z dnia 3 sierpnia 2022 r. (*ChPL Eleber 2022*).

Tabela 29. Opis komparatora – CTH – kabazytaksel.

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Zentiva k.s. U kabelovny 130 Dolní Měcholupy 102 37 Praga 10 Republika Czeska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Pozwolenie nr 26950
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.03.2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 03.08.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, taksany
Kod ATC	L01CD04
Dostępne preparaty	Eleber, 60 mg, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
 bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Działanie farmakodynamiczne

Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.

Właściwości farmakokinetyczne

Analizę farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono w grupie 170 pacjentów, w tym pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n = 69), rakiem piersi z przerzutami (n = 34) i rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n = 67). Pacjenci otrzymywali kabazytaksel w dawkach od 10 do 30 mg/m² co tydzień lub co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc. u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n = 67) C_{max} wynosiło 226 ng/ml (współczynnik zmienności [ang. CV, Coefficient of Variation]: 107%) i wartość ta została osiągnięta pod koniec trwania 1-godzinnej infuzji (T_{max}). Średnia wartość AUC wynosiła 991 ng.h/ml (CV: 34%). Nie obserwowano większych odchyłeń od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 10 do 30 mg/m² pc. u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n = 126).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosiła 4870 l (2640 l/m² pc. u pacjenta z medianą powierzchni ciała 1,84 m²). W warunkach *in vitro* wiązanie kabazytakselu z ludzkimi białkami surowicy wynosiło 89-92% i proces ten nie osiągnął stanu wysycenia do 50 000 ng/ml, co odpowiada najwyższemu stężeniu odnotowanemu w badaniach klinicznych. Kabazytaksel wiąże się głównie z ludzkimi albuminami surowicy (82,0%) i lipoproteinami (87,9% z HDL, 69,8% z LDL i 55,8% z VLDL). Współczynnik stężenia we krwi i osoczu w badaniach *in vitro* w ludzkiej krwi wahał się od 0,90 do 0,99, co wskazuje na równomierną dystrybucję kabazytakselu we krwi i osoczu.

Metabolizm

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie (>95%), głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP3A (od 80% do 90%). Kabazytaksel jest głównym związkiem krążącym w osoczu u ludzi. W osoczu stwierdzono obecność 7 metabolitów (w tym 3 aktywne metabolity powstałe w wyniku O-demetylacji), z których główny stanowił 5% wpływu substancji czynnej na organizm. Około 20 metabolitów kabazytakselu jest wydalanych u ludzi z moczem i kałem. Badania *in vitro* wskazują, że kabazytaksel w klinicznie istotnych stężeniach może potencjalnie hamować metabolizm produktów leczniczych, głównie będących substratami CYP3A. Jednakże badanie kliniczne wykazało, że kabazytaksel (w dawce 25 mg/m² pc. podawany w pojedynczej infuzji trwającej 1 godzinę) nie zmienił w osoczu stężenia midazolamu, który jest substratem wzorcowym dla CYP3A. Dlatego też u pacjentów otrzymujących w dawkach terapeutycznych jednocześnie substraty CYP3A razem z kabazytaksem nie jest spodziewany żaden wpływ kliniczny. Nie istnieje potencjalne ryzyko zahamowania przemian metabolicznych produktów leczniczych będących substratami innych enzymów CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6) ani indukcji przez kabazytaksel metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A, CYP2C9 i CYP3A. Kabazytaksel nie hamował w warunkach *in vitro* głównego szlaku biotransformacji warfaryny do 7-hydroksywarfaryny, zachodzącej za pośrednictwem CYP2C9. Dlatego nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych kabazytakselu i warfaryny w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro* kabazytaksel nie hamował białek oporności wielolekowej (ang. MRP, Multidrug-Resistant Proteins): MRP1 i MRP2 lub transporterów kationów organicznych (OCT1). Kabazytaksel hamował transport za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (digoksyna, winblastyna), białek oporności raka piersi (ang. BCRP, Breast-Cancer-Resistant-Proteins) (metotreksat) i polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B3 (CCK8) w stężeniach przynajmniej 15-krotnie większych od obserwowanych w

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

warunkach klinicznych, podczas gdy transport OATP1B1 (17 β -glukuronid estradiolu) hamował w stężeniu tylko 5-krotnie wyższym od obserwowanych w warunkach klinicznych. Z tego względu ryzyko interakcji z substratami MRP, OCT1, Pgp, BCRP oraz OATP1B3 w warunkach *in vivo* po podaniu dawki 25 mg/m² pc. jest mało prawdopodobne. Ryzyko interakcji z transporterami OATP1B1 jest możliwe, zwłaszcza w czasie trwania infuzji (1 godzina) i aż do 20 minut po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.5 ChPL).

