



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xofigo (dichlorek radu-223)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
(ICD-10: C61)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.1.2024

Data ukończenia: 15 marca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer AG.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.

Dane określone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane określone kolorem szarym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna określeń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna określeń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ADT	terapia deprivacji androgenów, (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APCCC	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care);
CAB	kabazytaksel
CCAFU	French Urology Association Cancer Committee
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response);
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Ratio)
CZN	cena zbytu netto
DOC_{qw}	docetaksel podawany co tydzień
DOC_{q3w}	docetaksel podawany co 3 tygodnie
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EAU	European Association of Urology
EBRT	napromienianie z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EQ-5D	Euro-Quality of Life Questionnaire
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IS	istotność statystyczna

IQWiG	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis);
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
mCRPC	przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
mHSPC	Przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
NNT	liczba chorych, których należy poddać interwencji, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCWG	Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty (ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSA	antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RECIST	radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości

RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUO	- Society of Urologic Oncology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	68
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	75
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	78
5.4.	Komentarz Agencji.....	78
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	87
6.4.	Komentarz Agencji	88
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
11.	Kluczowe informacje i wnioski	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
Źródła		103
13.	Załączniki.....	106

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 11.01.2024
PLR.4500.2174.2023.22.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- – 1 fiol. 0,6 ml, 1100 kBq/mL
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wnioskodawca

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176
Kod ATC	V10XX03 Grupa farmakoterapeutyczna: produkty radiofarmaceutyczne, inne produkty radiofarmaceutyczne, różne radiofarmaceutyki lecznicze
Substancja czynna	dichlorek radu-223
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
Dawkowanie	<p><i>Produkt leczniczy Xofigo powinien być podawany wyłącznie przez personel upoważniony do stosowania radiofarmaceutyków w wyznaczonych placówkach klinicznych i po ocenie pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza.</i></p> <p>Dawkowanie <i>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.</i></p> <p>Szczególne grupy pacjentów <u>Podeszły wiek</u> <i>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 wieku) w badaniu fazy III. U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.</i> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> <i>Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ Ra-223 nie jest ani metabolizowany przez wątrobę ani wydalany poprzez żółć, nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę dichloru radu-223. Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</i> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> <i>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 dichloru radu-223. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.</i> <u>Dzieci i młodzież</u> <i>Stosowanie Xofigo u dzieci i młodzieży we wskazaniu raka gruczołu krokowego nie jest właściwe.</i></p>
Droga podania	<i>Produkt leczniczy Xofigo jest przeznaczony do podania dożylnego. Należy go podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia (zazwyczaj do 1 minuty).</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>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 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.</i>

Źródło: ChPL Xofigo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/873/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>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.</i>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<i>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem. Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu: Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki randomizowanego, otwartego, wielośrodkowego badania fazy IV zgodnie z uzgodnionym protokołem w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania radu-223 w zatwierdzonym wskazaniu, w szczególności ryzyka złamań, ryzyka powstania przerzutów trzewnych i do węzłów chłonnych. Protokół powinien przewidywać stratyfikowaną randomizację pacjentów według całkowitych stężeń frakcji kostnej fosfatazy zasadowej (ALP) – termin 3. kwartał 2025 r. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania biodystrybucji fazy I zgodnie z uzgodnionym protokołem w celu dalszego scharakteryzowania korelacji między zaawansowaniem choroby, dawką i dystrybucją radu-223 w przerzutach do kości w porównaniu z obszarami kości zmienionymi chorobowo (np. osteoporoza) w porównaniu z kośćmi o prawidłowej strukturze (termin: 1. kwartał 2026 r. Produkt leczniczy Xofigo będzie dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</i>

Źródło: ChPL Xofigo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Xofigo była przedmiotem oceny Agencji w 2015 r. (zlecenie nr 15/2015 w BIP Agencji¹) w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)”. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015² z dnia 30 marca 2015 roku było pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego (do progu efektywności kosztowej), Rada Przejrzystości nie zaakceptowała przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i oceniła go jako niewystarczający. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 26/2015³ z dnia 30 marca 2015 r. była negatywna, natomiast Prezes rekomendował ewentualne objęcie 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 usunięcia wskazywanych w treści rekomendacji zapisów w kryteriach programu lekowego.

Ponadto produkt Xofigo był oceniany dwukrotnie^{4,5} w ramach oceny zasadności wprowadzenia zmian w opisie programu lekowego "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" i określenia zmiany populacji pacjentów leczonych lekiem Xofigo.

Dodatkowo w lutym 2024 r. w AOTMiT ocenie podlegały produkty lecznicze Nubeqa⁶ i Xtandi, które obecnie są dostępne w PL B.56. Wnioski refundacyjne tych produktów dotyczyły rozszerzenia wskazań refundacyjnych. Zarówno produkt leczniczy Xtandi, jak i Nubeqa uzyskały pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości odpowiednio

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3859-015-2015-zlc>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/015/SRP/U_10_112_150330_stanowisko_38_Xofigo_radu_Ra_223_w_ref.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/015/REK/RP_26_2015_Xofigo.pdf

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5678-159-2018-zlc>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5555-100-2018-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8267-136-2023-zlc>

nr 14/2024⁷ z dnia 19 lutego 2024 roku oraz nr 15/2024⁸ z dnia 19 lutego 2024 roku. W obu przypadkach Rada Przejrzystości nie zaakceptowała proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i zaleciła jego pogłębienie do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla wszystkich komparatorów. Również rekomendacje Prezesa Agencji w obu przypadkach były pozytywne: odpowiednio nr 15/2024⁹ z dnia 21 lutego 2024 r. oraz nr 16/2024¹⁰ z dnia 22 lutego 2024 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE] za 1 fioł. 0,6 ml, 1100 kBq/mL, kod GTIN: 05908229300176
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Grupa limitowa istniejąca do 31.10.2023 r. „1170.0, Dichlorek radu Ra-223”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

RSS – instrument dzielenia ryzyka

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” <i>W programie finansuje się (...) jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: (...) 6) dichlorek radu-223; (...). W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest (...) albo dichlorek radu-223. (...)</i>
Kryteria kwalifikacji	Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek \geq 18 lat; 3) stan sprawności: 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 podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;

7

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/135/SRP/U_401_8_35_19022024_s_14_Xtandi_enzalutamidum_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf

8

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/136/SRP/U_401_8_36_19022024_s_15_Nubeqa_darolutamidum_w%20ref_zacz_REOPTR.pdf

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/135/REK/2024_02_21_BP_RP_15_2024_Xtandi_publicacja_BIP_REOPTR.pdf

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/136/REK/BP_RP_nr_16_2023%20NUBEQA_REOPTR.pdf

	<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 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>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 (scyntygrafia, 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> <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>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> <p>c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</p> <p>d) zespół mielodysplastyczny,</p> <p>e) problemy z utrzymaniem stolca.</p> <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>
Czas leczenia w programie	<p>(...)</p> <p>2) w przypadku zastosowania dichlorku radu-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.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) 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,</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), albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytaksem, 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>
<p>Schemat dawkowania leku w programie</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. (...)</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 dniowy odstęp do 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 dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p> <p>(...)</p>
<p>Badania kwalifikacji przy</p>	<p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia PSA;</p> <p>4) oznaczenie stężenia testosteronu;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny);</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>10) scyntygrafia kośćca;</p> <p>11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>13) rentgenografia klatki piersiowej w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-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>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>16) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223); 17) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 18) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem); 19) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem); 20) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223); 21) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);</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-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>Monitorowanie skuteczności leczenia</p>	<p>1) 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; 2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</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> <ol style="list-style-type: none"> a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD, c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD d) progresja (PD), e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).
<p>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, 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> <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>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); ECOG – Eastern Cooperative Oncology; mHSPC - przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer); mCRPC - przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer); nmCRPC - nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NYHA - New York Heart Association; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); OS – przeżycie całkowite; OW NFZ – oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia; PCWG – Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty (ang. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group); PD – progresja choroby (ang. disease progression); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response); PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen); RECIST - radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Xofigo obejmuje stosowanie leku w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu 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.

Wskazanie wnioskowane zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4. Proponowany zapis w kryteriach kwalifikacji do programu:

- *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*

nie jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym z uwagi na możliwość zastosowania hormonoterapii i chemioterapii przy przerzutowym raku gruczołu krokowego. W ChPL Xofigo występuje dodatkowo warunek oporności na kastrację. Z uwagi na powyższe populacja chorych kwalifikujących się do leczenia Ra-223 obejmuje 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. Powyższe potwierdza także korespondencja MZ z [REDAKTOWANE] według którego:

Taka formuła stwarza szerokie możliwości i w oczywisty sposób obejmuje sytuację braku refundacji nowoczesnej hormonoterapii (jeśli była stosowana na wcześniejszym etapie choroby), przeciwwskazania do chemioterapii, brak medycznych wskazań do ponownego stosowania chemioterapii (jeśli była stosowana wcześniej), a nawet brak zgody pacjenta na chemioterapię. Jednocześnie miękko sugeruje, że Ra 223 powinien być stosowany na późniejszym etapie leczenia niż np. kabazytaksel – uważam, że to bardzo ważne. Oczywiście wykracza też poza wskazania rejestracyjne EMA.

Również w opinii eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Pawła Wiechno proponowany zapis stanowi o rozszerzeniu wskazania *off-label*.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Xofigo, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Xofigo ma być refundowana w ramach grupy limitowej istniejącej do 31.10.2023 r. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia była objęta refundacją. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii. Należy zauważyć, że od 1 listopada 2023 r. lek Xofigo nie znajduje się na obwieszczeniu MZ. Od 1 listopada 2023 r. lek Xofigo, na podstawie art. 37b ust. 1 ustawy o refundacji jest finansowany w celu kontynuacji leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego do dnia 31 października 2023 r.¹¹

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

¹¹ Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji produktu Xofigo z dn. 20.10.2023 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-produktu-xofigo>

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. prostate-specific antigen – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2ng/ml;
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- *dużego ryzyka* – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu);
- *małego ryzyka* – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata);
- *pośredniego ryzyka* – pozostali chorzy.

Źródło: OT.4231.33.2022

Epidemiologia

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań w Polsce na nowotwór gruczołu krokowego (C61) wyniosła 14 600, natomiast liczba zgonów wyniosła 5 748, zaobserwowano wtedy spadek liczby zachorowań względem lat wcześniejszych najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. W 2021 roku odnotowano odpowiednio 17 832 zachorowania i 5 458 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (ICD:10: C61)

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (dostęp:22.02.2024 r.)

Rokowanie

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Źródło: OT.4231.33.2022.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką: od dr. hab. n. med. Pawła Wiechno, prof. NIO-PIB. Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez prof. Pawła Wiechno wynosi 240 pacjentów (przyp. analityka: obliczono na podstawie danych z poniższej tabeli). Jednocześnie w treści opinii zaznaczył, że *należy się liczyć z przyrostem z 200 pacjentów wg dotychczasowych kryteriów do około 300, może nieco mniej*. Prof. Wiechno wskazał też, że liczba pacjentów, którzy zakwalifikują się dodatkowo do leczenia lekiem Xofigo po rozszerzeniu dotychczasowego wskazania refundacyjnego wyniesie 50 osób. Ponadto zaznaczył, że *liczebności populacji wobec braku adekwatnych rejestrów są mało precyzyjne*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckiej

Wskazanie	dr. hab. n. med. Paweł Wiechno, prof. NIO-PIBj		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)	15 000	4 000	20%
Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z progresją po uprzednim zastosowaniu ¹² , 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	2 000		20%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w zakresie leczenia dichlorkiem radu	300		80%
Źródło	Szacunki własne		

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61 (nowotwór gruczołu krokowego) w 2022 r. wyniosła 163 266 osób. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2022 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10: C61	Lata					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (I połowa)
C61	132 653	142 805	143 810	150 462	163 266	148 419

Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.56 w 2022 r. leczonych było ogółem 5 055 pacjentów. Liczba pacjentów stosujących Ra-223 w 2022 r. wyniosła 237 osób a koszt refundacji tej substancji czynnej wyniósł 6,39 mln zł. Pozostałe dane z lat 2014-2023 w podziale na substancje czynne dostępne w PL B.56 przedstawione są w tabeli poniżej.

¹² Zgodnie z kryteriami programu lekowego B.56

Tabela 7 Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.56 oraz koszty refundacji, na podstawie bazy SWIAD (NFZ), źródło: AWA Xtandi (OT.423.1.45.2023)

Wariant	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (I połowa)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61 (ogółem)	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Koszt refundacji leków (suma) w ramach PL B.56 [mln PLN]	84,45	119,52	193,96	242,03	296,66	162,26
Łączne koszty świadczeń związanych z wykonaniem PL B.56	4,68	6,18	8,08	9,85	14,04	8,48
Koszt finansowania PL B.56 – łączne koszty leków i wykonanych świadczeń [mln PLN]	89,13	125,70	202,04	251,88	310,70	170,75
Liczby pacjentów i koszty leczenia w PL B.56 poszczególnymi substancjami czynnymi						
Liczba pacjentów leczonych substancją abirateroni acetat	1 498*	1 423	1 170	1 084	990	525
Koszt refundacji substancji czynnej abirateroni acetat [mln PLN]	60,47	64,55	54,07	50,40	42,57	2,94
Liczba pacjentów leczonych substancją apalutamidum	-	-	-	-	117	219
Koszt refundacji substancji czynnej apalutamidum					4,43	7,21
Liczba pacjentów leczonych substancją cabazitaxelum	-	-	-	-	-	264
Koszt refundacji substancji czynnej cabazitaxelum						2,02
Liczba pacjentów leczonych substancją darolutamidum	-	-	-	-	74	122
Koszt refundacji substancji czynnej darolutamidum					2,04	3,52
Liczba pacjentów leczonych substancją enzalutamidum	552	1 257*	2 339	2 976	3 721	3 308
Koszt refundacji substancji czynnej enzalutamidum	20,85	48,93	133,46	185,37	241,24	142,51
Liczba pacjentów leczonych substancją olaparibum	-	-	-	-	-	27
Koszt refundacji substancji czynnej olaparibum						0,98
Liczba pacjentów leczonych Ra-223	130	227	242	238	237	133
Koszt refundacji substancji czynnej Ra-223 [mln PLN]	3,13	6,04	6,43	6,25	6,39	3,07

* na podstawie Statystyk NFZ inna wartość: dla ABI wynosząca w 2018 roku 1 499, dla ENZ wynosząca w 2019 roku 1 258

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 13.02.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org>),
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
- American Urological Association, AUA (<https://www.auanet.org/>),
- European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2024.

Odnaleziono 12 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego: zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego - stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTOK/PTU 2023), konsensus pięciu europejskich towarzystw naukowych (EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023), zalecenia European Society for Medical Oncology z 2020 i 2023 r. (ESMO 2020/2023), zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023), konsensus ekspertów zgromadzonych na Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC 2023), wytyczne amerykańskie American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline (ASCO 2014/2022), wytyczne francuskie (CCAFU 2022) oraz wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA/SUO 2023), wytyczne hiszpańskie (SEOM 2020) i szwedzkie z 2022 r.

Terapia Ra-223 zalecana jest u pacjentów z wcześniej leczonym mCRPC, u których rozwinęły się przerzuty do kości przez większość wytycznych: polskie PTOK/PTU 2023, europejskie EAU 2023, ESMO 2020, ASCO 2014, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, francuskie CCAFU 2022, hiszpańskie SEOM 2020, szwedzkie z 2022 oraz amerykańskie NCCN 2023 i AUA/SUO 2023. W wytycznych EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023 oraz ESMO 2020 przywołano ograniczenie wydane przez EMA z 2018 r. dot. Ra-223, w którym wskazano, że ze względów bezpieczeństwa terapię Ra-223 ograniczono do stosowania po docetakselu i co najmniej jednym leku z rodzaju antyandrogenów (tj. octanie abirateronu/ enzalutamidzie) lub niekwalifikujących się do ich otrzymania.

Wytyczne PTOK/PTU 2023 dodatkowo wyszczególniają Ra-223 jako rekomendowaną opcję terapii u pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii lub po jej niepowodzeniu. W wytycznych ESMO 2020 wskazano, że terapia Ra-223 jest możliwa do zastosowania również w pierwszej linii leczenia mCRPC (w przypadku pacjentów niekwalifikujących się [unfit] do leczenia octanem abirateronu, docetakselem lub enzalutamidem).

Według NCCN 2023 Ra-223 może być stosowany zarówno u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem/hormoterapią lub też po docetakselu i hormonoterapii w trzeciej linii leczenia. NCCN 2023 wymienia Ra-223 także jako terapię zalecaną u pacjentów nieotrzymujących wcześniej docetakselu lub antyandrogenów nowej generacji, jeżeli są to pacjenci z objawowymi przerzutami do kości bez przerzutów trzewnych.

W wytycznych ASCO 2014/2023 nie odniesiono się do linii, w której zalecane jest zastosowanie Ra-223 u pacjentów z mCRPC, wskazano jedynie ogólne zalecenie dot. pacjentów z przerzutami do kości. Jednak w trakcie tworzenia wytycznych powołano się na wyniki badania Parker 2013, które wskazują, że terapia ta dotyczy zarówno pacjentów z mCRPC stosujących uprzednio CTH, jak i nieleczonych CTH. W badaniu tym zakwalifikowani pacjenci nie stosowali wcześniej antyandrogenów nowej generacji. Również w wytycznych AUA/SUO 2023 wydano ogólne zalecenie dot. stosowania Ra-223 u pacjentów z mCRPC z przerzutami do kości i bez jakichkolwiek przerzutów trzewnych lub z limfadenopatią >3 cm.