Eliminacja

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej [14C]-kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc. około 80% podanej dawki zostało wydalone w ciągu 2 tygodni. Kabazytaksel jest głównie wydalany z kałem w postaci licznych metabolitów (76% dawki), podczas gdy wydalanie kabazytakselu i metabolitów przez nerki stanowi mniej niż 4% dawki (2,3% w postaci niezmienionego produktu leczniczego w moczu). Kabazytaksel wykazuje wysoki klirens osoczowy wynoszący 48,5 l/h (26,4 l/h/m² pc. u pacjenta o medianie powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²) i długi kres półtrwania w fazie końcowej wynoszący 95 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: W populacyjnej analizie farmakokinetyki obejmującej 70 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (57 pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i 13 pacjentów powyżej 75 lat), nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę kabazytakselu.

Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kabazytakselu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby: Kabazytaksel jest wydalany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 43 pacjentów nowotworowych z łagodnymi (stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do $\leq 1,5 \times$ GGN lub AspAT >1,5 \times GGN) lub umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej od >1,5 do $\leq 3 \times$ GGN) zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano, aby wywierały one wpływ na farmakokinetykę kabazytakselu. Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kabazytakselu wynosiła odpowiednio 20 i 15 mg/m² pc. U 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 \times GGN), zaobserwowano zmniejszenie klirensu o 39% w porównaniu do pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co wskazuje na pewien wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę kabazytakselu. Nie ustalono wielkości maksymalnej tolerowanej dawki kabazytakselu dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji kabazytakselu jego dawka powinna zostać zmniejszona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). Kabazytaksel jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek: Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki (2,3% dawki). Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona z udziałem 170 pacjentów, w tym 14 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 50 ml/min) i 59 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 – 80 ml/min) wykazała, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę kabazytakselu. Zostało to potwierdzone w dedykowanych, porównawczych badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem narządów miękkich, z prawidłową czynnością nerek (8 pacjentów), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (8 pacjentów) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (9 pacjentów), którzy otrzymali kilka cykli leczenia kabazytakselem w pojedynczych infuzjach, w dawce do 25 mg/m² pc.

Wskazanie

Produkt leczniczy Eleber, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

Premedykacja

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu leczniczego Eleber poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfeniraminy lub 25 mg difenhydraminy, albo lek 2 o równoważnej sile działania),
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu, albo lek o równoważnej sile działania),
- antagonistę receptora H2 (ranitydyna, albo lek o równoważnej sile działania) (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zaleca się profilaktycznie stosować leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby. Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Eleber wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylnej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawiają się następujące działania niepożądane (stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]).

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel:

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 . pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	Leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby granulocytów obojętnochłonnych $>1500/\text{mm}^3$, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy lub ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby granulocytów obojętnochłonnych $>1500/\text{mm}^3$, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Biegunka stopnia ≥ 3 ., albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy lub ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Neuropatia obwodowa stopnia >2 .	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.

Jeśli u pacjentów nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc., należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki do 15 mg/m² pc. lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Eleber. Dane dotyczące pacjentów stosujących dawkę mniejszą niż 20 mg/m² pc. są ograniczone.

Szczególne grupy pacjentów

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Kabazytaksel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do $\leq 1,5 \times$ Górna Granica Normy (GGN) lub aktywność AspAT $>1,5 \times$ GGN) należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu do 20 mg/m² pc. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo podczas podawania kabazytakselu. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od $>1,5$ do $\leq 3,0 \times$ GGN) maksymalna tolerowana dawka to 15 mg/m² pc. W przypadku leczenia u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka kabazytakselu nie powinna być większa niż 15 mg/m² pc. Dane dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem tej dawki są ograniczone. Nie należy podawać kabazytakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times$ GGN) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewymagających hemodializy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (CLCR) < 15 ml/min/1,73 m²), ze względu na ich stan oraz ograniczone dane, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie ich monitorować w trakcie leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki kabazytakselu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.2 ChPL).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących silnymi induktorami lub silnymi inhibitorami CYP3A. Jednak jeśli pacjent wymaga jednoczesnego przyjmowania silnego inhibitora CYP3A, należy rozważyć zmniejszenie dawki kabazytakselu o 25% (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL).

Dzieci i młodzież Kabazytaksel nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kabazytakselu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1 ChPL).

Sposób podawania Produkt leczniczy Eleber jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6. Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji. Produktu leczniczego Eleber nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany, na polisorbate 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³. – Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times$ GGN)
- Jednoczesne szczepienie szczepionką przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5 ChPL).

Reakcje nadwrażliwości

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszyscy pacjenci powinni otrzymać premedykację przed rozpoczęciem infuzji kabazytakselu (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej i drugiej infuzji dożylnych. Ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji dożylnych kabazytakselu, należy zabezpieczyć dostępność pomieszczeń i wyposażenia niezbędnego do leczenia niedociśnienia i skurczu oskrzeli.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować uogólnioną wysypkę i (lub) rumień, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania infuzji kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Eleber u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Podczas stosowania produktu leczniczego może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością lub pancytopenią (patrz poniżej „Ryzyko neutropenii” i „Niedokrwistość” w punkcie 4.4 ChPL).

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytaksem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ang. ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii. Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (patrz punkt 4.8 ChPL). Niezbędne jest wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem, tak aby w razie potrzeby można było dostosować dawkę. Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). Ponowne leczenie pacjentów można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu $\geq 1500/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zaburzenia żołądka i jelit

Objawy, takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka, z towarzyszącą neutropenią lub bez, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zajść konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytaksem.

Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia: Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów. Biegunka może występować częściej u pacjentów, którzy uprzednio poddani byli napromienianiu okolicy brzucha i miednicy. Odwodnienie dotyczy częściej pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia pacjentów oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu. W przypadku biegunki stopnia ≥ 3 , może być konieczne odroczenie leczenia, albo zmniejszenie dawki kabazytakselu (patrz punkt 4.2 ChPL). Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jeli: U pacjentów leczonych kabazytaksem zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażenną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów najbardziej zagrożonych wystąpieniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego: u pacjentów z neutropenią, w podeszłym wieku, stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwplatek, leczenie przeciwzakrzepowe, u pacjentów z uprzednią radioterapią miednicy lub u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego, taką jak owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytaksem należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m^2 pc. do 20 mg/m^2 pc. w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia >2. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy skontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny.

Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów. Jeśli wystąpią powyższe objawy, należy podjąć odpowiednie środki w celu określenia ich przyczyny oraz intensywnie leczyć pacjentów. Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w ciągu doby. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez pacjenta zmiany objętości moczu. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu w przypadku jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek prowadzącego do wystąpienia niewydolności nerek stopnia ≥ 3 , według CTCAE 4.0.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeżeli u pacjenta wystąpią lub nasilą się działania niepożądane ze strony płuc, należy uważnie monitorować jego stan, a w razie konieczności niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania i podjąć leczenie. Zalecane jest zaprzestanie leczenia kabazytaksem do czasu postawienia rozpoznania. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta. Należy staranie rozważyć korzyści wynikające ze wznowienia leczenia kabazytaksem.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są zazwyczaj narażone na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Eleber jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times$ GGN) (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1 do $\leq 1,5 \times$ GGN lub AspAT $>1,5 \times$ GGN) (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A, należy rozważyć uważne monitorowanie w celu wykrycia toksyczności oraz zmniejszenie dawki kabazytakselu (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL). Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, ponieważ mogą zmniejszać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 and 4.5 ChPL).

Opis komparatora – CTH – kabazytaksel

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<u>Substancje pomocnicze</u>
	Rozpuszczalnik zawiera 96% (13% v/v) etanolu (alkoholu), tj. 542,4 mg 100% etanolu na jedną dawkę, co odpowiada 10 ml piwa lub 4 ml wina. Niewielka ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie spowoduje żadnych zauważalnych efektów.
	Produkt leczniczy Eleber należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt leczniczy można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4 ChPL).

11.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające kabazytaksel są finansowane ze środków publicznych w ramach leków dostępnych w programie lekowym załącznik B56 do MZ 11/12/2023.

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – CTH – kabazytaksel.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją, wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4,5 ml	1274.0, Kabazytaksel	5040,00	5443,20	5769,79	2594,69	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1274.0, Kabazytaksel	5600,00	6048,00	6410,88	2882,99	B.56.	bezpłatny	0

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją, wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 6 ml	1274.0, Kabazy-taksel	6720,00	7257,60	7693,06	3459,59	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Eleber, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol. 1,5 ml + 1 fiol. 4,5 ml rozp.	1274.0, Kabazy-taksel	3022,00	3263,76	3459,59	3459,59	B.56.	bezpłatny	0

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 11/12/2023).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) kabazytaksel; 5) olaparyb; 6) dichlorek radu Ra-223; <p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid: zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z 	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223); 10) scyntygrafia kośćca; 11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo dichlorek radu Ra-223.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu) albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia 	<p>pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować łącznie z docetakselem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku hormonalnego nowej generacji, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>5) dichlorek radu Ra-223: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia terapii</p>	<p>223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>13) rentgenografia klatki piersiowej w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 chorych z 4-5 przerzutami do kości);</p> <p>15) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, Ra-223); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</p> <p>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. <i>low volume disease</i>) apalutamidem</p> <p>1) stadium wrażliwości na kastrację;</p> <p>2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu;</p> <p>3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej</p>	<p>powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp od rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej</p>	<p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);</p> <p>5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);</p> <p>7) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA kolejne oznaczenia należy wykonywać nie rzadziej niż co 1 miesiąc;</p> <p>8) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>9) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>10) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; – przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem albo dichlorkiem radu Ra-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu Ra-223;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu;</p> <p>4) występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w narządach mięszo- wych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłon- nych);</p> <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>10) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia.</p>	<p>dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p> <p>6) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:</p> <p>a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),</p>	<p>– morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem).</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml; 3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej; 4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub 	<p>b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</p>	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem).</p> <p>1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>opiodów w przeszłości); 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.</p>		
<p>1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami kabazytaksem (leczonych wcześniej docetaksem)</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.</p> <p>1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii);</p> <p>4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>5) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;</p>		
<p>1.2.6. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub</p>		