Warto zaznaczyć, iż jedynie w zaleceniach szwedzkich z 2022 r. odniesiono się do możliwości stosowania Ra-223 w pierwszej linii leczenia mCRPC, u pacjentów stosujących nowej generacji lek ukierunkowany na szlak sygnałowy receptora androgenowego (tj. octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) na wcześniejszym etapie choroby (wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC lub oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC) – rekomendacja zawężona do pacjentów z przerzutami w kościach i niekwalifikujących się do chemioterapii.

SEOM 2022 precyzuje, że terapia Ra-223 może być rozważona do zastosowania u pacjentów z przeciwwskazaniami lub progresją po terapii docetakselem. Również wytyczne szwedzkie z 2022 zalecają Ra-223 w drugiej linii leczenia po hormonoterapii u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii jako alternatywę dla docetakselu oraz w trzeciej linii.

CCAFU 2022 wskazuje, że jeśli terapia radem-223 będzie dostępna we Francji, może być stosowana u pacjentów z mCRPC, którzy nie kwalifikują się do terapii docetakselem lub dla pacjentów leczonych wcześniej docetakselem.

Wytyczne APCCC 2023 odnoszą się do sekwencyjnego leczenia w zależności od terapii zastosowanej na wcześniejszych etapach choroby, jednak nie wymieniają radu-223 jako opcji preferowanej. U chorych spełniających kryteria leczenia zarówno 177Lu-PSMA-617, jak i Ra-223, konsensus ekspertów wskazał na 177Lu-PSMA-617.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK/PTU 2023 (Polska) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w raku gruczołu krokowego.</u> <u>Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA (I, A). • Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bicalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności (I, A). • Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) (I, A). • W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B). • U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii (I, A). • 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, hipalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA (II, B). <p><u>Leczenie drugiej i kolejnych linii chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia (IV, B). • U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid (I, A). • Ra-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 Ra-223 z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań (II, B). • 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). <p><u>Poziom dowodów:</u> 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> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – wskazania określone indywidualnie.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
EAU/ EANM/	Konsensus pięciu towarzystw naukowych. Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: European Association of Urology, brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><u>krokowego</u></p> <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 docetakselem 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]. Wśród szczegółowych informacji przedstawionych dla Ra-223 wskazano, że terapia ta jest skuteczna i bezpieczna zarówno u pacjentów z mCRPC z objawowymi przerzutami kostnymi leczonych wcześniej, jak i nieleczonych docetakselem (wyniki badania ALSYMPCA). Ponadto wskazano, że ze względu na bezpieczeństwo terapię Ra-223 zgodnie z decyzją EMA ograniczono do stosowania po docetakselu i co najmniej jednym leku z rodzaju antyandrogeny. Pacjentom leczonym wcześniej jedną lub dwiema liniami CTH należy zaproponować terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem [rekomendacja silna]. Należy unikać sekwencyjnego stosowania antyandrogenów [rekomendacja słaba]. Pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem należy zaproponować CTH [rekomendacja silna]. Chorym otrzymującym wcześniej kabazytaksel należy zaproponować leczenie docetakselem [rekomendacja silna]. Leczenie kabazytakselem 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 wychwyty 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]. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Oszacowana na podstawie GRADE. Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</p>
<p>ESMO 2020/2023 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: ESMO</p>	<p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <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]. U wszystkich mężczyzn z mCRPC zaleca się docetaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] W przypadku chorych leczonych wcześniej docetakselem 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] Nie rekomenduje się stosowania drugiego antyandrogeny (octanu abirateronu po enzalutamidzie i vice versa) [II, D] 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]. W szczegółowych informacjach przedstawionych dla Ra-223 wskazano, że ze względu na bezpieczeństwo terapię Ra-223 zgodnie z decyzją EMA z 2018 r. ograniczono do stosowania po docetakselu i octanie abirateronu/ enzalutamidzie lub niekwalifikujących się do ich otrzymania. Nie zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z octanem abirateronu i prednizolonem [II, D]. Leczenie Ra-223 wskazano jako możliwe do zastosowania zarówno w pierwszej linii leczenia mCRPC (w przypadku pacjentów niekwalifikujących się [unfit] do leczenia octanem abirateronu, docetakselem lub enzalutamidem) oraz drugiej linii leczenia/po zastosowaniu docetakselu. W leczeniu mężczyzn z mCRPC i mutacją genu BRCA1/2 stosujących uprzednio antyandrogen nowej generacji (leczonych lub nie wcześniej taksanami) można rozważyć zastosowanie olaparybu [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pacjentów z mCRPC stosujących uprzednio antyandrogen 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 radioliganem 177Lu-PSMA-617 u pacjentów z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (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] <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną kliniczną korzyścią, silnie zalecane</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub kliniczną korzyść nie przeważającą nad ryzykiem; opcjonalne</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody potwierdzające skuteczność lub ryzyko związane z działaniami niepożądanymi, generalnie niezalecane</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości lub metaanaliza z badań RCT bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II - małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu „case-control”.</i></p>
<p>NCCN 2023 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła</p>	<p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Pacjenci nieotrzymujący wcześniej docetakselu/ antyandrogenów nowej generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu [1], docetaksel [1], enzalutamid [1] • terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • niraparyb/octan abirateronu [1]* • olaparyb/octan abirateronu [1] 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; • Ra-223 [1] 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; • sipuleucel-T [1]** • talazoparyb/enzalutamid [1], • inne zalecane opcje terapeutyczne: inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]. <p><u>Pacjenci otrzymujący wcześniej docetaksel/ nieotrzymujący antyandrogenów nowej generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: octan abirateronu [1], kabazytaksel [2A], enzalutamid [1] • terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel + karboplatyna [2A]^ • mitoksantron [2A] rekomendowany w ramach leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie tolerują innego leczenia; • Ra-223 [1] 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; • sipuleucel-T [1]**, • talazoparyb/enzalutamid [2A], • olaparyb/octan abirateronu [2A] 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; • niraparyb/octan abirateronu [2A]* <p><u>Pacjenci otrzymujący uprzednio antyandrogeny nowej generacji / nieotrzymujący docetakselu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: docetaksel [1] • terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]^, <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb [1]^ • Ra-223 [1] 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;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • rupakaryb [2A]^{^^} • sipuleucel-T [1]** • talazoparyb/enzalutamid [2A], • niraparyb/octan abirateronu [2B]* <p>• inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A], octan abirateronu + deksametazon [2A], enzalutamid [2A], inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]</p> <p><u>Pacjenci otrzymujący uprzednio docetaksel i antyandrogeny nowej generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie preferowane: kabazytaksel [1, rekomendacja kategorii 2B w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi], ponowne leczenie docetakselem [2A,] • terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel + karboplatyna [2A][^], • mitoksantron [2A] rekomendowany w ramach leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie tolerują innego leczenia, • olaparyb [1]^{^^}, • pembrolizumab [2A][#] • Ra-223 [1] 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; • rupakaryb [2A] 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 rupakaryb nawet jeśli CTH nie była podana; • 177Lu-PSMA-617 [1] 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; • inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A], enzalutamid [2A], inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]. <p>Rekomendacje kategorii 2B w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi dot. wszystkich wymienionych substancji.</p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</p> <p><i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</i></p> <p><i>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</i></p>
<p>APCCC 2023 (Świat) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Konsensus ekspertów zgromadzonych na Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</u></p> <p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorym z progresją do mCRPC podczas leczenia ARPI (inhibitory szlaku receptora androgenowego, z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC (wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami), bez znanych mutacji genów DDR: silny konsensus (96%) za zastosowaniem chemioterapii; • chorzy stosujący docetaksel na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 12 miesięcy: konsensus przeciw (86%) ponownemu zastosowaniu docetakselu; • chorzy stosujący docetaksel na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 36 miesięcy: konsensus (76%) za ponownym zastosowaniem docetakselu; • chorzy stosujący ADT (terapia depriwacji androgenów, ang. Androgen Deprivation Therapy) wyłącznie na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus za zastosowaniem (93%) ARPI jako I linii leczenia mCRPC; • chorzy stosujący ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR po progresji do mCRPC: konsensus za (83%) zastosowaniem docetakselu w I linii; • chorzy stosujący ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 6 miesięcy: silny konsensus (95%) za zastosowaniem chemioterapii jako I linii leczenia; • chorzy leczeni ADT i docetakselem (bez ARPI) na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus (93%) za zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia; • chorzy leczeni 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 (75%) zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia; • chorzy leczeni ADT i ARPI, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2: konsensus za (75%) zastosowaniem PARPi (Inhibitor PARP: olaparyb) jako I linia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni ADT i ARPI i docetaksel, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2: konsensus za (82%) zastosowaniem PARPi jako I linia; chorzy z dMMR/MSI-H: silny konsensus za (96%) zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) w przebiegu leczenia; chorzy z TMB ≥ 10 mut/Mb: konsensus za (79%) zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia; chorzy z mCRPC i przerzutami do kości spełniający zarówno kryteria leczenia 177Lu-PSMA-617, jak i Ra-223: konsensus za (79%) zastosowaniem 177Lu-PSMA-617; konsensu przeciw (85%) bezpośredniej możliwości zastosowania innych ARPI u pacjentów z progresją po jednej linii leczenia ARPI (octanem abirateronu, apalutamidem, darolutamidem lub enzalutamidem). <p><u>Siła i jakość dowodów:</u> nd. Odpowiedzi uzyskano od 117 światowych ekspertów klinicznych.</p>
<p>ASCO 2014/2022 (USA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej ASCO i Cancer Care Ontario (CCO) w zakresie terapii systemowej u mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci z mCRPC: kontynuacja ADT (terapia deprivacji androgenów) [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana]; chorzy z PSMA (antygen błonowy specyficzny dla prostaty) PET/TK-dodatnim CRPC, u których doszło do progresji po jednej linii leczenia ARPI i co najmniej jednej linii wcześniejszej chemioterapii: 177Lu-PSMA-617 i.v. raz na 6 tygodni przez 4- 6 cykli [rodzaj zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna]; <p>Zgodnie z wytycznymi ciągła deprivacja androgenów (farmakologiczna lub chirurgiczna) powinna być kontynuowana bezterminowo, niezależnie od dodatkowych terapii. [korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: umiarkowana; siła dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana].</p> <p>Terapie uzupełniające ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazane korzyści w zakresie przeżycia i jakości życia pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> 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 dla pacjentów z przerzutami do kości [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], (wyniki badania (Parker 2013), które uwzględniono w trakcie tworzenia wytycznych dla Ra-223 wskazują, że terapia ta dotyczy zarówno pacjentów z mCRPC stosujących uprzednio CTH jak nieleczonych CTH); docetaksel + prednizon [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane]. udowodniony wpływ na przeżycie pacjentów i niejasny wpływ na jakość życia chorych: <ul style="list-style-type: none"> 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], udowodniony wpływ na jakość życia chorych i bez wykazanego wpływu na przeżycie pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> mitoksantron + prednizon [korzyści: niska; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], charakteryzujące się aktywnością biologiczną i nieznanym wpływem na przeżycie lub jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> 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], monotorepia GKS w niskich dawkach [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], niezalecane: <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne], estramustyna [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne], sunitynib [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne]. <p><u>Jakość dowodów:</u> Wysoka – wysoki poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych (np. korzyści przewyższają szkody) i że mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią wielkość albo kierunek efektów końcowych; Średnia – umiarkowany poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią kierunek efektów końcowych;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>jednak mogą zmienić ich wielkość;</i></p> <p><i>Niska – niski poziom pewności a dalsze badania mogą zmienić wielkość albo kierunek efektów końcowych;</i></p> <p><i>Niewystarczająca lub brak dowodów – dowody naukowe są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji w tym zakresie.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne – jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami, (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów;</i></p> <p><i>Umiarkowane – jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe, (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami, (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów;</i></p> <p><i>Słabe – jest pewien poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) dobrych dowodach na efekty końcowe, (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami, (3) zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów.</i></p>
<p>CCAFU 2022 (Francja)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></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 abirateron + prednizon lub darolutamidem) na etapie mHSPC: kabazytaksel lub olaparyb lub 177Lu-PSMA-617. <p>W wytycznych wskazano, że jeśli terapia radem-223 będzie dostępna we Francji może być stosowana u pacjentów z mCRPC, którzy nie kwalifikują się do terapii docetakselem lub dla pacjentów leczonych wcześniej docetakselem.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji</p>
<p>AUA/SUO 2023 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nowozdiagnozowanym mCRPC, którzy nie stosowali wcześniej inhibitora receptora androgenowego: 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]; pacjenci bezobjawowi lub z minimalnymi objawami: sipuleuceł-T [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa]; pacjenci z przerzutami do kości i bez jakichkolwiek przerzutów trzewnych lub z limfadenopatią >3 cm: Ra-223 [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna]; pacjenci leczeni wcześniej CTH docetakselem z/bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu + prednizon lub enzalutamidem w leczeniu CRPC: kabazytaksel [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa]; pacjenci z potwierdzoną lub podejrzewaną mutacją zarodkową lub somatyczną HRR: PARPi lub alternatywnie CTH oparta na platynie u pacjentów, u których nie można zastosować lub nie ma dostępu do leczenia PARPi [poziom dowodów: C; rekomendacja: umiarkowana] pacjenci z progresją po leczeniu docetakselem i inhibitorem szlaku sygnałowego zależnego od androgenów, 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><u>Jakość dowodów</u></p> <p><i>A – oparta na dowodach z badań RCT dobrze przeprowadzonych lub wysokiej jakości badaniach obserwacyjnych ze spójnymi wynikami;</i></p> <p><i>B – oparta na dowodach z badań RCT, które charakteryzują się słabościami w przeprowadzeniu lub uogólnieniu wyników na populację lub umiarkowanej jakości badaniach obserwacyjnych ze spójnymi wynikami, rekomendacja umiarkowana, lepsze dowody naukowe mogą zmienić zalecenie, nie ma widocznych korzyści ani szkód, lub gdy korzyści i szkody są dobrze zrównoważone, lub gdy równowaga pomiędzy korzyściami a ryzykiem jest niejasna;</i></p> <p><i>C – oparta na dowodach z badań RCT, które charakteryzują się poważnymi słabościami w przeprowadzeniu lub uogólnieniu wyników na populację lub bardzo małą liczebnością próbek lub badaniach obserwacyjnych, które są niespójne, mają niewielkie wielkości próbek lub mają inne potencjalne problemy wpływające na interpretację danych.</i></p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>rekomendacja silna – bardzo prawdopodobne, że efekt z badań będzie podobny do tego w populacji ogólnej;</i></p> <p><i>rekomendacja umiarkowana – korzyści przewyższają ryzyko lub nie powinno zostać podjęte, ponieważ korzyść lub szkoda jest umiarkowana;</i></p> <p><i>rekomendacja warunkowa – lepsze dowody naukowe mogą zmienić zalecenie, nie ma widocznych korzyści ani szkód, lub gdy korzyści i szkody są dobrze zrównoważone, lub gdy równowaga pomiędzy korzyściami a ryzykiem jest niejasna.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel – prednizon, powinny stanowić pierwszą opcję terapii dla pacjentów objawowych, którzy stosowali wyłącznie ADT. Dla pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami rekomendowaną terapię stanowi docetaksel, octan abirateronu – prednizon lub enzalutamid (I, A); u pacjentów z mCRPC oraz progresją po terapii docetaksem zalecaną terapią jest octan abirateronu – prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel (I, A); u pacjentów z mCRPC oraz progresją po terapii lekiem antyandrogenowym nowej generacji zalecane jest zastosowanie docetakselu – prednizonu (I, B); kabazytaksel jest zalecany jako trzecia linia po sekwencji docetakselu i inhibitora ukierunkowanego na sygnalizację androgenową (I, A); u pacjentów z mCRPC, przerzutami do kości i przeciwwskazaniami lub progresją po terapii docetaksem można rozważyć zastosowanie radu-223 (I, B); chemioterapia oparta na platynie powinna być traktowana jako pierwsza opcja w mCRPC z kliniczno-patologicznymi cechami agresywnego wariantu raka gruczołu krokowego (II, B). <p>Nowe terapie w leczeniu przerzutowej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> olaparyb jest zalecany u chorych mCRPC z mutacją BRCA1/BRCA2 po progresji po zastosowaniu co najmniej jednej terapii nowej generacji celowanej na receptory androgenowe (AR) [I, A]; inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego mogą być rozważane u pacjentów z niestabilnością m krosatelitarną lub niedoborem naprawy niedopasowania [II, B]; obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie inhibitorów Akt (kinaza) [I, C] lub terapii radioligandowej w mCRPC [II, B]. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, poprawnie randomizowanego badania kontrolowanego badania.</i></p> <p><i>II: Dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych; (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), lub z wielu serii czasowych lub istotnych wyników niekontrolowanych eksperymentów.</i></p> <p><i>III: Dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów opartych na doświadczeniu klinicznym; Doświadczenia, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>Szwecja 2022</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne szwedzkie (narodowe) dot. leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza linia mCRPC: docetaksel, enzalutamid lub octan abirateronu z prednizonem. Przy wyborze pierwszej linii leczenia mCRPC należy wziąć pod uwagę zastosowane leczenie na wcześniejszych etapach choroby (mHSPC, nmCRPC), objawy choroby oraz skutki uboczne wcześniejszego leczenia; druga linia: <ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się sekwencyjnego stosowania nowej generacji leków ukierunkowanych na szlak sygnałowy receptora androgenowego (ARTA, ang. new androgen receptor pathway treatments, tj. octan abirateronu, apalutamid, darolutamid i enzalutamid) ze względu na brak udowodnionej korzyści z takiego leczenia; dla pacjentów kwalifikujących się [fit] do chemioterapii rekomenduje się stosowanie docetakselu w przypadku stosowania na wcześniejszych etapach choroby terapii ARTA i na odwrót; u pacjentów stosujących nowej generacji lek ukierunkowany na szlak sygnałowy receptora androgenowego na wcześniejszym etapie choroby (mHSPC lub nmCRPC) z przerzutami w kościach i niekwalifikujących się do chemioterapii rekomenduje się stosowanie radu-223, jako alternatywę dla docetakselu. Połączenie terapii radem-223 z octanem abirateronu i prednizolonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań, co skłoniło Europejską Agencję Leków do zalecenia, aby leczenie radem-223 zawsze stosowane było z bisfosfonianem lub denosumabem oraz witaminą D i wapniem; kabazytaksel, ale tylko u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni docetaksem. Zalecana dawka kabazytakselu wynosi 20 mg/m² ponieważ wykazano, że ta dawka jest równie skuteczna i mniej toksyczna jak 25 mg/m²; olaparyb u pacjentów z mutacją BRCA1 lub BRCA2, zarejestrowany przez EMA, w tym wskazaniu i od maja 2022 r. refundowany w Szwecji dla pacjentów, u których zastosowano i nie osiągnięto efektów terapii innymi dostępnymi standardowymi metodami systematycznego leczenia trzecia linia: <ul style="list-style-type: none"> Ra-223 u pacjentów z przerzutami w kościach;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel ale tylko u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem; • olaparyb u pacjentów z mutacją BRC1 lub BRCA2.
	<i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</i>

* 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/octan 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.