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia).</p> <p>4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntyografią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;</p> <p>5) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>6) u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;</p> <p>7) bóle kostne wymagające:</p>		

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>8) niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>9) niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);</p> <p>10) nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);</p> <p>11) nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących:</p> <p>a) niekontrolowana infekcja,</p> <p>b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,</p>		

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- d) zespół mielodysplastyczny,
- e) problemy z utrzymaniem stolca;

2. Czas leczenia w programie

- 1) w przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparybu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;
- 2) w przypadku zastosowania dichlorku radu Ra-223 leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 3 zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,</p> <p>lub</p> <p>a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu),</p> <p>albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej</p>		

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> <p>4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia tym samym lekiem pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	120 szt.	1240.0, Apalutamid	11463,00	12380,04	13122,84	13122,84	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4,5 ml	1274.0, Kabazytaksel	5040,00	5443,20	5769,79	2594,69	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1274.0, Kabazytaksel	5600,00	6048,00	6410,88	2882,99	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 6 ml	1274.0, Kabazytaksel	6720,00	7257,60	7693,06	3459,59	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Eleber, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol. 1,5 ml + 1 fiol. 4,5 ml rozp.	1274.0, Kabazytaksel	3022,00	3263,76	3459,59	3459,59	B.56.	bezpłatny	0
Darolutamidum	Nubeqa, tabl. powł., 300 mg	112 szt.	1241.0, Darolutamid	12236,00	13214,88	14007,77	14007,77	B.56.	bezpłatny	0

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	12312,00	13296,96	14094,78	14094,78	B.56.	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	12312,00	13296,96	14094,78	14094,78	B.56.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 33. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) kabazytaksel; 5) olaparyb; 6) dichlorek radu-223; <p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo dichlorek radu-223.</p>	<p>2. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid: zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować</p>	<p>4. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223); 10) scyntygrafia kośćca; 11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 albo

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niestereoidowymi antyandrogenami.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek \geq 18 lat; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu) albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na 	<p>łącznie z docetakselem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku hormonalnego nowej generacji, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>5) dichlorek radu-223: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia terapii powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5</p>	<p>apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <ol style="list-style-type: none"> 13) rentgenografia klatki piersiowej w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC); 14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 chorych z 4-5 przerzutami do kości); 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p> <p>5. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</p> <p>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. <i>low volume disease</i>) apalutamidem</p> <p>1) stadium wrażliwości na kastrację;</p> <p>2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu;</p> <p>3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu;</p> <p>4) występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i</p>	<p>dniowy odstęp do rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223, natomiast następnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego nie należy rozpoczynać przez co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki dichloru radu-223;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p>	<p>5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);</p> <p>7) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA kolejne oznaczenia należy wykonywać nie rzadziej niż co 1 miesiąc;</p> <p>8) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>9) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>10) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; – przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytaksemem albo dichlorkiem radu-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichloru radu-223; – morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem). <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>miednicy) w badaniu scyntygraficznym;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w narządach mięszzowych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych);</p> <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprawacją androgenów (kastrowacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>10) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia.</p> <p>1.2.2. Chorych na opornego na kastrowację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</p> <p>1) stadium oporności na kastrowację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg</p>	<p>6) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:</p> <p>a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfeniraminu lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),</p> <p>b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</p>	<p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR) albo</p> <p>c) nonCR/nonPD,</p> <p>d) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD</p> <p>e) progresja (PD),</p> <p>f) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</p> <p>6. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>1) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2.2 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml;</p> <p>3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej;</p> <p>4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy;</p> <p>5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem).</p>		<p>2) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<p>1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</p> <p>4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.</p>		
<p>1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami kabazytakselem (leczonych wcześniej docetakselem)</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.</p>		