** 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);

^ 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-łódkowego [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);

^^ 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;

^^^ 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 rupakaryb nawet jeśli CTH nie była podana;

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).

Skróty: ADT – terapia depriwacji androgenów, (ang. Androgen Deprivation Therapy); APCCC - Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; AR – receptor androgenowy; ARPI – inhibitory szlaku receptora androgenowego; ASCO - American Society of Clinical Oncology; AUA - American Urological Association; CCAFU - French Urology Association Cancer Committee; CTH – chemioterapia; EANM - European Association of Nuclear Medicine; EAU - European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology; ESUR - European Society of Urogenital Radiology; GKS – glikokortykosteroidy; HRR - homologous recombination repair; IGRT - technika radioterapii sterowanej obrazem (ang. image guided radiation therapy); IMRT – modulacja intensywności wiązki w radioterapii (ang. intensity-modulated radiation therapy); ISUP - International Society of Urological Pathology; mCRPC – przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic CRPC); mHSPC – wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NHA – leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents); nmCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów; PARPi – inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy); PSMA swoisty dla stercza antygen błonowy (ang. prostate-specific membrane antigen); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU - Polskie Towarzystwo Urologiczne; SEOM – Spanish Society of Medical Oncology; SIOG - International Society of Geriatric Oncology; SUO - Society of Urologic Oncology; TMB - mutacje w komórkach nowotworowych (ang. tumor mutational burden); VMAT - wielolukowa dynamiczna technika radioterapii (ang. volumetric modulated arc therapy)

Na poniższym rysunku zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów w ramach leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ¹³ dot. finansowania terapii w tym wskazaniu. Na rysunku znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 stycznia 2024 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (mCRPC)	
terapię refundowane:	
•	w ramach PL B.56: enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb;
•	w ramach chemioterapii: bicalutamidum, carboplatinum, cisplatyna, cyklophosphamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum, octan abirateronu*
terapię nierefundowane [^] : Ra-223, 177Lu-PSMA-617, niraparyb, sipuleucel-T, talazoparyb, rupakaryb, darolutamid	

* w przypadku: 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 deprywacji androgenowej albo leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprywacji 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, albo dorośli pacjenci na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprywacją 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 (PSA DT ≤ 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).

[^] substancja nierefundowana zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od dr hab. n. med. Pawła Wiechno, prof. NIO-PIB. Otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazaną przez p. Tadeusza Włodarczyka, Prezesa Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	dr hab. n. med. Paweł Wiechno, prof. NIO-PIB.
Zasadność proponowanej zmiany	Na obecnym etapie terapii raka stercza zwykle włączenie leczenia na etapie choroby przerzutowej, wrażliwej na kastrację, polega na zastosowaniu ADT (kastracji) w połączeniu z nowoczesną terapią hormonalną, albo w połączeniu z chemioterapią docetakselem (jest to leczenie dwumodalne). Na tym etapie choroby znaczna część pacjentów otrzymuje także leczenie trójmodalne (ADT + chemioterapia docetakselem + nowoczesny lek hormonalny). W przypadku progresji w trakcie leczenia z udziałem nowoczesnego leku hormonalnego NIE stosuje się leku tego typu na etapie opornego na kastrację raka stercza. Analogicznie – takie jest również postępowanie w przypadku zastosowania na etapie mHSPC docetakselu (z małymi wyjątkami). Zapisy dotychczasowe były zatem anachroniczne i nieprzystające do aktualnej praktyki lekarskiej. Jednocześnie takie leczenie powinno być dostępne dla pacjentów i stosowane przez lekarzy zgodnie z najlepszą praktyką lekarską. POPIERAM WPROWADZENIE LECZENIA XOFIGO W RAMACH DOSTĘPU PRZEZ PROGRAM LEKOWY B.56 Z PROPONOWANYMI ZAPISAMI.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Wyczerpanie opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce. Zastosowanie Ra-223 wydłuża czas aktywnego leczenia z poprawą przeżycia całkowitego.

Pytanie	dr hab. n. med. Paweł Wiechno, prof. NIO-PIB.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Ułatwienie dostępu do technologii leczenia zarejestrowanego w EU.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Konieczność raportowania uniemożliwia nadużycia leku w programie B.56.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii (lek jest doskonale tolerowany).
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Dotyczy to pacjentów z dominującym zajęciem tkanek miękkich, ale zapisy programu uniemożliwiają takie włączenie.

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
dr hab. n. med. Paweł Wiechno, prof. NIO-PIB	BSC	65%	30%
	Kabazytaksel	30%	30%
	Olaparyb	5%	5%
Źródło	Badanie rejestracyjne		

BSC – najlepsze leczenie wspomagające

W ramach pracy nad raportem otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazaną przez p. Tadeusza Włodarczyka, Prezesa Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Tadeusz Włodarczyk Prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Każda choroba, nawet najgroźniejsza, jeśli nie jest łączona z wielkim bólem nie doprowadza do stresu. Pacjenci najczęściej informują, że przerzuty nowotworowe do kości łączą się z potwornym bólem, stresem i niechęcią do samodzielnego bytowania. Brak motywacji do walki z chorobą. Potencjalne inwalidztwo z powodu obaw przed złamaniami. Pacjenci z chorobą nowotworową mają utrudniony dostęp do leczenia sanatoryjnego. Przerzuty do kości i bóle to bardzo złe rokowania dla pacjentów.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia.	Nowotwory zdiagnozowane u pacjentów powodują bardzo silne stesy z obaw o zagrożenie życia. Nowotwór gruczołu krokowego jest tym bardziej groźny, bo przez długi okres rozwija się bezobjawowo. Często dochodzi do takiego rozwoju choroby, że może dojść do przerzutów, także do kości. Na dzień dzisiejszy brak jest opcji leczenia ukierunkowanych specyficznym na przerzuty do kości. Program B – 56 w raku gruczołu krokowego, opornego na kastrację, hormonozależnego z przerzutami nie pomoże na przerzuty do kości. Nowotwór gruczołu krokowego z przerzutami do kości, szczególnie w wielu punktach dotyczy leczenia celowanego, zanim dojdzie do progresji choroby z przerzutami do innych narządów.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.	Znane nam są liczne terapie lekowe pomagające w zwalczaniu nowotworów gruczołu krokowego. Od wielu lat stosowana jest chemioterapia, radioterapia, brachyterapia w niektórych odmianach i stadiach rozwoju nowotworów. Bardzo uciążliwymi i bolesnymi są przerzuty nowotworu do kości. Oczywiście najgroźniejsze są wielonarządowe przerzuty, a właśnie bardzo często z takimi mamy do czynienia. W samych przerzutach nowotworowych do kości pacjenci wiążą nadzieję z terapią z dichlorkiem radu 223 (XOFIGO). To prawda, że terapia XOFIGO jest skuteczna, ale stosowanie tej terapii wymaga

Pytanie	Tadeusz Włodarczyk Prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego
	<p>specjalnych warunków, kabin. Kabin ochronne do stosowania XOFIGO znajdują się tylko w dużych miastach, w dużych klinikach. Leczenie pacjentów z małych prowincjonalnych miejscowości napotyka na duże problemy z dojazdem. Problem kabin wymaga pilnego i rozważnego rozwiązania. Mamy tutaj do czynienia z pacjentami w zaawansowanym wieku, cierpiącymi z powodu licznych uciążliwych dolegliwości towarzyszących. Dalekie dojazdy są dla nich bardzo uciążliwe, a to nie poprawia komfortu życia pacjenta w chorobie. Pacjenci oczekują dichlorku radu 223 (XOFIGO) stosowanego w ramach środków publicznych.</p>
<p>Proszę wskazać, odnośnie do których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu Xofigo we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>Terapia XOFIGO stosowana jest już od wielu lat i zdaniem pacjentów sprawdziła się pozytywnie. Każdy nowy lek stosowany z powodu nowotworu gruczołu krokowego musi wykazywać skuteczność w pokonywaniu bolesnych przerzutów do kości. Zdaniem naszych pacjentów terapia XOFIGO – dichlorek radu 223 podawana w pełnych 6 cyklach leczenia skutecznie pokonuje nowotworowe bolesne przerzuty do kości.</p> <p>Zdaniem pacjentów przed terapią XOFIGO należy unikać stosowania chemioterapii. W relacjach z pacjentami dowiadujemy się, że terapia XOFIGO - dichlorek radu 223 skutecznie pokonuje nowotwory gruczołu krokowego z przerzutami do kości i zasługuje na finansowanie ze środków publicznych. Pacjenci z chorobą nowotworową bez bólów kostnych powinni być motywowani do walki z chorobą i stosować dalsze leczenie.</p> <p>Dla ugruntowania świadomości o stosowaniu niezbędnych terapii nowotworowych widzimy potrzebę edukacji chorych i zdrowych mężczyzn.</p>
<p>Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>Wnioskowane wskazanie rozszerzające refundację leku w ramach programu B – 56 jest dobrze postrzegane przez pacjentów. Nowe terapie zawsze dają nadzieję pacjentom na pokonywanie trudnych problemów w walce z nowotworami.</p> <p>Terapia XOFIGO – dichlorek radu 223 jest skuteczna w działaniu i pacjenci wiążą dużą nadzieję z tą terapią. Najlepsze rokowania pacjenci osiągają, jeśli XOFIGO zastosujemy odpowiednio wcześniej.</p> <p>Ze względu na konieczność podawania XOFIGO w kabinach, pacjenci z prowincji będą mieli problemy z dojazdami.</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>Stowarzyszenie „GLADIATOR” to organizacja zajmująca się wielotysięczną rzeszą pacjentów cierpiących z powodu nowotworów urologicznych. Poza współpracą z naukowcami i organizacjami w kraju, taką współpracę prowadzimy w Europie i na świecie. Jesteśmy członkiem i współzałożycielem EUROPA UOMO, ECPC, IKCC i raz w roku spotykamy się w Europie i na świecie dzieląc się uwagami i nowościami w walce z nowotworami.</p> <p>Istotne jest to, że cały zachód stawia na edukację i wczesną diagnostykę, a podstawowym aparatem do diagnostyki jest Rezonans Magnetyczny. Na świecie najsukuteczniejszą i najtańszą terapią jest wczesna diagnostyka. W ten sposób liczba pacjentów z chorobą nowotworową w stopniu zaawansowanym jest bliska zeru.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., obecnie w leczeniu raka gruczołu krokowego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - ✓ goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - ✓ leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - ✓ triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - ✓ degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
 - ✓ relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu);
 - ✓ flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
 - ✓ B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie): apalutamid, darolutamid, enzalutamid, olaparyb, dichlorek radu Ra-223¹⁴ oraz kabazytaksel.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - ✓ bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum;
 - ✓ octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Źródło: AWA Xtandi (OT.423.1.45.2023)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla radu-223 wskazał chemioterapię (kabazytaksel, docetaksel) oraz BSC/placebo. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia (kabazytaksel, docetaksel) oraz BSC/placebo	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. (...) 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	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Szczegółowy komentarz pod tabelą.

¹⁴ od 1 listopada 2023 r. lek Xofigo nie znajduje się na obwieszczeniu MZ, ale na podstawie art. 37b ust. 1 ustawy o refundacji jest finansowany w celu kontynuacji leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego do dnia 31 października 2023 r.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC. (...)</p> <p>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. (...) <u>w rozważanej populacji refundacyjnej jako właściwe komparatory należy wskazać CTH: kabazytaksel oraz BSC/placebo.</u></p> <p>(...) wnioskowane kryteria programu lekowego dotyczą umożliwienia zastosowania Ra-223 u pacjentów otrzymujących nowoczesne leki hormonalne w stadium mCRPC oraz mHSPC. (...)</p> <p>Przy braku medycznego uzasadnienia do zastosowania chemioterapii na tym etapie leczenia (przyj. analityka: w populacji chorych na mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT) w części przypadków lekarz będzie mógł uznać, że jest możliwość zamiany poszczególnych linii leczenia u dedykowanych chorych i możliwość włączenia Xofigo przed chemoterapią. W związku z powyższym jako komparator <u>w tak sformułowanej części populacji refundacyjnej („brak medycznego uzasadnienia do ich zastosowania”) należy rozważyć chemioterapię docetakselem.</u></p>	

CHT – chemioterapia, mCRPC - przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer); NHA – nowe leki hormonalne (ang. novel hormonal agents)

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. Pawła Wiechno. Zgodnie z opinią eksperta we wnioskowanym wskazaniu aktualnie, obok proponowanej technologii medycznej, stosuje się BSC (65% pacjentów), kabazytaksel (30% chorych) oraz olaparyb (5% pacjentów). W przypadku objęcia refundacją Xofigo zmniejszy się jedynie odsetek pacjentów stosujących BSC.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Xofigo (dichlorek radu; Ra-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w progresji 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 tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia [^]	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (wiek \geq 18 lat) • histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza • stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC) • stan sprawności 0-2 według ECOG • 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 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 • 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 	<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 	-

Parametr	Kryteria włączenia ^A	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Ra-223^A ± BSC/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie Ra-223 niezgodnie z aktualną ChPL Xofigo leczenie skojarzone Ra-223 z NHA [dopuszczono badania bez randomizacji, w których takie skojarzenie zastosowano u <50% pacjentów] 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> CTH – kabazytaksel (CAB), pod warunkiem wcześniejszego zastosowania docetakselu najlepsza standardowa opieka/leczenie objawowe (BSC)/placebo CTH – docetaksel (DOC) <p>a) W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami zaplanowano podjęcie próby wykonania porównania pośredniego na podstawie dostępnych prób z randomizacją, oceniających komparatory, dla których nie odnaleziono RCT z porównaniem head-to-head</p> <p>b) W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami dopuszczano ponadto włączenie badań z grupą kontrolną, spełniających kryteria: sekwencja terapii z udziałem Ra-223 w dowolnej linii leczenia (po stronie interwencji), sekwencja terapii bez udziału Ra-223, z istotnym (≥50% pacjentów) udziałem CTH i/lub BSC</p>	<ul style="list-style-type: none"> NHA sekwencja terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, z których większość stanowiła NHA 	Komentarz w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: 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 związane 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 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka/farmakodynamika parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) 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) 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) 	-
Typ badań**	<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 	<ul style="list-style-type: none"> badania bez właściwej grupy kontrolnej badania wczesnej (I) fazy badania in vitro, badania na zwierzętach analizy ekonomiczne, badania kosztów opisy przypadków, serie przypadków 	-

Parametr	Kryteria włączenia [^]	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej 	

* w przypadku badań obserwacyjnych dopuszczono badania, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano wieku/ typu histologicznego nowotworu, wartości ECOG, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały kryterium liczby przerzutów do kości lub nieobecności przerzutów do narządów wewnętrznych, czy też obecności bólów kostnych

** w analizie bezpieczeństwa analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały leczenie dichlorem radu w populacji pacjentów z mCRPC. (...) W pierwszym etapie poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności (...) w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanego programu lekowego. W przypadku nieodnalezienia takich badań kryteria włączenia poszerzono, dopuszczając określone odstępstwa od pierwotnych kryteriów: włączenie badań RCT w populacji pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów kwalifikacji do programu pod względem wcześniejszego leczenia, liczby i charakteru przerzutów odległych lub stanu sprawności; przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie badań RCT; włączenie badań bez randomizacji zawierających poszukiwane porównania – w populacji spełniającej kluczowe kryteria włączenia, a w przypadku nieodnalezienia takich badań – z dopuszczeniem określonych odstępstw

[^] 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.

^{^^} nie odnaleziono żadnych badań RCT, oceniających zdefiniowaną interwencję względem poszukiwanych komparatorów, w populacji pacjentów z mCRPC uprzednio leczonych NHA

^{^^^} w selekcji badań do porównania 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.

ADT – terapia deprivacji androgenów (ang. Androgen Deprivation Therapy); BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); CAB – kabazytaksel; CTH – chemioterapia; DOC – docetaksel; mHSPC – wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami; mCRPC - przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer); NHA – leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents); nmCRPC - nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer); OS – przeżycie całkowite; PSA – antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen), RCT – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestrów badań klinicznych, referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano także stronę internetową EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLWMI PB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Przeszukano także doniesienia konferencyjne spotkań naukowych. Konsultowano się z podmiotem odpowiedzialnym dla Xofigo w celu odnalezienia nieopublikowanych badań. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 23.10.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 08.02.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ALSYMPCA, porównujące Ra-223+BSC vs PLC+BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości;
- nie odnaleziono badań porównujących Ra-223 względem DOC, CAB lub BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości (BM) przeleczonych NHA, z tego względu do przeglądu włączono także

2 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z docetakselem metodą Buchera: TIPC i TAX327;

- odnaleziono także 3 badania obserwacyjne bez randomizacji, porównujące Ra-223 względem terapii bez Ra-223, po leczeniu CTH, z wyodrębnionymi kohortami leczonymi Ra-223 i bez Ra-223 w populacjach w większości przeleczonych NHA: Bjartell 2022, Caffo 2021, PRECISE (skuteczność praktyczna).

Ponadto w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 19 przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki z badania ALSYMPCA (odstąpiono od ich opisu, z uwagi na włączenie do AKL badania ALSYMPCA), oraz 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, w których opisano wyniki pośredniego porównania Ra-223 z chemioterapią na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA):

- Chen 2021 (Ra-223 vs kabazytaksel w leczeniu pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem),
- McCool 2018 (Ra-223 vs docetaksel w leczeniu pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnie objawowym mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii),
- Tassinari 2018 (Ra-223 vs kabazytaksel w leczeniu pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem).

W opracowaniach Chen 2021 i McCool 2018 podano także informacje na temat porównania Ra-223 z BSC.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania ALSYMPCA. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz. 5 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania ALSYMPCA włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALSYMPCA</p> <p>Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 1017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016, Vogelzang 2017¹⁵</p> <p>Źródło finansowania: Algeta; Bayer Health Care Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie prospektywne fazy III, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo; wielośrodkowe (136), międzynarodowe</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> chorych włączono do badania w okresie od czerwca 2008 do lutego 2011, planowany okres obserwacji wynosił 3 lata, jednak nie podano informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ra-223 – 6 iniekcji dożylnych radu 223 w dawce 50 kBq/kg** masy ciała w odstępie 4 tygodni • PLC – dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do Ra-223 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej])</i> • ≥ 2 przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym podczas ostatnich 12 tygodni • <i>choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią wymaganym przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni</i> • brak przerzutów do narządów trzewnych • zastosowanie najlepszej standardowej opieki (BSC, z ang. best supportive care) • brak intencji zastosowania chemioterapii cytotoksycznej w najbliższych 6 miesiącach • wcześniejsze leczenie docetakselem • stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności • stężenie Hb $\geq 10,0$ g/dl • całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times GGN$ 	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym • przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym • czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej • $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej • normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej

¹⁵ Dodatkowo włączono także 12 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione/dodatkowe dane do badania ALSYMPCA: Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe									
	<p>Mediana dawek leku wynosiła 6 w grupie Ra-223 i 5 w grupie kontrolnej.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u></p> <p>Dozwolone: kontynuacja hormonalnej terapii ablacyjnej w postaci agonistów LHRH lub fosforanu poliestradiolu, bifosfoniany, miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, leczenie glikokortykosteroidami oraz terapia antyandrogenowymi, ketokonazolem i estrogenami, czynniki stymulujące erytropoetynę, przetoczenia krwi i leczenie przeciwbólne.</p> <p>Zabronione: chemioterapia, zewnętrzna radioterapia połowy ciała oraz systemowe leczenie preparatami radioizotopowymi, w okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku</p> <p><u>Analiza danych:***</u></p> <p>ITT (analiza skuteczności, wszyscy pacjenci poddani randomizacji; w ocenie niektórych punktów końcowych wykorzystano także analizę PP (per-protocol), która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki leku i nie stwierdzono u nich poważnych naruszeń protokołu; analiza bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia).</p> <p>Ostateczną analizę przeżycia całkowitego zamierzano wykonać po odnotowaniu 640 zgonów, natomiast analizę wstępną (interim) po odnotowaniu 50% tej liczby zgonów (320). Różnice pomiędzy grupami oceniano z uwzględnieniem metody O'Brien-Fleminga, co umożliwiło przerwanie badania w przypadku stwierdzenia istotnej różnicy w przeżyciu pomiędzy analizowanymi grupami. W oparciu o rzeczywistą liczbę zgonów odnotowanych w momencie przeprowadzenia analizy interim (314 przypadków) ustalono, że do wczesnego zakończenia badania potrzeba wykazać różnicę w przeżyciu pomiędzy grupami o istotności rzędu $p = 0,0028$ lub mniejszej. Wyniki analizy interim były nadzorowane przez niezależną komisję, która uznała za zasadne przerwanie badania i</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN • stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN • stężenie albuminy > 25 g/l • wiek ≥ 18 lat • stopień sprawności ECOG 0-2 • przewidywana dalsza długość życia ≥ 6 miesięcy • odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi • obecność takich przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie) w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie • wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub powierzchownego raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat • jakkolwiek poważna choroba, w tym niekontrolowane zakażenie, niewydolność serca NYHA III lub IV, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy dysplazja szpiku kostnego • niekontrolowane nietrzymanie stolca • terapia lekiem w fazie badań w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania • chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania bądź utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii, stosowanej dłużej niż 4 tygodnie (dozwolone było występowanie neuropatii) • radioterapia połowy ciała • radioterapia ogólnoustrojowa strontem-89, samarem-153 lub renem-188 w leczeniu przerzutów do kości w ciągu ostatnich 24 tygodni • przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania • terapia z zastosowaniem Ra-223 <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Ra-223: 614; PLC: 307</p> <p><u>Pacjenci, którzy weszli do 3-letniego okresu obserwacji:</u></p> <p>Ra-223: 405/600 (68%); PLC: 167/301 (55%)</p> <p><u>Wcześniejsze użycie docetakselu; n (%)</u></p> <p>Ra-223: 352 (57%); PLC: 174 (57%)</p> <p><u>Chorzy, którzy stosowali chemioterapię po zakończeniu badania</u></p> <p>Ra-223: 142 (23%); PLC: 64 (21%)</p> <p>W tym docetaksel (najczęściej stosowany)</p> <p>Ra-223: 100/142 (70%); PLC: 46/64 (72%)</p> <p><u>Przerzuty do kości</u></p> <table border="1" data-bbox="678 1825 1216 2033"> <thead> <tr> <th>Rozprzestrzenienie choroby (przerzuty do kości); n (%)</th> <th>Ra-223</th> <th>PLC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><6 przerzutów</td> <td>100 (16%)</td> <td>38 (12%)</td> </tr> <tr> <td>6-20 przerzutów</td> <td>262 (43%)</td> <td>147 (48%)</td> </tr> </tbody> </table>	Rozprzestrzenienie choroby (przerzuty do kości); n (%)	Ra-223	PLC	<6 przerzutów	100 (16%)	38 (12%)	6-20 przerzutów	262 (43%)	147 (48%)	<ul style="list-style-type: none"> • czas do zwiększenia stężenia PSA • $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia • $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku • czas do pierwszego użycia opioidów • jakość życia <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa
Rozprzestrzenienie choroby (przerzuty do kości); n (%)	Ra-223	PLC										
<6 przerzutów	100 (16%)	38 (12%)										
6-20 przerzutów	262 (43%)	147 (48%)										

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe
	przebieg chorych z placebo na Ra-223 (crossover) (...) dotyczyło to 26 (8,5%) pacjentów z grupy PLC.	>20 przerzutów	195 (32%)	91 (30%)	
		superskan*	54 (9%)	30 (10%)	

* wiele rozsianych ogniskach przerzutów

** 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. dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Zmiana ta 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. W komunikacie wskazano, że 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 pacjentowi, a więc 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

***autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również analizę wybranych punktów końcowych w podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów, takich jak wcześniejsze zastosowanie docetakselu, status ECOG, wyjściowa aktywność ALP, aktualne użycie bisfosfonianów, użycie opioidów, wiek czy rozprzestrzenienie choroby. Szczegółowe wyniki nieprzedstawione w AWA znajdują się w AKL wnioskodawcy

BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); ITT - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis); PLC - placebo

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań obserwacyjnych, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 15 Skrócona charakterystyka badań obserwacyjnych (skuteczności praktycznej)

Badanie	Liczba ośrodków	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji	Rodzaj badania
Caffo 2021	Wieloośrodkowe (12 włoskich szpitali)	<u>Grupa Ra-223+</u> : pacjenci z mCRPC, którzy w ramach rutynowej praktyki klinicznej otrzymali dwie lub trzy terapie przedłużające życie, w tym Ra-223, stosowane po 1-liniowym leczeniu docetakselem; wykluczono chorych z przerzutami do narządów trzewnych i/lub węzłów chłonnych N=78 <u>Grupa Ra-223-</u> : pacjenci z mCRPC, którzy byli leczeni dwiema lub trzema lekami przedłużającymi życie po 1-liniowej terapii DOC N=186	<u>Ra-223+</u> : poza lekami przedłużającymi życie: abirateron, enzalutamid i kabazytaksel), pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (max 6 cykli w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tyg.) <u>Ra-223-</u> : leki przedłużające życie: abirateron, enzalutamid i kabazytaksel) Pozostałe leki podawano w standardowych dawkach	Mediana: 35 mies. (zakres: 9,4-99,2 mies.)*	Obserwacyjne, retrospektywne.
PRECISE	Wieloośrodkowe, dane pacjentów pochodziły z ogólnokrajowych baz danych w Szwecji zbierających dane z większości szwedzkich szpitali z okresu od listopada 2013 do grudnia 2018 r.	Pacjenci z mCRPC leczeni Ra-223 lub SoC (standardowa terapia systemowa, najczęściej kabazytaksel) stosowanymi w liniach leczenia od pierwszej do czwartej. Pacjentów podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia. W AKL wnioskodawcy uwzględniono dane dla trzeciej linii: 180 vs 82; i czwartej linii leczenia: 59 vs 25**	<u>Interwencja</u> : dichlorek Ra-223 w monoterapii stosowany jako pierwsza do czwartej linii terapii mCRPC. Całkowite leczenie obejmowało 6 cykli Ra-223 <u>Grupa kontrolna</u> : standardowe leczenie systemowe mCRPC, do którego zaliczono: chemioterapię taksanami (docetaksel, kabazytaksel), leki hormonalne nowej generacji (abirateron, enzalutamid) oraz leki stosowane rzadziej: cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicynę, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat i mitoksantron. Do udziału w	Ra-223 vs SoC: mediana [mies.]: trzecia linia: 11 vs 6 czwarta linia: 11 vs 4	Retrospektywne badanie obserwacyjne IV fazy przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, prezentujące postmarketingową poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, w której oceniano ryzyko występowania złamań kości oraz ryzyko zgonu.

Badanie	Liczba ośrodków	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji	Rodzaj badania
			badaniu dopuszczano pacjentów stosujących leki antyandrogenowe pierwszej generacji i/lub analogi LHRH w okresie objętym badaniem.		
Bjartell 2022	Wieloośrodkowe, dane pacjentów zgromadzone w rejestrze Prostate Cancer Registry leczonych w 199 ośrodkach 16 krajów świata	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, w 1 linii leczenia mCRPC otrzymali NHA a następnie Ra-223 lub docetaksel: NHA (octan abirateronu)→Ra-223: N=27 NHA (abirateron)→docetaksel: N=178 NHA (enzalutamid)→docetaksel: N=42	Wyodrębniono równoległe kohorty pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – chemioterapią (NHA→CTH) i poddano ocenie praktyczną skuteczność leczenia całych wspomnianych sekwencji, tj. od momentu rozpoczęcia NHA***	Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC wyniosła 18,6 miesiąca (max: 3 lata)	Prospektywne badanie obserwacyjne z równoległymi kohortami.

* w grupie Ra-223+ pacjenci byli leczeni między czerwcem 2007 r., a listopadem 2017 r., a w grupie Ra-223- w okresie od stycznia 2008 r. do listopada 2016 r.

** większość chorych stosowała chemioterapię jako leczenie standardowe (61% chorych otrzymujących trzecią linię leczenia, 80% chorych leczonych w czwartej linii), co pozwalało na przeprowadzenie przybliżonego porównania Ra-223 vs CTH w populacji docelowej. Zarówno w podgrupie pacjentów leczonych trzecią, jak i czwartą linią terapii większość chorych otrzymała wcześniej docetaksel (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 73% vs 76%, 4. linia: 95% vs 72%). Odsetki pacjentów leczonych wcześniej abirateronem (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 47% vs 52%, 4. linia: 78% vs 80%) i/lub enzalutamidem (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 61% vs 57%, 4. linia: 53% vs 88%).

*** W badaniu nie podano informacji o przeciętnych dawkach i/lub liczbie cykli ani czasie trwania poszczególnych terapii

AKL – analiza kliniczna; CTH – chemioterapia; DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; NHA – leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents); mCRPC– przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic CRPC); SoC – standard of care

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do porównania pośredniego. Przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera. Najpierw wykonano zestawienie Ra-223 vs DOC_{qw}, przez wspólny komparator w postaci grupy PBO/BSC(GCS) z badania ALSYMPCA (Ra-223 vs BSC+PLC i z badania TIPC (DOC_{qw} + prednizon vs prednizon). Następnie wynik tego porównania pośredniego zestawiano z rezultatami z badania TAX327 (DOC_{q3w} + prednizon vs DOC_{qw} + prednizon), co umożliwiło otrzymanie wyników poszukiwanego zestawienia Ra-223 vs DOC_{q3w}.

Tabela 16 Skrócona charakterystyka badań włączonych do AKL do porównania pośredniego

Badanie	Liczba ośrodków	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji	Rodzaj badania
TIPC	Wieloośrodkowe (22 ośrodki w Norwegii)	Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby oraz z przerzutami odległymi <u>Liczebność*</u> : DOC _{qw} +P ^{**} :71; P: 63 <u>Przerzuty do narządów trzewnych</u> : 8% pacjentów	<u>DOC_{qw}+P</u> : docetaksel + prednizon; Dawkowanie: DOC w dawce 30 mg/m ² w dniach: 1, 8, 15, 22, 29 oraz P w dawce 5 mg 2x dziennie p.o.; dodatkowo przed wlewem docetakselu podawano 32 mg metyloprednizonu <u>P</u> : 5 mg dwa razy dziennie p.o. Inne: niedopuszczona była wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (biochemicznej, subiektywnej, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmiany stosowanego leczenia przeciwnowotworowego wymaganej wg oceny klinicznej badacza) bądź wycofania zgody na udział w badaniu. Całkowity czas trwania leczenia w badaniu zaplanowano na 36 tygodni (6 cykli terapii).	Badanie II fazy z randomizacją open-label bez zaślepienia <u>Hipoteza</u> : superiority
TAX327	Wieloośrodkowe (24 kraje)	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z	<u>DOC_{q3w}+P</u> : docetaksel w dawce 75 mg/m ² (pierwszy dzień co 21 dni) + prednizon (lub prednizonu w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od	Leczenie kontynuowano do czasu ukończenia zaplanowanej liczby cykli leczenia, progresji	Badanie III fazy z randomizacją,

Badanie	Liczba ośrodków	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji	Rodzaj badania
		progresją choroby oraz z przerzutami odległymi <u>Liczebność*</u> : DOC _{q3w} +P: 335 DOC _{qw} +P: 334 <u>Przerzuty do narządów trzewnych:</u> 23% pacjentów	1 dnia; dodatkowo stosowano premedykację deksametazonem w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny oraz 1 godzinę przed wlewem docetakselu <u>DOC_{qw}+P</u> : docetaksel w dawce 30 mg/m ² (dzień 1, 8, 15, 22 oraz 29 6-tygodniowego cyklu) + prednizon (lub prednizolon w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od 1 dnia; dodatkowo stosowano deksametazon w dawce 8 mg godzinę przed wlewem docetakselu	choroby, wystąpienia ciężkich AEs lub wycofania zgody. Mediana follow-up wynosiła 20,8 miesiący w grupie otrzymującej DOC co 3 tygodnie oraz 20,7 miesiący w grupie otrzymującej DOC co tydzień.	bez zaślepienia <u>Hipoteza:</u> superiority

* populacja ITT

Doc_{qw} – docetaksel podawany co tydzień; Doc_{q3w} – docetaksel podawany co 3 tyg.; P – prednizon/prednizolon

Ocena heterogeniczności porównania pośredniego

Badania wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia, o hipotezie superiority z poprawną metodyką randomizacji oraz alokacji pacjentów. Badania różniły się liczbą pacjentów, najmniej uczestniczyło w TIPC (109 pacjentów), najwięcej w ALSYMPCA (921 pacjentów). W badaniu ALSYMPCA kryteria włączenia obejmowały występowanie co najmniej dwóch przerzutów do kości, w pozostałych konieczne było tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych. Przerzutów do narządów trzewnych nie odnotowano u żadnego pacjenta z badania ALSYMPCA, natomiast w próbie TIPC wystąpiły one u 8% chorych, a w badaniu TAX327 u 23% pacjentów. W ALSYMPCA chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa / brak dostępności (pacjenci bez wcześniejszego leczenia docetakselem stanowili 43%) w pozostałych badaniach wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa była niedopuszczona.