1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii);</p> <p>4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>5) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.2.6. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dichlorkiem radu-223</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania;</p> <p>1) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntyografią, pomiarem</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;</p> <p>2) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>3) u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;</p> <p>4) bóle kostne wymagające:</p> <p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego,</p> <p>lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>5) niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>6) niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);</p> <p>7) nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);</p> <p>8) nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) zespół mielodysplastyczny, e) problemy z utrzymaniem stolca; <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Czas leczenia w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) w przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparibu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) w przypadku zastosowania dichlorku radu-223 leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 3 zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - b) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,

lub

 - a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);
- 2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:
 - a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu),</p> <p>albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>		

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Xofigo
(dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

11.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej

Spis Tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2022</i>).....	25
Tabela 2. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.	27
Tabela 3. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (<i>Humphrey 2016, EAU 2023</i>).....	28
Tabela 4. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	30
Tabela 5. Wskaźniki umieralności na raka gruczołu krokowego na świecie (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	30
Tabela 6. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2023</i>).	31
Tabela 7. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (<i>Otwarte Dane 2021, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022</i>).....	32
Tabela 8. Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C6) (<i>JGP 2023, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, NFZ 8/2023</i>).....	33
Tabela 9. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (<i>JGP 2023</i>).	34
Tabela 10. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (<i>JGP 2023</i>).	35
Tabela 11. Koszty refundacji radioterapii dla pacjentów z mCRPC (<i>JGP 2023</i>).	35
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (<i>ZUS 2023</i>).	36
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (<i>ZUS 2023</i>).....	37
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (<i>ZUS 2023</i>).	37
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (<i>ZUS 2023</i>).....	38
Tabela 16. Elementy postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego.	40
Tabela 17. Porównanie wskazań rejestracyjnych dla radioizotopów stosowanych w leczeniu mCRPC.	42
Tabela 18. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia mCRPC.....	46
Tabela 19. Kryteria kwalifikacji do leczenia substancjami czynnymi refundowanymi dla chorych na mCRPC w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023).....	56
Tabela 20. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu raka prostaty.....	66
Tabela 21. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.	68
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Xofigo (dichlorek radu-223).....	72

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xofigo w leczeniu CRPC.	81
Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	98
Tabela 25. Kryteria PICOS.	101
Tabela 26. Klasyfikacja dowodów naukowych/rekomendacji w wytycznych klinicznych.	106
Tabela 27. Opis komparatora - CTH - docetaksel.	110
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – CTH – docetaksel.	118
Tabela 29. Opis komparatora – CTH – kabazytaksel.	120
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – CTH – kabazytaksel.	127
Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 11/12/2023).	129
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego (załącznik B.56 do MZ 11/12/2023).	144
Tabela 33. Wnioskowany program lekowy.	146

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania u chorych na mCRPC wg PTOK (<i>PTOK/PTU 2023</i>).	45
Wykres 2. Aktualne ścieżki terapeutyczne pacjentów polskich z mCRPC.	92
Wykres 3. Możliwości leczenia pacjentów polskich z mCRPC po refundacji Ra-223.	93

Piśmiennictwo

- Annala 2021** Annala M, Fu S, Bacon J, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021; 32(7): 896-905.
- González del Alba 2021** González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalabeitia E, Lorente D, Maroto JP, Arranz JA. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May;23(5):969-979.
- Bratt 2022** Bratt O, Carlsson S, Fransson P, Kindblom J, Stranne J, Karlsson CT; Swedish National Prostate Cancer Guidelines Group. The Swedish national guidelines on prostate cancer, part 2: recurrent, metastatic and castration resistant disease. *Scand J Urol.* 2022 Aug;56(4):278-284.
- AOTMiT 100/2018** Zlecenie MZ 100/2018. Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Raport nr: OT.4320.8.2018. Data ukończenia: 26.06.2018 r.
- AOTMiT 15/03/2023** Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- AOTMiT 159/2018** Zlecenie MZ 159/2018. Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Opracowanie nr: OT.4320.16.2018 Data ukończenia: 22.08.2018 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT ORP 156/2018** ORP do zlecenia 100/2018. Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku w sprawie oceny populacji pacjentów leczonych lekiem Xofigo (radium dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
- AOTMiT ORP 228/2018** ORP do zlecenia 159/2018. Opinia Rady Przejrzystości nr 228/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
- AOTMiT RP 26/2015** Rekomendacja nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo; dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiołka 6 ml; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)".
- AOTMiT SRP 38/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223), EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.
- APCC 2023** Gillissen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, Mottet N, Shore N, Small E, Smith M, Swe-eney C, Tombal B, Antonarakis ES, Aparicio AM, Armstrong AJ, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Briganti A, Bristow RG, Bulbul M, Caffo O, Castellano D, Castro E, Cheng HH, Chi KN, Chowdhury S, Clarke CS, Clarke N, Daugaard G, De Santis M, Duran I, Eeles R, Efstathiou E, Efstathiou J, Ngozi Ekeke O, Evans CP, Fanti S,