Podwójne porównanie pośrednie było możliwe tylko dla kilku zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono natomiast analizy skuteczności, w tym nie oceniono OS i PFS z powodu ograniczonych danych w badaniu TIPC, jak i odmiennych definicji odpowiedzi biochemicznej. Z tego względu w ramach oceny skuteczności przedstawiono wynik porównania Ra-223 vs DOC_{qw} dla przeżycia całkowitego z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym McCool 2018.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu ALSYMPCA.

Tabela 17 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych i kwestionariuszy oceny jakości życia w badaniu ALSYMPCA (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite	<i>Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</i>
Wystąpienie objawów związanych z układem kostnym (SSE; ang. symptomatic skeletal events)	<i>Pierwsze użycie napromienienia z pól zewnętrznych w celu złagodzenia objawów ze strony układu kostnego (EBRT), pojawienie się nowych, objawowych i patologicznych złamań kości lub kręgow, ucisku rdzenia kręgowego, lub konieczność wykonania ortopedycznego zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą nowotworową</i>
Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	<i>Czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego lub z zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</i>
EQ-5D: kwestionariusz dotyczący stanu zdrowia oraz skala analogowa oceny dolegliwości (VAS)	Narzędzie służące do oceny jakości życia chorych. Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę, codzienna aktywność, ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Stan zdrowia w skali VAS: wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Minimalną różnicę istotną klinicznie wskaźnika użyteczności EQ-5D zdefiniowano jako wzrost wskaźnika użyteczności EQ-5D o $\geq 0,1$ w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.
Kwestionariusz FACT-P	<i>Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu</i>

Punkt końcowy	Definicja
	<p>emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (...) W skład FACT-P wchodzi podskala oceniająca ogólną jakość życia zawierająca 27 pytań (z narzędzia FACT-G): stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym oraz podskala specyficzna dla raka gruczołu krokowego zawierająca 12 dodatkowych pytań. Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta.</p> <p>Minimalną różnicę istotną klinicznie FACT-P zdefiniowano jako wzrost całkowitego wyniku FACT-P o ≥ 10 w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.</p>

EQ-5D - Euro-Quality of Life Questionnaire; FACT-P - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie pierwotne włączone do analizy głównej AKL wnioskodawcy (ALSYMPCA) było badaniem RCT wysokiej jakości – w AKL wnioskodawcy zostało ocenione na 5 punktów w skali Jadada i jest to zgodne z oceną analityków Agencji. Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ALSYMPCA przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2¹⁶. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen i średnie w 1/5.

Tabela 18 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ALSYMPCA wg Cochrane RoB2

Domena	Ocena ryzyka
	ALSYMPCA
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach*	Średnie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

* w domenie dotyczącej brakujących danych dla punktu końcowego dotyczącego oceny jakości życia, ryzyko oceniono na pośrednie ze względu na duży odsetek pacjentów, którzy nie wypełniali kwestionariuszy oceny jakości życia podczas kolejnych ocen

Badania z randomizacją wykorzystane w porównaniu pośrednim (TIPC i TAX327) oceniono przy pomocy skali Jadada, oba badania uzyskały 3/5 pkt.

Ocenę badań obserwacyjnych przeprowadzono z zastosowaniem skali NOS. Badanie Caffo 2021 oceniono na 9/9 pkt, a badania PRECISE i Bjartell 2022 na 79 pkt. Przyczyną obniżenia punktacji w badaniu Bjartell 2022 był brak kontroli wyjściowych różnic pomiędzy grupami (podział na grupy leczone w poszczególnych sekwencjach nie był losowy, autorzy badania nie podejmowali również prób korygowania wyjściowych różnic metodami statystycznymi). Z kolei w badaniu PRECISE odjęto punkty z uwagi na krótki okres obserwacji oraz możliwość wystąpienia nieprawidłowości w pomiarze pierwszorzędowego punktu końcowego.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość włączonych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową uznano za niską w przypadku opracowań Chen 2021 i McCool 2018 i za krytycznie niską dla opracowania Tassinari 2018. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozd.15 AKL):

- Chorzy uczestniczący w badaniu ALSYMPCA otrzymywali Ra-223 w 6 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie, w dawce 50 kBq/kg masy ciała. Jest to nieco odmienna dawka niż w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Xofigo (ChPL Xofigo 2023), w której wynosi ona 55 kBq/kg masy ciała. Różnica ta wynika z tego, że 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

¹⁶ według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (Sterne 2019, Higgins 2023)

Europejskiej EMEA/H/C/2653/II/11 z dnia 8 września 2015 r. dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Zmiana ta wynikała z konieczności dostosowania dawkowania leku Xofigo do zaktualizowanego standardu NIST (NIST SRM). (rozdz. 5.3 AKL)

- *Populacja jedyne go odnalezionego badania z randomizacją, w którym Ra-223 porównano z właściwym komparatorem (ALSYMPCA, Ra-223 vs BSC) nie odpowiada jednemu z istotnych kryteriów włączenia do leczenia Ra-223 w przedmiotowym programie lekowym – konieczności wcześniejszego leczenia nowoczesną hormonoterapią (NHA). Taka charakterystyka próby wynika z sekwencji czasowej rozwoju i rejestracji poszczególnych, nowoczesnych terapii systemowych mCRPC. Pacjentów do badania ALSYMPCA kwalifikowano między czerwcem 2008 r., a lutym 2011 r., kiedy to hormonoterapia lekami nowej generacji nie była jeszcze dostępna (octan abirateronu został zarejestrowany przez FDA w 2011 r.), dlatego też w kryteriach włączenia nie uwzględniono konieczności wcześniejszego leczenia tymi substancjami. Z tych samych względów pacjentów przeleczonych NHA nie mogły objąć populacje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim Ra-223 z chemioterapią docetakselem (TIPC i TAX327).*
- *Populacja badań włączonych do porównania pośredniego z docetakselem (TIPC i TAX327) obejmowała pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych (ok. 10% w populacji badania TIPC i ponad 20% w populacji badania TAX327) – których obecność obecnie wyklucza możliwość leczenia Ra-223. W publikacjach źródłowych poszukiwano wyników w podgrupach bez VM, jednak dane takie nie były dostępne. Pewien niewielki udział pacjentów z VM odnotowywano również w kohortach pacjentów leczonych Ra-223 analizowanych w badaniach obserwacyjnych – co w tym przypadku jednak odzwierciedla niepełną zgodność populacji rzeczywistej z kryteriami rejestracyjnymi terapii i pozwala na realistyczne oszacowanie efektywności praktycznej, której należy oczekiwać w warunkach rzeczywistych.*
- *W przedmiotowym programie lekowym terapia Ra-223 może być stosowana u pacjentów, u których potwierdzono obecność co najmniej 6 przerzutów do kości (lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5 tylko w szczególnych przypadkach). Wspomniane kryterium stanowi zawężenie względem wskazań rejestracyjnych, nieokreślających minimalnej liczby BM, jak również względem kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (ALSYMPCA), do którego kwalifikowano pacjentów z obecnością ≥ 2 BM. Niemniej w publikacji z badania RCT ALSYMPCA dostępny był wynik oceny OS w podgrupie chorych spełniających omawiane kryterium programu – wynik ten był wysoce spójny z rezultatem otrzymanym w populacji ITT badania (wartości HR wynoszące, odpowiednio, 0,68 i 0,70). Kryterium obecności ≥ 6 BM nie było stosowane w kryteriach włączenia do badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim (TIPC i TAX327), ani w badaniach obserwacyjnych; nie były również dostępne wyniki dla podgrup spełniających omawiane kryterium;*
- *Zarówno w programie lekowym, jak i zgodnie z rejestracją, terapia Ra-223 może być rozpoczynana u chorych z objawowymi BM, tj. z obecnością bólów kostnych. Obecności objawowych BM nie wymagano w populacjach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (TIPC i TAX327), ani w badaniach obserwacyjnych; niemniej w odniesieniu do badań obserwacyjnych należy spodziewać się, że analizowane w nich populacje leczone Ra-223 zasadniczo odpowiadały kryteriom rejestracyjnym leku Xofigo, a pewien udział pacjentów z bezobjawowymi BM odzwierciedla niepełną zgodność populacji rzeczywistej z kryteriami rejestracyjnymi terapii (...).*
- *W badaniu ALSYMPCA po przeprowadzeniu założonej protokołem analizy interim po odnotowaniu 314 zgonów, nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z grupy placebo na leczenie Ra-223, przez co odnotowanie rzeczywistej wielkości wpływu Ra-223 na zmniejszenie śmiertelności jest utrudnione, a wyniki należy traktować jako konserwatywne.*
- *W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią w postaci wybranych komparatorów, a więc DOC_{q3w} lub CAB – z tego względu rozważono możliwość przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego między radiofarmaceutykiem, a wyżej wymienionymi rodzajami chemioterapii, którego wyniki są obarczone większą niepewnością niż porównanie bezpośrednie.*
- *Populacja badania Caffo 2021 była szersza niż docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego. W kohorcie Ra-223+ mogli być prawdopodobnie ujęci pacjenci z ≥ 6 przerzutami do kości, ale nie podano informacji dotyczącej wyjściowej charakterystyki pacjentów pod względem liczby BM, zaznaczono tylko, że u wszystkich chorych w trakcie terapii radiofarmaceutykiem występowały przerzuty do kości.*
- *Autorzy próby Caffo 2021 zaznaczyli także, że przedstawienie wyników dotyczących tylko pacjentów leczonych w 1 linii terapii mCRPC docetakselem może nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej,*

ponieważ obecnie często NHA (enzalutamid i abirateron) są również stosowane jako 1 linia leczenia opisywanego schorzenia – wskazano jednak, że takie podejście, czyli analiza chorych, którzy otrzymali jako 1 linię leczenia tą samą terapię w postaci docetakselu, pozwoliło uniknąć potencjalnej stronniczości wyników; badacze zwrócili też uwagę, że retrospektywne zbierane dane nie obejmowały parametrów, o których wiadomo, że mogą wpływać na skuteczność terapii Ra-223, jednak wskazali, że celem badania nie była taka ocena (...).

- Na podstawie badania PRECISE możliwe było jedynie przybliżone porównanie Ra-223 vs CTH przeprowadzone na podstawie danych dla pacjentów z grupy interwencji leczonych Ra-223 oraz z grupy kontrolnej, w której pacjenci stosowali leczenie standardowe (SoC), (...).
- W badaniu PRECISE autorzy zwrócili uwagę na ryzyko wprowadzenia błędu selekcji związanego z (...) przypadkami ucinania obserwacji odnotowanymi w grupie kontrolnej (możliwość występowania czynników zakłócających, mających związek zarówno z koniecznością zastosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia, jak i z występowaniem ocenianych punktów końcowych). W związku z tym, w celu zniesienia wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki autorzy przeprowadzili analizy z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w których różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa.
- W analizie różnic w ryzyku występowania złamań kości pomiędzy grupami (PRECISE) wykorzystano model regresji logistycznej, w którym różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW). Jednak autorzy zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w pomiarze ocenianego punktu końcowego, w tym: występowanie nieuwzględnionych w analizach czynników zakłócających (np. liczba przerzutów do kości, gęstość kości, objętość przerzutów), nieprawidłowy pomiar analizowanych czynników zakłócających (jedynie w grupie Ra-223 wymagano raportowania stosowania leków antyresorpcyjnych), lepszy nadzór radiologiczny w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.
- Populacja pacjentów włączonych do badania PRECISE nie była całkowicie zgodna z populacją docelową programu lekowego, co wynikało z charakteru badania przeprowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – włączona populacja odzwierciedlała rzeczywistą populację pacjentów leczoną Ra-223. Do niezgodności należały następujące charakterystyki: w analizowanych kohortach u 5% pacjentów leczonych Ra-223 odnotowano obecność przerzutów do narządów wewnętrznych (co jest niezgodne ze wskazaniami rejestracyjnym Xofigo), brak informacji na temat liczby przerzutów do kości w momencie włączenia do badania.
- Liczebność grup w analizowanych kohortach PRECISE była stosunkowo niewielka (262 pacjentów otrzymujących leczenie 3. linii: Ra-223 vs SOC: 180 vs 82 oraz 84 pacjentów otrzymujących leczenie 4. linii: Ra-223 vs SOC: 59 vs 25), co mogło wpływać na odnotowane niewielkie liczby zdarzeń dla części ocenianych punktów końcowych oraz utrudniać odnotowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przeprowadzonych analizach.

Populacja badania Bjartell 2022 była szersza niż docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego. W kohorcie leczonej w sekwencji NHA→Ra-223 mogli prawdopodobnie być ujęci pacjenci z ≥ 6 przerzutami do kości – nie podano informacji dotyczącej wyjściowej charakterystyki pacjentów pod względem liczby BM. Ograniczenie to wynika z obserwacyjnego charakteru badania i zawężenia kryteriów włączenia do polskiego programu lekowego względem kryteriów rejestracyjnych EMA. Ponadto we wspomnianej grupie uwzględniono 1 pacjenta (4,3% kohorty) z przerzutami do narządów trzewnych.

- Liczebność kohorty leczonej w sekwencji NHA→Ra-223 (Bjartell 2022) była mała i wyraźnie mniejsza od kohort, w których pacjenci byli leczeni CTH po NHA (N = 27 vs N = 178 i 42, odpowiednio w kohortach NHA→DOC i ENZ→DOC). Różnice te wynikają z rzadszego stosowania Ra-223 po NHA, w porównaniu z CTH po NHA – odzwierciedlają sytuację rzeczywistą.
- Badanie Bjartell 2022 włączono do przeglądu ze względu na wyodrębnienie równoległych kohort leczonych w sekwencjach predefiniowanych w PICOS jako interwencje i komparatory, tj. grupy pacjentów leczonych Ra-223 po wcześniejszej NHA oraz dwóch grup pacjentów leczonych CTH (docetaksel) po NHA. Niemniej cel tego badania nie pokrywał się z celem analizy własnej – miał na celu wyłącznie opis, nie zaś porównywanie efektywności poszczególnych sekwencji leczenia. Pacjenci byli kwalifikowani do wspomnianych sekwencji terapii w rzeczywistej praktyce, decyzją lekarza prowadzącego, odpowiednio do indywidualnych charakterystyk kliniczno-demograficznych i zarejestrowanych wskazań poszczególnych terapii i, zgodnie z uzyskanymi wynikami, kohorty leczone w poszczególnych sekwencjach nie były wyjściowo porównywalne. Pacjenci leczeni w 2 linii Ra-223 charakteryzowali się wyraźnie dłuższą medianą czasu do wystąpienia przerzutów od pierwotnego rozpoznania raka gruczołu

krokowego (2,9 vs 0,8 i 0,9 roku, odpowiednio w kohortach NHA→Ra-223, NHA→DOC i ENZ→DOC) oraz największym udziałem pacjentów z przerzutami do kości obecnymi przed rozpoczęciem leczenia 1 linii mCRPC (odpowiednio 77% vs 66% i 53%). Z uwagi na brak celu porównawczego, autorzy badania nie stosowali jakiegokolwiek statystycznej korekty tych i innych wyjściowych różnic. Prezentowano wyłącznie statystyki opisowe – mediany OS i PFS z 95% CI dla każdej kohorty odrębnie, a podejmując próby zestawiania tych wartości należy mieć na uwadze znaczące obciążenie takiego porównywania błędem systematycznym selekcji. Znaczącym utrudnieniem interpretacji porównawczej przedstawionych wyników jest również niedostępność charakterystyk pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia 2 linii (Ra-223 lub CTH, po niepowodzeniu NHA).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- Nie było możliwe wykonanie klasycznego porównania pośredniego między Ra-223 i DOC_{q3w} przy użyciu jednego wspólnego komparatora, z tego względu konieczne było wykonanie dwóch obliczeń metodą Buchera.
- W przypadku zestawienia Ra-223 vs kabazytakselem (stosowanego po docetakselu) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator.
- W przypadku oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w} rozważono możliwość zestawienia danych dla OS, PFS i odpowiedzi biochemicznej – okazało się jednak, że w badaniu TAX327 nie są dostępne dane dla analizy PFS, w publikacjach do badania TIPC nie zaprezentowano liczbowych wartości hazardów względnych dla OS i PFS, a wykresy Kaplan-Meiera prezentujące te dane w postaci graficznej nie umożliwiły obliczenia liczbowych wartości HR z odpowiednią precyzją oraz, że definicje odpowiedzi biochemicznej nie są zgodne między próbami ALSYMPCA, TIPC i TAX327.
- Uwzględnione w porównaniu pośrednim próby ALSYMPCA, TIPC oraz TAX327 różnią się pod względem kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych, gdyż w pierwszym z nich wymagano występowania co najmniej dwóch przerzutów do kości, z jednoczesnym brakiem przerzutów do narządów trzewnych, a w dwóch pozostałych konieczne były tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych (przerzuty do kości odnotowano u 88% pacjentów z badania TIPC i 91% chorych z próby TAX327, a przerzuty do narządów trzewnych u odpowiednio u 8% i 23% pacjentów z tych badań), poza tym w badaniach TIPC i TAX327 niedopuszczona była także terapia ogólnoustrojowa (w badaniu TIPC zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie TAX327 jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny), natomiast w próbie ALSYMPCA chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa takiego leczenia bądź brak dostępności do tej terapii (tą drugą podgrupę stanowiło 43% pacjentów całej populacji tej próby).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W badaniu ALSYMPCA wyniki pochodziły z dwóch analiz:

- pierwszej analizy *interim*, wykonanej po odnotowaniu 314 zgonów (w wyniku której nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z grupy placebo na leczenie Ra-223). Analiza *interim* została wykonana dla populacji liczącej 809 chorych (541 vs 268, odpowiednio w grupie Ra-223 vs PLC),
- uaktualnionej analizy wykonanej po odnotowaniu 528 zgonów (w momencie, gdy pacjenci z grupy placebo nie otrzymali jeszcze pierwszej dawki Ra-223 po crossover). Analiza uaktualniona została wykonana dla populacji 921 pacjentów (614 vs 307).

Autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również analizę wybranych punktów końcowych w podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów, takich jak wcześniejsze zastosowanie docetakselu, status ECOG, wyjściowa aktywność ALP, aktualne użycie bisfosfonianów, użycie opioidów, wiek czy rozprzestrzenienie choroby. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla podgrup w zależności od wcześniejszego stosowania docetakselu, dla wybranych punktów końcowych z uwagi na treść wnioskowanego wskazania. Szczegółowe wyniki dla pozostałych podgrup znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania ALSYMPCA

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALSYMPCA wyniosła 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej. Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej Ra-223 w porównaniu z PLC zarówno w przypadku analizy interim, jak i uaktualnionej. Ryzyko zgonu chorego było mniejsze o około 30% w przypadku zastosowania Ra-223 w porównaniu do placebo. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite, źródło: AKL wnioskodawcy, badanie ALSYMPCA

Punkt końcowy	Analiza	Ra-223		PLC		HR (95% CI); p
		Mediana OS [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana OS [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
OS	Analiza interim	14,0	191/541 (35%)	11,2	123/268 (46%)	0,695 (0,552; 0,875); p = 0,00185
	Uaktualniona analiza	14,9	333/614 (54%)	11,3	195/307 (64%)	0,70 (0,58; 0,83); p < 0,001

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); OS – przeżycie całkowite; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); PLC - placebo

Autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również analizę wybranych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla podgrup w zależności od wcześniejszego stosowania docetakselu. Analizy w tych podgrupach dla OS wykazały IS wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223 w porównaniu do PLC zarówno w przypadku pacjentów stosujących wcześniej docetaksel, jak i nieleczonych dla analizy uaktualnionej, w analizie interim różnica IS wystąpiła dla podgrupy nieleczonej na korzyść Ra-223.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności, wybrane wyniki dla analizy w podgrupach, źródło: AKL wnioskodawcy, badanie ALSYMPCA

Wyróżniona podgrupa		Analiza interim			Uaktualniona analiza		
		Ra-223	PLC	HR (95% CI); p	Ra-223	PLC	HR (95% CI); p
		mediana OS [mies.]			mediana OS [mies.]		
Przeżycie całkowite							
Wcześniejsze stosowanie docetaksel	Tak – test log-rank	12,5 (n = 314)	11,4 (n = 156)	0,755 (0,565; 1,009)	14,4 (n = 352)	11,3 (n = 174)	0,71 (0,56; 0,89)
	Tak – model regresji Coxa	bd.			14,4 (n = 352)	11,3 (n = 174)	0,70 (0,56; 0,88)
	Nie – test log-rank	15,8 (n = 227)	9,7 (n = 112)	0,611 (0,423; 0,883)	16,1 (n = 262)	11,5 (n = 133)	0,74 (0,56; 0,99)
	Nie – model regresji Coxa	bd.			16,1 (n = 262)	11,5 (n = 133)	0,69 (0,52; 0,92)

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); OS – przeżycie całkowite; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); PLC – placebo

Pozostałe punkty końcowe

Stosowanie Ra-223 wiązało się z IS wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu do placebo (mediana 15,6 vs 9,8 miesiąca), a ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym czasie było mniejsze u tych chorych o około 34%.

W przypadku poszczególnych zdarzeń składających się na objawowe zdarzenia kostne mediany nie zostały osiągnięte dla patologicznych złamań kości, ucisku rdzenia kręgowego i zabiegu chirurgicznego, a różnice IS uzyskano w przypadku EBRT oraz ucisku rdzenia kręgowego na korzyść terapii Ra-223 vs. PLC.

Ocenę czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym przeprowadzono również w podgrupach. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie Ra-223 było o ok.

39% niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (HR (95% CI): 0,61 (0,46; 0,82); $p = 0,00087$) u pacjentów otrzymujących wcześniej docetaksel, w podgrupie chorych nie stosujących wcześniej docetakselu nie odnotowano znamienych statystycznie wyników.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w ocenie czasu do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości. Terapia Ra-223 w porównaniu do placebo IS wydłużyła przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 9,0 vs 6,4 miesiąca) a także czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 16,5 i 10,1 miesiąca).

Wykazano także IS wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA/zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do chorych z grupy placebo (zarówno w analizie zgodnej z protokołem jak i post-hoc). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności, pozostałe punkty końcowe, źródło: AKL wnioskodawcy, badanie ALSYMPCA

Parametr		Ra-223 (N = 614)		PLC (N = 307)		HR (95% CI); p
		Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym ^{^^}	Zdarzenia ogółem (analiza główna)	15,6 (13,5-18,0)	202 (33%)	9,8 (7,3-23,7)	116 (38%)	0,658 (0,522; 0,830); p = 0,00037; NNT = 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4)
	Zdarzenia ogółem (analiza wrażliwości post-hoc [*])	14,7 (12,7-18,0)	212 (35%)	8,1 (6,6-17,5)	123 (40%)	0,629 (0,502; 0,789); p = 0,00005
	EBRT ^{**}	17,1 (14,1-19,8)	186 (30%)	17,5 (7,9-29,0)	105 (34%)	0,670 (0,525; 0,854) p = 0,00117
	Patologiczne złamanie kości	NE	32 (5%)	NE	20 (7%)	0,62 (0,35; 1,09); p = 0,095
	Ucisk rdzenia kręgowego	NE	25 (4%)	NE	21 (7%)	0,52 (0,29; 0,93); p = 0,025
	Zabieg chirurgiczny	NE	12 (2%)	NE	7 (2%)	0,72 (0,28; 1,82); p = 0,479
Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości ^{^^}		n.o.	b.d.	n.o.	b.d.	0,80 (0,50; 1,30)
Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym		9,0 (8,0; 10,3)	b.d.	6,4 (5,6; 6,8)	b.d.	0,69 (0,57; 0,82); p < 0,0001
Czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym		16,5 (13,6; 18,5)	b.d.	10,1 (7,6; 23,6)	b.d.	0,65 (95% CI: 0,51; 0,83); p = 0,00039
Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, analiza per protocol [#]		7,4	bd.	3,8	bd.	0,17 (0,13; 0,22); p < 0,00001
Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, analiza post-hoc ^{##}		7,4	bd.	2,6	bd.	0,15 (0,12; 0,19); p < 0,00001
Czas do progresji PSA ^{***}	Analiza per protocol	3,6	b.d.	3,4	b.d.	0,64 (0,54; 0,77); p < 0,00001
	Analiza post-hoc [^]	2,4	b.d.	2,1	b.d.	0,64 (0,55; 0,75); p < 0,00001

^{*} uwzględniająca 17 dodatkowych przypadków (10 w grupie Ra-223 i 7 w grupie PLC); po przedwczesnym przerwaniu badania i zniesieniu zaślepienia odnotowano pewne nieścisłości między całkowitą liczbą SSE zgłoszoną w formularzach przez pacjentów, a ich liczbą na liście zdarzeń niepożądanych – dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości post-hoc

^{**} badacze zaznaczyli, że wcześniejsze zastosowanie EBRT nie wpłynęło na późniejsze zastosowanie napromienienia z pól zewnętrznych (w 6 miesiącu odsetek chorych leczonych Ra-223, u których konieczne było użycie EBRT było podobne u pacjentów z wyjściowym EBRT, jak i bez niego, odpowiednio 24% vs 20%, a w 12 miesiącu odpowiednio 38% vs 29%);

*** U chorych, u których nie odnotowano zmniejszenia stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej ten punkt końcowy definiowano jako względny wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (lub bezwzględne zwiększenie o ≥ 2 ng) w okresie ≥ 12 tygodni od rozpoczęcia próby, natomiast u chorych ze zmniejszeniem stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej punkt ten definiowano jako zwiększenie stężenia PSA o $\geq 25\%$ (lub bezwzględne zwiększenie o ≥ 2 ng) w stosunku do nadiru, potwierdzone ≥ 3 tygodnie później

^ uwzględniono każde zdarzenie spełniające te kryteria, które wystąpiło od początku badania, a nie tylko w okresie ≥ 12 tygodni od jego rozpoczęcia

^^ czas do wystąpienia patologicznego lub niepatologicznego złamania kości

^^^ pierwsze użycie napromienienia z pól zewnętrznych w celu złagodzenia objawów ze strony układu kostnego (EBRT), pojawienie się nowych, objawowych i patologicznych złamań kości lub kręgow, ucisku rdzenia kręgowego, lub konieczność wykonania ortopedycznego zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą nowotworową

W analizie zgodnej z protokołem zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej definiowano jako wzrost aktywności o $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej w okresie ≥ 12 tygodni u chorych bez początkowego zmniejszenia od wartości wyjściowej. Jeśli u chorego początkowo wystąpiło zmniejszenie aktywności ALP, punkt ten definiowano jako wzrost aktywności o $\geq 25\%$ od nadiru, potwierdzony ≥ 3 tygodnie później

W analizie post-hoc zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej definiowano nie wprowadzając wymogu wystąpienia wzrostu aktywności po ≥ 12 tygodniach od wyjściowej analizy (wzrost mógł nastąpić w dowolnym okresie od pomiaru wyjściowego)

EBRT - napromienianie z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); NE - nie osiągnięto (not estimable); n.o. – nie określono; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); PLC - placebo

U chorych z grupy Ra-223 IS częściej wystąpiło $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia, oraz zmniejszenie stężenia PSA w 12 tyg. leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku. Także u chorych leczonych Ra-223 IS rzadziej wystąpiła konieczność zastosowania opioidów w porównaniu do grupy PLC. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji było IS niższe w grupie Ra-223 niż w grupie PLC, natomiast nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu bólu kości, bólu, niedokrwistości, zakażeń, przetoczenia krwi czy ucisku rdzenia kręgowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności, pozostałe punkty końcowe, źródło: AKL wnioskodawcy, badanie ALSYMPCA

Punkt końcowy	Ra-223 N/n (%)	PLC N/n (%)	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p
$\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia	614/98 (16)	307/18 (6)	RB=2,72 (1,68; 4,42); p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14); NNT = 10 (8; 17); p < 0,0001
$\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia, utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku	614/86 (14)	307/12 (4)	RB=3,58 (1,99; 6,45); p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14); NNT = 10 (8; 16); p < 0,0001
Pierwsze użycie opioidów	269/96 (36)	139/70 (50)	0,71 (0,56; 0,89) p = 0,0034	-0,15 (-0,25; -0,05) NNT = 7 (5; 22) p = 0,0044
Jakakolwiek hospitalizacja	589/218 (37)	292/133 (46)	0,81 (0,69; 0,96); p = 0,0130; p = 0,016^	-0,09 (-0,15; -0,02); NNT = 12 (7; 62); p = 0,0156
Hospitalizacje z powodu bólu kości	423*/42 (10,0)	237*/31 (14)	0,76 (0,49; 1,17); p = 0,2153	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2307
Hospitalizacje z powodu bólu	423*/39 (9)	237*/12 (5)	1,82 (0,97; 3,41); p = 0,0611	0,04 (0,00; 0,08); p = 0,0378
Hospitalizacje z powodu niedokrwistości	423*/36 (9)	237*/22 (10)	0,92 (0,55; 1,52); p = 0,7366	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,7396
Hospitalizacje z powodu zakażeń	423*/32 (8)	237*/13 (6)	1,38 (0,74; 2,58); p = 0,3132	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,2886
Hospitalizacje z powodu przetoczenia krwi	423*/14 (3)	237*/5 (2)	1,57 (0,57; 4,30); p = 0,3816	0,01 (-0,01; 0,04); p = 0,3470
Hospitalizacje z powodu ucisku rdzenia kręgowego	423*/9 (2)	237*/10 (4)	0,50 (0,21; 1,22); p = 0,1300	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,1582

* liczba zdarzeń hospitalizacji

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); PLC – placebo, PSA - antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen); RB - korzyść względna (ang. relative benefit); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Jakość życia

Jakość życia w badaniu ALSYMPCA oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i FACT-P *post-hoc* w populacji ITT, która składała się z 614 chorych z grupy Ra-223 i 307 pacjentów z grupy PLC.

Pacjenci wypełniali kwestionariusze w momencie randomizacji, w 16. lub 24. tyg. terapii i w momencie zakończenia udziału w badaniu. Podczas 28-tyg. okresu obserwacji kwestionariusz EQ-5D uzupełniano co 2 miesiące, natomiast FACT-P w 44. tyg. (22 tyg. po ostatnim podaniu leku). W trakcie pozostałego okresu obserwacji, kwestionariusz EQ-5D uzupełniano co 4 tyg., 6 razy łącznie (z powodu zgonów i utraty z obserwacji nie zebrano żadnych danych podczas wizyty w 148 tygodniu badania).

W przypadku obu kwestionariuszy szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie była IS większa podczas terapii Ra-223 vs. PLC. Przeprowadzono także ocenę dla poszczególnych podskali kwestionariusza FACT-P celem określenia liczby pacjentów, u których wynik wzrósł o ≥ 3 punkty w porównaniu z wartością wyjściową, zdefiniowaną jako znacząca poprawa w ocenie funkcjonalnej terapii raka prostaty w 16 tyg. i/lub 24 tyg. Nie stwierdzono IS różnic między Ra-223, a PLC w podskalach oceniających samopoczucie fizyczne i rodzinne/społeczne, natomiast odnotowano różnice IS na korzyść terapii Ra-223 vs. PLC w ocenie klinicznie istotnej poprawy dla podskali samopoczucia emocjonalnego, samopoczucia funkcjonalnego, raka prostaty i oceniającej ból. W badaniu oceniano także częstość wystąpienia znaczącego pogorszenia wskaźnika użyteczności EQ-5D i FACT-P, różnice IS odnotowano w przypadku EQ-5D na korzyść Ra-223 vs. PLC, dla FACT-P nie odnotowano różnic IS między grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Ocena jakości życia, źródło: AKL wnioskodawcy, badanie ALSYMPCA

Punkt końcowy	Ra-223	PLC	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N/n (%)	N/n (%)		
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności EQ-5D**	472/138 (29)	200/37 (19)	1,58 (1,14; 2,18) p = 0,0055; OR = 1,82 (95% CI: 1,21; 2,74), p = 0,004 [^]	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 26) p = 0,0019
Znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D	472/170 (36)	200/108 (54)	0,67 (0,56; 0,79) p < 0,0001; OR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,67), p < 0,001 [^]	-0,18 (-0,26; -0,10) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie całkowitej punktacji FACT-P***	431/106 (25)	186/30 (16)	1,52 (1,06; 2,20) p = 0,0243; OR = 1,70 (95% CI: 1,08; 2,65), p = 0,020 [^]	0,08 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 56) p = 0,0128
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia fizycznego FACT-P	449/110 (25)	196/35 (18)	1,37 (0,98; 1,93) p = 0,0694	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0512
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia rodzinnego/społecznego FACT-P	449/111 (25)	196/43 (22)	1,13 (0,83; 1,54) p = 0,4495	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4381
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia emocjonalnego FACT-P	446/118 (27)	194/32 (17)	1,60 (1,13; 2,28) p = 0,0086	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 11 (7; 31) p = 0,0033
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia funkcjonalnego FACT-P	449/101 (23)	194/29 (15)	1,50 (1,03; 2,19) p = 0,0336	0,08 (0,01; 0,14) NNT = 14 (8; 83) p = 0,0195
Klinicznie istotna poprawa podskali dotyczącej raka prostaty FACT-P	441/154 (35)	190/47 (25)	1,41 (1,07; 1,87) p = 0,0154	0,10 (0,03; 0,18) NNT = 10 (6; 39) p = 0,0084

Punkt końcowy	Ra-223	PLC	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N/n (%)	N/n (%)		
Klinicznie istotna poprawa punktacji oceny bólu FACT-P	427/129 (30)	184/37 (20)	1,50 (1,09; 2,07) p = 0,0132	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 10 (6; 36) p = 0,0063
Znaczące pogorszenie całkowitej punktacji FACT-P	431/191 (44)	186/96 (52)	0,86 (0,72; 1,02) p = 0,0874; OR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,05), p = 0,095 [^]	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0954

* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

** zdefiniowana jako wzrost wskaźnika użyteczności EQ-5D o $\geq 0,1$ w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej

*** zdefiniowana jako wzrost całkowitego wyniku FACT-P o ≥ 10 w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej

[^] wartość z publikacji źródłowej

NNT - liczba chorych, których należy poddać interwencji, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego. (ang. number needed to treat); OR - iloraz szans, (ang. odds ratio); RB - korzyść względna (ang. relative benefit); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference),

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera

W ramach oceny porównania pośredniego Ra-223 z DOC_{q3w} dotyczącego oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądarce systematycznym McCool 2018.

Wynik metaanalizy sieciowej porównania Ra-223 z DOC_{q3w} dotyczący OS nie osiągnął znamienności statystycznej, HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

Wyniki badań obserwacyjnych (skuteczność praktyczna)

W badaniu Caffo 2021 po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów: 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana OS w grupie Ra-223+ wyniosła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca, różnica nie była IS.