- Feng FY, Fonteyne V, Fossati N, Frydenberg M, George D, Gleave M, Gravis G, Halabi S, Heinrich D, Herrmann K, Higano C, Hofman MS, Horvath LG, Hussain M, Jereczek-Fossa BA, Jones R, Kanesvaran R, Kellokumpu-Lehtinen PL, Khaulil RB, Klotz L, Kramer G, Leibowitz R, Logothetis CJ, Mahal BA, Maluf F, Mateo J, Matheson D, Mehra N, Merseburger A, Morgans AK, Morris MJ, Mrabti H, Mukherji D, Murphy DG, Murthy V, Nguyen PL, Oh WK, Ost P, O'Sullivan JM, Padhani AR, Pezaro C, Poon DMC, Pritchard CC, Rabah DM, Rathkopf D, Reiter RE, Rubin MA, Ryan CJ, Saad F, Pablo Sade J, Sartor OA, Scher HI, Sharifi N, Skoneczna I, Soule H, Spratt DE, Srinivas S, Sternberg CN, Steuber T, Suzuki H, Sydes MR, Taplin ME, Tilki D, Türkeri L, Turco F, Uemura H, Uemura H, Ürün Y, Vale CL, van Oort I, Vapiwala N, Walz J, Yamoah K, Ye D, Yu EY, Zapatero A, Zilli T, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol.* 2023;83(3):267-293.
- ASCO-CCO 2014** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Bennett CL, Wootton T, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo KS. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3436-48.
- ASCO-CCO 2022** Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3664-3666.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AUA/ASTRO/SUO 2021** Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, Jarrard DF, Kibel AS, Morgan TM, Morgans AK, Oh WK, Resnick MJ, Zietman AL, Cookson MS. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol.* 2021;205(1):22-29.
- AUA/SUO 2023** Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023 Jun;209(6):1082-1090.
- AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.33.2022. Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AWA/70_AWA_OT.4231.33.2022_Cabazitaxel_Ever_Pharma_BIP_REO-PTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- AWMSG 2013** AWMSG. Radium-223 dichloride (Xofigo®). Reference numer: 1221. Date of issue: 03/12/2013.
Dostępne on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/radium-223-dichloride-xofigo/>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Castro 2019** Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, Piulats JM, Llorente D, Saez MI, Morales-Barrera R, Gonzalez-Billalabeitia E, Cendón Y, García-Carbonero I, Borrega P, Mendez Vidal MJ, Montesa A, Nombela P, Fernández-Parra E, Gonzalez Del Alba A, Villa-Guzmán JC, Ibáñez K, Rodríguez-Vida A, Magraner-Pardo L, Perez-Valderrama

- B, Vallespín E, Gallardo E, Vazquez S, Pritchard CC, Lapunzina P, Olmos D. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(6):490-503.
- CCAFU 2022** Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, Dariane C, Fiard G, Fromont G, Gauthé M, Renard-Penna R, Rozet F, Ruffion A, Sargos P, Mathieu R, Rouprêt M; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol.* 2022 Nov;32(15):1373-1419.
- Cheng 2019** Cheng S, Arciero V, Goldberg H, Tajzler C, Manganaro A, Kozlowski N, Rowbottom L, McDonald R, Chow R, Vasisht G, Shaji S, Wong ECL, Petrovic M, Zhang L, Phillips C, Zalewski P, Kapoor A, Fleshner NE, Chow E, Emmenegger U. Population-Based Analysis Of The Use Of Radium-223 For Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer In Ontario, And Of Factors Associated With Treatment Completion And Outcome. *Cancer Manag Res.* 2019 Oct 31;11:9307-9319.
- ChPL Chlorek strontu ⁸⁹SrCl₂ POLATOM 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego ⁸⁹SrCl₂ POLATOM z dnia 2016/05/10. Dostęp online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Docetaxel-Ebewe 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe z dnia 27.04.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Eleber 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Eleber z dnia 3 sierpnia 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Keytruda 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 17.11.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Pluvicto 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pluvicto z dnia 19/04/2023 - EMEA/H/C/005483 - IB/0004/G. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Provenge 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Provenge z dnia 9.05.2015 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Quadramet 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Quadramet z dnia 03/05/2015 - EMEA/H/C/000150 - IAIN/0019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quadramet>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ChPL Xofigo 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo z dnia 15 września 2023 r. - EMEA/H/C/002653/R/0049 Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h873.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- Criscuolo 2019** Criscuolo D, Morra F, Giannella R, Cerrato A, Celetti A. Identification of Novel Biomarkers of Homologous Recombination Defect in DNA Repair to Predict Sensitivity of Prostate Cancer Cells to PARP-Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3100.
- De Nunzio 2018** De Nunzio C, Presicce F, Giacinti S. Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline?. *Minerva Urologica e nefrologica.*2018;70(1):22-41.
- Deshayes 2023** Deshayes E, Fersing C, Thibault C, Roumiguie M, Pourquier P, Houédé N. Innovation in Radionuclide Therapy for the Treatment of Prostate Cancers: Radiochemical Perspective and Recent Therapeutic Practices. *Cancers.* 2023; 15(12):3133
- EAU 2023** Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, J. Grummet, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse PPM. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Eble 2004** Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. WHO classification 13 of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male 14 Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004, pp.159-216
- EMA 2015** EMA. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Condition Specific Guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134.
- ESMO 2023** Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol.* 2023 Mar 14:S0923-7534(23)00111-4.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- FDA Keytruda 2023** FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION KEYTRUDA. 04/03/2023. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s136lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA Provenge 2019** FDA. PROVENGE (sipuleucel-T). Content current as of: 05/28/2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA Xofigo 2013** FDA. Department of Health and Human Services. NDA Approval. NDA 203971. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2013/203971Orig1s000ltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA Xofigo 2019** FDA. Department of Health and Human Services. Labeling-Package Insert. Reference ID: 4531464. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203971s016lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FPP 2023** Komitet ds. Ochrony Zdrowia Federacji Przedsiębiorców Polskich. Wprost o prostacie Co należy zmienić w systemie opieki nad chorymi z nowotworem gruczołu krokowego w Polsce? Materiał strategiczny. Warszawa, luty 2023.
Dostępne online pod adresem: https://federacjaprzedsiębiorcow.pl/wp-content/uploads/2023/05/Raport-FPP_Co-nalez-y-zmienic-w-systemie-opieki-nad-chorymi-z-nowotworem-gruczolu-krokowego-w-Polsce.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FWZ 2021** Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2021.
Dostępne online pod adresem: https://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Raport%20Sytuacja%20pacjenta%20z%20nowotworem%20prostaty%202021_final%20version.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- G-BA 2014** G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-RiCTHlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223- dichlorid Vom 19. Juni 2014. Dostępne on-line pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- G-BA 2019** G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-RiCTHlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom) Vom 17. Oktober 2019.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3990/2019-10-17_AM-RL-XII_Radium-223-dichlorid_D-455_BAnz.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- George 2023** George DJ, Mohamed AF, Tsai JH, Karimi M, Ning N, Jayade S, Botteman M. Understanding what matters to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients when considering treatment options: A US patient preference survey. *Cancer Med.* 2023;12(5):6040-6055.
- GLOBOCAN 2020** Globocan 2020. Prostate.

- Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- HAS 2014** HAS. XOFIGO (dichlorure de radium), radio-isotope. Avis de la CT du 02 avril 2014. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1753132/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-radio-isotope
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- HAS 2016** HAS. XOFIGO (radium), radio-isotope. Avis de la CT du 22 juin 2016. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656373/fr/xofigo-radium-radio-isotope
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- HAS 2019** HAS. XOFIGO (radium), radio-isotope. Avis de la CT du 17 juillet 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3080449/fr/xofigo-dichlorure-de-radium-ra-223
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-119.
- Huynh-Le 2020** Huynh-Le MP, Myklebust TÅ, Feng CH, Karunamuni R, Johannesen TB, Dale AM, Andreasen OA, Seibert TM. Age dependence of modern clinical risk groups for localized prostate cancer-A population-based study. Cancer. 2020;126(8):1691-1699.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- IQWiG 2014** IQWiG. IQWiG Reports – Commission No. A14-02 Radium-223 dichloride – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Extract of dossier assessment A14-02. Version: 1.0. Stand: 28 March 2014. Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a14-02_radium-223-dichloride_extract-of-dossier-assessment.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- IQWiG 2019** IQWiG. IQWiG-BerICTHe – Nr. 791 Radium-223-dichlorid (Prostatkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A19-32. Version: 1.0. Stand: 11.07.2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a19-32_radium-223-dichlorid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Jenkins 2019** Jenkins V, Solis-Trapala I, Payne H, et al. Treatment Experiences, Information Needs, Pain and Quality of Life in Men with Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Results from the EXTREQOL Study. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).;31(2):99-107.