Tabela 24 Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu Caffo 2021; Ra-223 vs brak Ra-223

Badanie	Ra-223+ (N = 78)		Ra-223- (N = 186)		HR (95% CI), p
	n zdarzeń	Mediana [mies.]	n zdarzeń	Mediana [mies.]	
Caffo 2021	bd.	40,6	bd.	36,2	0,73 (0,52; 1,03), p = 0,08 [^]

W badaniu PRECISE 36-miesięczna śmiertelność całkowita wynosiła 86% w grupie leczonej Ra-223 oraz 100% w grupie otrzymującej SoC, odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Również w przypadku 36-miesięcznej śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego nie odnotowano IS różnic między obiema grupami pacjentów. Większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony związane z rakiem gruczołu krokowego (95% zgonów pacjentów otrzymujących Ra-223 jako leczenie 3. lub 4. linii: 158/167 oraz 98% zgonów chorych leczonych SoC w 3. lub 4. Linii: 58/58. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 36-miesięczna śmiertelność całkowita pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie PRECISE; Ra-223 vs SoC

Oceniany punkt końcowy	Ra-223, N = 239 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	SoC, N = 107 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	Ra-223 vs SoC*	
			HR (95% CI)	RD (95% CI) [p.p.]
36-miesięczna śmiertelność całkowita	86 (78; 92)	100 (71; 100)	0,72 (0,41; 1,19)	-14 (-21; 16)
36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego	83 (75; 91)	100 (71; 100)	0,72 (0,42; 1,20)	-17 (-24; 13)

* analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, z dopasowaniem za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa

W badaniu Bjartell 2022 mediana OS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 29,0 miesiący, od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA). W kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC i ENZ→DOC mediany OS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio, 27,0 i 28,1 miesiąca. Z kolei mediana PFS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 16,5 miesiąca, a w kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC i ENZ→DOC mediany PFS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio 15,9 i 16,9 miesiąca. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Analiza skuteczności, badanie Bjartell 2022

Punkt końcowy	NHA→Ra-223, N = 27		NHA→DOC, N = 178		ENZ→DOC, N = 42	
	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]
Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC	bd.	29,0 (17,1; nd.)	bd.	27,0 (22,1; 28,9)	bd.	28,1 (20,0; nd.)
Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC	bd.	16,5 (12,6; 23,6)	bd.	15,9 (14,4; 17,6)	bd.	16,9 (13,9; 18,0)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania ALSYMPCA przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku do 3 lat po pierwszym podaniu dawki leku). *Spośród 901 pacjentów ocenianych wyjściowo w analizie bezpieczeństwa do 3-letniego, wydłużonego okresu obserwacji, weszło 572 chorych – 405 z grupy Ra-223 i 167 z grupy PLC. Podczas długookresowej oceny bezpieczeństwa 185/405 (46%) pacjentów z grupy Ra-223 i 80/167 (48%) chorych z grupy kontrolnej stosowało kolejną terapię przeciwnowotworową, z której najczęstszą była jakakolwiek radioterapia (odpowiednio 44% i 50%) i docetaksel (odpowiednio 23% i 22%).*

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u minimum 3% pacjentów w jednej z grup.

Zgony

W trakcie leczenia zgony ogółem odnotowano IS rzadziej w grupie Ra-223 vs. PLC. Zgony związane z leczeniem i zgony prawdopodobnie lub możliwie związane z prowadzoną terapią występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Dla długookresowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania zgonów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Analiza bezpieczeństwa, zgony, Ra-223 vs PLC; badanie ALSYMPCA

Punkt końcowy	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Podczas leczenia								
Zgony ogółem	111*	19%	78	26%	0,71 (0,55; 0,92); p = 0,0094	-0,07 (-0,13; -0,02); NNT = 14 (8; 64); p = 0,0129	114	18%
Zgony związane z leczeniem	2	0,3%*	0	0%	2,51 (0,12; 52,17); p = 0,5516	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3432	-	-
Zgony prawdopodobnie lub możliwie związane z terapią	8	1%	1	<1%	4,01 (0,50; 31,94); p = 0,1892	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0810	-	-
Długookresowa ocena bezpieczeństwa								
Po 12 tygodniu od ostatniej iniekcji do 1 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 405 vs N = 167)								
Zgony ogółem	72	18%	41	25%	0,72 (0,52; 1,02) p = 0,0616	-0,07 (-0,14; 0,01) p = 0,0773	73	17%

Punkt końcowy	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Od 1 do 2 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 326 vs N = 118)								
Zgony ogółem**	178	55%	61	52%	1,06 (0,86; 1,29) p = 0,5929	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,5879	187	55%
Od 2 do 3 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 136 vs N = 40)								
Zgony ogółem**	72	53%	21	53%	1,01 (0,72; 1,41) p = 0,9609	0,00 (-0,17; 0,18) p = 0,9608	73	53%

* Dwa z nich w grupie Ra-223 uznano za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem: u jednego chorego, który otrzymał dwie iniekcje, zgon nastąpił z powodu możliwego zawału mięśnia sercowego lub niedokrwienia jelit 8 tygodni po pierwszej dawce, u drugiego, który otrzymał tylko jedną dawkę leku, jako przyczynę zgonu podano ogólne pogorszenie stanu zdrowia z niewydolnością wielonarządową w ciągu 4 tygodni od pierwszej iniekcji. (...) Zgony prawdopodobnie lub możliwie związane z prowadzoną terapią stwierdzono natomiast u 8 chorych z grupy Ra-223 i 1 pacjenta z grupy PLC

** Zgon dwóch pacjentów z grupy Ra-223 został uznany za związany z prowadzonym leczeniem: jeden pacjent zmarł na zapalenie płuc 8,4 miesiąca od ostatniej iniekcji, a drugi z powodu choroby wielonarządowej 18,1 miesiąca od ostatniej dawki leku

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); NNT – liczba chorych, których należy poddać interwencji, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego. (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Po 12 tygodniach po ostatniej iniekcji znamienne częściej w grupie Ra-223 vs PLC występowały neutropenia, trombocytopenia, biegunka i wymioty.

Ryzyko wystąpienia ≥ 1 TEAE, AE prowadzących do zgonu, bólu kości, ucisku rdzenia kręgowego i osłabienia mięśniowego było IS mniejsze w grupie Ra-223 vs. PLC. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia ≥ 1 TEAE 3. lub 4. stopnia, niedokrwistości, nudności, zapań, zmęczenia, obrzęku obwodowego, anoreksji, utraty masy ciała, progresji choroby nowotworowej, zakażenia dróg moczowych, zawrotów głowy, gorączki, zmniejszenia apetytu, astenii, zatrzymania moczu, pogorszenia ogólnego stanu zdrowia fizycznego, hematurii, bólu stawów, kaszlu, bezsenności, duszności, złamań patologicznych i zapalenia płuc. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie ALSYMPCA, uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji, źródło AKL wnioskodawcy

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p	RD (95% CI); p
	n	%	n	%		
≥ 1 TEAE	564	94%	292	97%	0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0292	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 34 (18; 328) p = 0,0291
≥ 1 TEAE 3 lub 4 stopnia	350	58%	194	65%	0,91 (0,81; 1,01) p = 0,0697	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0732
AEs prowadzące do zgonu	98	16%	68	23%	0,72 (0,55; 0,95) p = 0,0216	-0,06 (-0,12; -0,01) NNT = 16 (9; 147) p = 0,0278
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	187	31%	93	31%	1,01 (0,82; 1,24) p = 0,9343	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9342
Neutropenia	30	5%	3	1%	5,02 (1,54; 16,31) p = 0,0073	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (17; 52) p = 0,0002
Trombocytopenia	69	12%	17	6%	2,04 (1,22; 3,40) p = 0,0065	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (11; 46) p = 0,0017
Niehematologiczne działania niepożądane						

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p	RD (95% CI); p
	n	%	n	%		
Ból kości	310	52%	192	64%	0,81 (0,72; 0,91) p = 0,0003	-0,12 (-0,19; -0,05) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0004
Biegunka	154	26%	45	15%	1,72 (1,27; 2,32) p = 0,0005	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 19) p < 0,0001
Nudności	215	36%	102	34%	1,06 (0,87; 1,28) p = 0,5660	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5622
Wymioty	116	19%	41	14%	1,42 (1,02; 1,97) p = 0,0364	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 18 (10; 141) p = 0,0252
Zaparcia	109	18%	64	21%	0,85 (0,65; 1,13) p = 0,2636	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2749
Zmęczenie	160	27%	79	26%	1,02 (0,81; 1,28) p = 0,8928	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,8925
Obrzęk obwodowy	78	13%	30	10%	1,30 (0,88; 1,94) p = 0,1904	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1691
Utrata masy ciała	73	12%	44	15%	0,83 (0,59; 1,18) p = 0,3006	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3140
Anoreksja	109	18%	54	18%	1,01 (0,75; 1,36) p = 0,9337	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9335
Progresja choroby nowotworowej^	78	13%	46	15%	0,85 (0,61; 1,19) p = 0,3469	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3588
Zakażenie dróg moczowych	49	8%	28	9%	0,88 (0,56; 1,37) p = 0,5648	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5727
Zawroty głowy	45	8%	26	9%	0,87 (0,55; 1,38) p = 0,5495	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5583
Gorączka	40	7%	19	6%	1,06 (0,62; 1,79) p = 0,8394	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8379
Ucisk rdzenia kręgowego	25	4%	23	8%	0,55 (0,31; 0,94) p = 0,0304	-0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 1351) p = 0,0452
Zmniejszenie apetytu	36	6%	13	4%	1,39 (0,75; 2,58) p = 0,2978	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2690
Astenia	36	6%	18	6%	1,00 (0,58; 1,74) p = 0,9905	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9905
Zatrzymanie moczu	27	5%	19	6%	0,71 (0,40; 1,26) p = 0,2448	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2684
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	30	5%	21	7%	0,72 (0,42; 1,23) p = 0,2268	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2496
Hematuria	29	5%	16	5%	0,91 (0,50; 1,65) p = 0,7538	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7575
Ból stawów	29	5%	11	4%	1,32 (0,67; 2,61) p = 0,4204	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3969
Kaszel	28	5%	11	4%	1,28 (0,64; 2,53) p = 0,4833	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4641
Bezsenna	31	5%	17	6%	0,91 (0,51; 1,63) p = 0,7615	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7648
Duszności	49	8%	26	9%	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8090	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8107
Oslabienie mięśniowe	9	2%	16	5%	0,28 (0,13; 0,63) p = 0,0021	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 27 (16; 91) p = 0,0059

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p	RD (95% CI); p
	n	%	n	%		
Złamania patologiczne	24	4%	16	5%	0,75 (0,41; 1,39) p = 0,3666	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3869
Zapalenie płuc	21	4%	16	5%	0,66 (0,35; 1,24) p = 0,1975	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2246

[^] Wtórne nowotwory odnotowano u 5 pacjentów z grupy Ra-223 (nowotwór nieznanego pochodzenia, rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak jelit i 2 nowotwory skóry) i 2 chorych z grupy PLC (nowotwór nieznanego pochodzenia i rak żołądka), RR = 1,25 (95% CI: 0,24; 6,43), p = 0,7859 (obliczenia autorów raportu); skumulowany wskaźnik częstości (cumulative incidence rates) dla hematologicznych AEs wynosił 1,06 (95% CI: 0,46; 2,08) w grupie Ra-223, 1,70 (95% CI: 0,55; 3,98) w grupie PLC i 1,28 (95% CI: 0,61; 2,35) w grupie pacjentów leczonych Ra-223 od początku i chorych, którzy przeszli z PLC na terapię Ra-223

AE – zdarzenie niepożądane; CI - przedział ufności (ang. confidence interval); NNT – liczba chorych, których należy poddać interwencji, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)

W badaniu ALSYMPCA oceniano także częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Znamienne częściej w grupie Ra-223 vs. PLC występowała trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości (niedokrwistość, ból kości, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego, złamania patologiczne) oraz progresja choroby nowotworowej prowadząca do zgonu występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie ALSYMPCA, źródło AKL wnioskodawcy, uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji, częstość występowania działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu ciężkości oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PLC (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Hematologiczne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości						
Niedokrwistość	79	13%	39	13%	1,02 (0,71; 1,45) p = 0,9299	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9297
Trombocytopenia	39	7%	6	2%	3,26 (1,40; 7,62) p = 0,0063	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 51) p = 0,0005
Niehematologiczne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości						
Ból kości	132	22%	79	26%	0,84 (0,66; 1,07) p = 0,1529	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1636
Zmęczenie	27	5%	18	6%	0,75 (0,42; 1,34) p = 0,3367	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3572
Ucisk rdzenia kręgowego	20	3%	17	6%	0,59 (0,31; 1,11) p = 0,1018	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1276
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	11	2%	11	4%	0,50 (0,22; 1,14) p = 0,1009	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1330
Złamania patologiczne	13	2%	10	3%	0,65 (0,29; 1,47) p = 0,3026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3322
Niehematologiczne działania niepożądane prowadzące do zgonu						
Progresja choroby nowotworowej	54	9%	35	12%	0,77 (0,52; 1,16) p = 0,2118	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2293

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); NNT – liczba chorych, których należy poddać interwencji, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

W długookresowej analizie bezpieczeństwa ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią, występowały one z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Najczęściej występowała niedokrwistość – po 3% w obu

grupach pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały z częstością $\leq 1\%$, szczegóły rozdz. 5.5.8 AKL wnioskodawcy.

Utrata pacjentów z badania

Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w 3-letnim okresie obserwacji były: zgon (70% vs. 63%). 3-letni okres obserwacji ukończyło 48 (12%) pacjentów z grupy Ra-223 i 12 (7%) chorych z grupy kontrolnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Przyczyny utraty pacjentów z badania ALSYMPCA.

Parametr	Ra-223 n/N (%)	PLC n/N (%)	Łącznie Ra-223+PLC
Pacjenci, u których zakończono obserwację	355/405 (88%)	153/167 (92%)	508/572 (89%)
Zgon	285 (70%)	105 (63%)	390/572 (68,2%)
Wycofanie zgody	29 (7%)	7 (4%)	36/572 (6,3%)
Progresja choroby	14 (3%)	8 (5%)	22/572 (3,8%)
Utrata z obserwacji	9 (2%)	0 (0%)	9/572 (1,6%)
Decyzja badacza	6 (1%)	4 (2%)	10/572 (1,7%)
AEs	3 (1%)	2 (1%)	5/572 (0,9%)
Inne	8 (2%)	27 (16%)	35/572 (6,1%)
bd.	1 (<1%)	0 (0%)	1/572 (0,2%)
Pacjenci, którzy ukończyli 3-letni okres obserwacji	48/405 (12%)	12/167 (7%)	60/572 (10,5%)

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera

Nie odnotowano IS różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii i trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i duszności podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie.

Tabela 31 Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań ALSYMPCA, TIPC i TAX 327, AKL wnioskodawcy.

Zdarzenie niepożądane	Ra-223 vs PLC, <u>ALSYMPCA</u> RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, <u>TIPC</u> RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, <u>TAX 327</u> RR (95% CI), p
Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	3,26 (0,74; 14,36) p = 0,1181	4,57 (0,22; 93,01) p = 0,3231	15,05 (7,11; 31,85) p < 0,0001
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	0,71 (0,02; 20,51), NS	
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	0,047 (0,002; 1,480), NS	
Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	3,26 (1,40; 7,62) p = 0,0063	0,91 (0,02; 45,24) p = 0,9639	6,96 (0,36; 134,18) p = 0,1989
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	3,57 (0,07; 193,54), NS	
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} , RR (95% CI)	0,513 (0,004; 73,889), NS	
Biegunka	1,72 (1,27; 2,32) p = 0,0005*	10,05 (0,57; 177,46) p = 0,1152*	0,94 (0,76; 1,17) p = 0,5820*
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	0,17 (0,01; 3,06), NS	
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	0,18 (0,01; 3,28), NS	
Zmęczenie	1,02 (0,81; 1,28) p = 0,8928*	11,88 (0,69; 205,82) p = 0,0890*	1,08 (0,93; 1,25) p = 0,3135*

Zdarzenie niepożądane	Ra-223 vs PLC, <u>ALSYMPCA</u> RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, <u>TIPC</u> RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, <u>TAX 327</u> RR (95% CI), p
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	0,086 (0,005; 1,496), NS	
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} , RR (95% CI)	0,079 (0,005; 1,391), NS	
Duszności	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8090*	2,74 (0,11; 65,85) p = 0,5341*	1,08 (0,75; 1,56) p = 0,6823*
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	0,34 (0,01; 8,56), NS	
	Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	0,32 (0,01; 8,09), NS	

NS – nieistotne statystycznie; RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

Wyniki badań obserwacyjnych

W badaniu PRECISE w grupie interwencji (Ra-223) złamania kości odnotowano u 22 chorych, w tym u 16 pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej linii i u 10 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii. W grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie ocenianego zdarzenia tylko u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32 Analiza bezpieczeństwa, badanie PRECISE; Ra-223 vs SoC

Oceniany punkt końcowy	Trzecia linia leczenia, n (%)		Czwarta linia leczenia, n (%)	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Ra-223, N = 59	SoC, N = 25
Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego	16 (9%)	1 (1%)	6 (10%)	0 (0%)

SoC – standard of care

W badaniu Bjartell 2022 przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów, u których doszło do przerwania terapii pierwszej lub drugiej linii leczenia mCRPC w analizowanych sekwencjach z powodu toksyczności. Szczegóły zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33 Analiza bezpieczeństwa, badanie Bjartell 2022

Przerwana linia leczenia mCRPC	NHA→Ra-223, N = 27		NHA→DOC, N = 178		ENZ→DOC, N = 42	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1L	27	1 (3,7%)	178	8 (4,5%)	42	1 (2,4%)
2L	23	1 (4,3%)	163	30 (18,4%)	36	5 (13,9%)

DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; mCRPC - przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer); NHA - leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents)

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie z abirateronem i prednizonem/prednizolonem lub z systemowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH

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 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. 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.