- JGP 2023** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Jednorodne Grupy Pacjentów.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- KE Xofigo 2013** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 13.11.2013 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Xofigo - Dichlorek radu Ra 223"
Dostępne online pod adresem:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/dec_126978_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- KE Xofigo 2018** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 28.9.2018 r. w sprawie zmiany, na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady, przyznanego decyzją C(2013)8087(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Xofigo - Dichlorek radu Ra 223”
Dostępne online pod adresem:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180928142251/dec_142251_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Koninckx 2019** Koninckx M, Marco JL, Pérez I, Faus MT, Alcolea V, Gómez F. Effectiveness, safety and cost of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world data analysis. Clin Transl Oncol. 2019; 21(3):314-323.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Krzemieniecki 2022** Krzemieniecki K, Krzekowski M. 2. Rak gruczołu krokowego. W: Interna Szczeklika. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna. 2022.
- Kuppen 2022** Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, van Moorselaar RJA, van Oort IM, Tascilar M, Mehra N, Lavalaye J, Somford DM, Aben KKH, Bergman AM, de Wit R, van den Bergh ACMF, de Groot CAU, Gerritsen WR. Symptomatic Skeletal Events and the Use of Bone Health Agents in a Real-World Treated Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Population: Results From the CAPRI-Study in the Netherlands. Clin Genitourin Cancer. 2022 Feb;20(1):43-52.
- Leith 2022** Leith A, Ribbands A, Kim J, Last M, Barlow S, Yang L, Ghate SR. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. Future Oncol. 2022 Mar;18(8):937-951. doi: 10.2217/fon-2021-1113.
- MPZ 2018** Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii 2018. Dostępne online pod adresem: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne-i-onkologiczne/>
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 30/06/2023** Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.06.2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30062023>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- MZ 20/10/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Materiały: 73_Obwieszczenie - podsumowanie i nowości
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Early Detection. Version 1.2023 — January 9, 2023
- NCCN 4.2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2023 — September 7, 2023
- NCPE 2014** NCPE. Radium-223 (Xofigo®). NCPE assessment completed: 12/12/2014.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/radium-223-xofigo/>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- NFZ 68/2023/DSOZ** Zarządzenie 68/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- NFZ 8/2023** Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- NICE 2016** NICE. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. Technology appraisal guidance [TA412]. Published: 28 September 2016.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412/resources/radium223-dichloride-for-treating-hormonerelapsed-prostate-cancer-with-bone-metastases-pdf-82604599866565>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- NICE 2016a** NICE CDF Rapid Reconsideration Radium-223 dichloride for treating metastatic hormone relapsed prostate cancer with bone metastases (Cancer Drugs Fund reconsideration of TA376). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412/documents/committee-papers>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- NIST SRM Xofigo 2015** Xofigo®: Change in NIST Standard Reference Material. 19 March 2015.
Dostępne online pod adresem: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5537a3f0e5274a1575000023/Xofigo_DHPC_sent_19_March_2015.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Otwarte Dane 2021** Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków). Zbiór danych. Opracowanie własne.
Dostępne online pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2556,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swadcz>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- Parker 2013** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- PBAC 2017** PBAC. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting 1 5.23 RADIUM (223Ra) radium (223Ra) dichloride 6.6 MBq/6mL injection, 6mL, Xofigo® , Bayer Australia Ltd.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/radium-223-psd-november-2017.pdf>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- PCWG3 2016** Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.
- Pollard 2017** Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol.* 2017;4(1):37-43.
- PTOK/PTU 2023** Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dobruch J, Gronostaj K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Milecki P, Okoń K, Potocki P, Przydacz M, Skoneczna I, Wasąg B, Wiechno P, Żołnierz J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.* Ahead of print. Opublikowany online 2023-05-23.
Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Sartor 2023** Sartor OA, DiBase SJ. Bone metastases in advanced prostate cancer. Management. Literature review current through: Jul 2023. This topic last updated: Nov 24, 2021.
- Shore 2021** Shore ND, Laliberté F, Ionescu-Ittu R, Yang L, Mahendran M, Lejeune D, Yu LH, Burgents J, Duh MS, Ghate SR. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors. *Adv Ther.* 2021;38(8):4520-4540.
- Shore 2021a** Shore N, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, Payne S, Amin S, Ghate S. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol.* 2021;205(4):977-986.
- SMC 2015** SMC. Radium 223 (Xofigo). SMC ID: 1077/15. Date advice published: 12 October 2015. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/radium-223-xofigo-fullsubmission-107715/>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf
- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Tablazon 2019** Tablazon IL, Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Terris MK, Freedland SJ, Williams SB. Predictors of skeletal-related events and mortality in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer.* 2019 Nov 15;125(22):4003-4010.
- Thurin 2020** Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, Roumiguié M, Le Moulec S, Capone C, Pierrès M, Lamarque S, Jové J, Bignon E, Droz-Perroteau C, Moore N, Blin P. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101833.
- Wallace 2021** Wallace KL, Landsteiner A, Bunner SH, Engel-Nitz NM, Luckenbaugh AN. Increasing prevalence of metastatic castration-resistant prostate cancer in a managed care population in the United States. *Cancer Causes Control.* 2021;32(12):1365-1374.
- Wojciechowska 2022** Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022.
Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Yekeduz 2023** Yekedüz E, McKay RR, Gillessen S, Choueiri TK, Ürün Y. Visceral Metastasis Predicts Response to New Hormonal Agents in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Oncologist.* 2023 Jul 5;28(7):596-603. doi: 10.1093/oncolo/oyad102.
- ZUS 2023** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.