Leczenie pacjentów z bezobjawowymi lub skąpoobjawowymi przerzutami do kości

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.

Pacjenci z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości

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.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię. Dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny hematologicznej przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Xofigo. (...)

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. (...)

Martwica kości szczęki

U pacjentów leczonych bisfosfonianami i produktem leczniczym Xofigo nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki (...).

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.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa występowanie biegunki, nudności i wymiotów co może prowadzić do odwodnienia. Doustne przyjmowanie płynów oraz stan nawodnienia pacjenta powinny być ściśle monitorowane. (...)

2. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo jest oparty na danych uzyskanych od 600 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo w badaniu fazy III. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo były biegunka, nudności, wymioty, małopłytkowość i złamanie kości. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

URPL

Na stronie URPLWMiPB odnaleziono kilka komunikatów, w których: przedstawiono informacje na temat zwiększonego ryzyka zgonu i złamań podczas stosowania Ra-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem oraz ustanowienia przeciwwskazania do stosowania takiego schematu leczenia.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także informacje z:

- systemu EudraVigilanc prowadzonego przez EMA, na temat 3652 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem Ra-223 (stan na 23 października 2023 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1349, 36,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (n = 1131, 31,0%), konieczność przeprowadzenia badań (n = 887, 24,3%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (n = 779, 21,3%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 428, 11,7%);
- bazy VigiAccess dot. zgłoszeń o 7 652 działaniach niepożądanych u 4 285 chorych stosujących Ra-223 (stan na 22 października 2023 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (liczba zdarzeń: 1387; 18% wszystkich zdarzeń), konieczność przeprowadzenia badań (liczba zdarzeń: 1043; 14% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (liczba zdarzeń: 983; 13% wszystkich zdarzeń), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (liczba zdarzeń: 832; 11% wszystkich zdarzeń) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń: 634; 8% wszystkich zdarzeń).
- bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 czerwca 2023 r.) o łącznie 4 452 przypadkach zdarzeń niepożądanych, w tym 3978 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 894 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu Ra-223, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1594, 35,8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (n = 1411, 31,7%), konieczność przeprowadzenia badań (n = 1142, 25,7%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (n = 649, 14,6%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 580, 13,0%).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Xofigo (Ra-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w progresji 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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ALSYMPCA, porównujące Ra-223+BSC vs PLC+BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości;

- 2 badania RCT bez zaślepienia umożliwiające przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z docetaksem metodą Buchera przez wspólny komparator w postaci grupy PBO/BSC(GCS) z badania ALSYMPCA: TIPC (w którym porównano docetaksel podawany co tydzień+ prednizolon vs prednizolon) i TAX327 (docetaksel podawany co 3 tyg.+prednizolon vs docetaksel podawany co tydzień+ prednizolon);
- 3 badania bez randomizacji z porównaniami równoległych kohort (Ra-223 względem terapii bez Ra-223): Bjartell 2022 (Ra-223 vs docetaksel, pacjenci po leczeniu NHA), Caffo 2021 (Ra-223 vs PLC, po leczeniu docetaksel+NHA), PRECISE (Ra-223 vs CTH, pacjenci po CTH+NHA), skuteczność praktyczna.
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: Chen 2021, McCool 2018, Tassinari 2018.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALSYMPCA wyniosła 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej. Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej Ra-223 w porównaniu z PLC zarówno w przypadku analizy interim (HR=0,695 (95%CI: 0,552; 0,875); $p = 0,00185$), jak i uaktualnionej (HR=0,70 (95%CI: 0,58; 0,83); $p < 0,001$). Ryzyko zgonu chorego było mniejsze o około 30% w przypadku zastosowania Ra-223 w porównaniu do placebo. Autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również analizę wybranych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów. Analizy w podgrupach w zależności od wcześniejszego stosowania docetakselu dla OS wykazały IS wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223 w porównaniu do PLC zarówno w przypadku pacjentów stosujących wcześniej docetaksel: HR=0,71 (95%CI: 0,56; 0,89), jak i nieleczonych: HR=0,74 (95%CI: 0,56; 0,99) dla analizy uaktualnionej, w analizie interim różnica IS wystąpiła dla podgrupy nieleczonej na korzyść Ra-223. Stosowanie Ra-223 w badaniu ALSYMPCA wiązało się też z IS wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu do placebo (mediana 15,6 vs 9,8 miesiąca), a ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym czasie było mniejsze u tych chorych o około 34% (HR=0,658 (95%CI: 0,522; 0,830); $p = 0,00037$). Ocenę czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym przeprowadzono również w podgrupach. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie Ra-223 było o ok. 39% niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (HR (95% CI): 0,61 (0,46; 0,82); $p = 0,00087$) u pacjentów otrzymujących wcześniej docetaksel, w podgrupie chorych nie stosujących wcześniej docetakselu nie odnotowano wyników znamienych statystycznie. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w ocenie czasu do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości. Terapia Ra-223 w porównaniu do placebo IS wydłużała przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 9,0 vs 6,4 miesiąca) a także czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 16,5 i 10,1 miesiąca).

Wykazano także IS wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA/zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do chorych z grupy placebo.

U chorych z grupy Ra-223 IS częściej wystąpiło $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia (RB=2,72 (1,68; 4,42); $p < 0,0001$), oraz zmniejszenie stężenia PSA w 12 tyg. leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku (RB=3,58 (1,99; 6,45); $p < 0,0001$). Także u chorych leczonych Ra 223 IS rzadziej wystąpiła konieczność zastosowania opioidów w porównaniu do grupy PLC (RR=0,71 (0,56; 0,89); $p = 0,0034$). Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji było IS niższe w grupie Ra-223 niż w grupie PLC, natomiast nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu bólu kości, bólu, niedokrwistości, zakażeń, przetoczenia krwi czy ucisku rdzenia kręgowego.

Jakość życia w badaniu ALSYMPCA oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i FACT-P post-hoc w populacji ITT, która składała się z 614 chorych z grupy Ra-223 i 307 pacjentów z grupy PLC. W przypadku obu kwestionariuszy szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie była IS większa podczas terapii Ra-223 vs. PLC. Przeprowadzono także ocenę dla poszczególnych podskali kwestionariusza FACT-P celem określenia liczby pacjentów, u których wynik wzrósł o ≥ 3 punkty w porównaniu z wartością wyjściową, zdefiniowaną jako znacząca poprawa w ocenie funkcjonalnej terapii raka prostaty w 16 tyg. i/lub 24 tyg. Nie stwierdzono IS różnic między Ra-223, a PLC w podskalach oceniających samopoczucie fizyczne i rodzinne/społeczne, natomiast odnotowano różnice IS na korzyść terapii Ra-223 vs. PLC w ocenie klinicznie istotnej poprawy dla podskali samopoczucia emocjonalnego, samopoczucia funkcjonalnego, raka prostaty i oceniającej ból. W badaniu oceniano także częstość wystąpienia znaczącego pogorszenia wskaźnika użyteczności EQ-5D i FACT-P, różnice IS odnotowano w przypadku EQ-5D na korzyść Ra-223 vs. PLC, dla FACT-P nie odnotowano różnic IS między grupami.

W ramach porównania pośredniego Ra-223 z DOC_{q3w} przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym McCool 2018, który dla OS nie osiągnął znamienności statystycznej: HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

W przypadku badań obserwacyjnych, w badaniu Caffo 2021 po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów: 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana OS w grupie Ra-223+ wyniosła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca, różnica nie była IS. W badaniu PRECISE 36-miesięczna śmiertelność całkowita wynosiła 86% w grupie leczonej Ra-223 oraz 100% w grupie otrzymującej SoC, odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Również w przypadku 36 miesięcznej śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego nie odnotowano IS różnic między obiema grupami pacjentów. Większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony związane z rakiem gruczołu krokowego.

W badaniu Bjartell 2022 mediana OS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 29,0 miesiący, od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA). W kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC i ENZ→DOC mediany OS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio, 27,0 i 28,1 miesiąca. Z kolei mediana PFS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 16,5 miesiąca, a w kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC i ENZ→DOC mediany PFS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio 15,9 i 16,9 miesiąca.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ALSYMPCA przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku do 3 lat po pierwszym podaniu dawki leku. W trakcie leczenia zgony ogółem odnotowano IS rzadziej w grupie Ra-223 vs. PLC. Zgony związane z leczeniem i zgony prawdopodobnie lub możliwie związane z prowadzoną terapią występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Dla długookresowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania zgonów.

Po 12 tygodniach po ostatniej iniekcji znamienne częściej w grupie Ra-223 vs PLC występowały neutropenia, trombocytopenia, biegunka i wymioty. Ryzyko wystąpienia ≥ 1 TEAE, AE prowadzących do zgonu, bólu kości, ucisku rdzenia kręgowego i osłabienia mięśniowego było IS mniejsze w grupie Ra-223 vs. PLC. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia ≥ 1 TEAE 3. lub 4. stopnia, niedokrwistości, nudności, zaparc, zmęczenia, obrzęku obwodowego, anoreksji, utraty masy ciała, progresji choroby nowotworowej, zakażenia dróg moczowych, zawrotów głowy, gorączki, zmniejszenia apetytu, astenii, zatrzymania moczu, pogorszenia ogólnego stanu zdrowia fizycznego, hematurii, bólu stawów, kaszlu, bezsenności, duszności, złamań patologicznych i zapalenia płuc.

W badaniu ALSYMPCA oceniano także częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Znamienne częściej w grupie Ra-223 vs. PLC występowała trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości (niedokrwistość, ból kości, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego, złamania patologiczne) oraz progresja choroby nowotworowej prowadząca do zgonu występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

W długookresowej analizie bezpieczeństwa w badaniu ALSYMPCA ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią, występowały one z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Najczęściej występowała niedokrwistość – po 3% w obu grupach pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały z częstością $\leq 1\%$. Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w 3-letnim okresie obserwacji były: zgon (70% vs. 63%). 3-letni okres obserwacji ukończyło 48 (12%) pacjentów z grupy Ra-223 i 12 (7%) chorych z grupy kontrolnej.

W przypadku porównania pośredniego metodą Buchera nie odnotowano IS różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii i trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i duszności podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie.

W badaniu obserwacyjnym PRECISE w grupie Ra-223 złamania kości odnotowano u 22 chorych, w tym u 16 pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej linii i u 10 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii. W grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie ocenianego zdarzenia tylko u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii.

Badania wtórne

W przeglądzie McCool 2018 u pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnie objawowym mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie OS między Ra-223, a docetakselem: HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22). W przeglądzie Tassinari 2018 u pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem nie wykazano znamienych różnic w ocenie zarówno OS, jak i progresji PSA między stosowaniem Ra-223 a kabazytaksemu, wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) i HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), jednak należy zaznaczyć, że w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej poprzez wspólny komparator przyjęto równoważność PLC i mitoksantronu, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników. Podobne założenie przyjęto także w przeglądzie Chen 2021, w którym otrzymane

rezultaty również wskazywały na brak istotnych różnic między Ra-223, a CAB u pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem w ocenie OS i ciężkich AEs. Otrzymane wyniki dla OS i ciężkich AEs wyniosły odpowiednio HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37) i OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69).

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: populacja badania ALSYMPCA, w którym Ra-223 porównano z BSC nie odpowiada jednemu z istotnych kryteriów włączenia do leczenia Ra-223 w przedmiotowym programie lekowym – konieczności wcześniejszego leczenia nowoczesną hormonoterapią (NHA), w momencie trwania badania NHA nie była dostępna. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią – przedstawiono wyniki porównania pośredniego, którego wyniki są obarczone niepewnością, a uwzględnione w nim próby ALSYMPCA, TIPC oraz TAX327 różniły się pod względem kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych. Populacja badań włączonych do porównania pośredniego z docetakselem (TIPC i TAX327) obejmowała pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych (ok. 10% w populacji badania TIPC i ponad 20% w populacji badania TAX327) – których obecność obecnie wyklucza możliwość leczenia Ra-223. Pewien niewielki udział pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych odnotowywano również w kohortach pacjentów leczonych Ra-223 analizowanych w badaniach obserwacyjnych. Liczebność kohorty leczonej w sekwencji NHA→Ra-223 (Bjartell 2022) była mała i wyraźnie mniejsza od kohort, w których pacjenci byli leczeni CTH po NHA (N = 27 vs N = 178 i 42, odpowiednio w kohortach NHA→DOC i ENZ→DOC).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę konsekwencji kosztów.

Populacja

Dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym. Uwzględniono:

- populację całkowitą (bez względu na uprzednie stosowanie chemioterapii),
- podgrupę pacjentów uprzednio leczonych docetakselem,
- podgrupę pacjentów wcześniej nieleczonych docetakselem.

Porównywane interwencje

Interwencję wnioskowaną Xofigo+BSC porównano z placebo+BSC, docetakselem+prednizon+BSC, kabazytakselem+prednizon+BSC.

Najlepsze leczenie objawowe (BSC) przyjęto zgodnie z badaniem ALSYMPCA jako rutynową opiekę medyczną stosowaną w każdym ośrodku, obejmującą m.in. radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, stosowanie kortykosteroidów, antyandrogenów, ketokonazolu, estrogenów (takich jak dietylstilbestrol lub estramustyna).

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnym tj.: 10-letnim horyzoncie czasowym.

Model

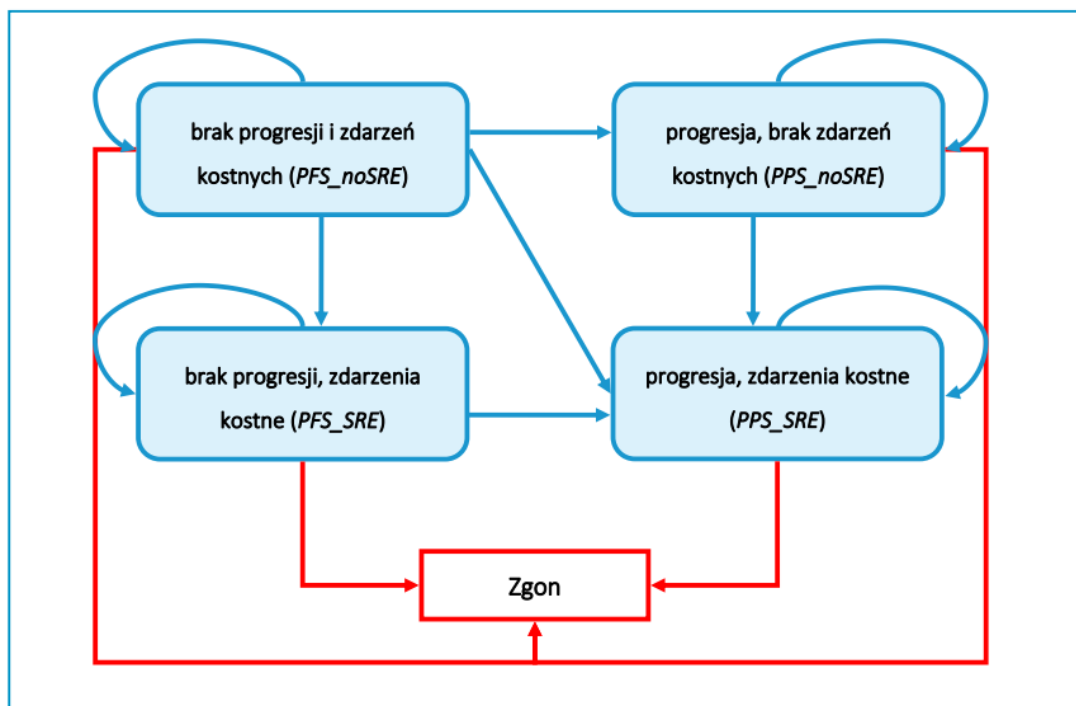
W analizie wykorzystano globalny model Markowa dostosowany do warunków polskich.

Model oparto na indywidualnych danych poszczególnych pacjentów z badania ALSYMPCA, do których dopasowano funkcje krzywych przeżycia (całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i wolnego od zdarzeń kosztnych (TSRE)). Model uwzględnia następujące stany:

- okres wolny od progresji choroby i zdarzeń kosztnych;
- okres wolny od progresji choroby, po wystąpieniu zdarzenia kosztnego;
- okres po wystąpieniu progresji choroby, wolny od zdarzeń kosztnych;
- okres po wystąpieniu progresji choroby i zdarzenia kosztnego;
- zgon (stan terminalny).

W modelu przyjęto 7-dniowy cykl. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie produktem Xofigo trwa do czasu podania wszystkich 6 dawek leku lub do podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy. W analizie podstawowej przyjęto średnią liczbę iniekcji Xofigo równą 5,1 na podstawie badania ALSYMPCA. Średni czas stosowania chemioterapii przyjęto na poziomie mediany liczby cykli w badaniach RCT, odpowiednio: 9,5 cykli docetakselu na podstawie badania TAX327 (Tannock 2004) i 6 cykli kabazytakselu na podstawie badania TROPIC (de Bono 2010).

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 4.6

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach zdrowotnych wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych przeżycia: całkowitego (OS), wolnego od progresji (PFS) i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (TSRE). Uwzględniono dwa rodzaje krzywych PFS ze względu na wskaźnik biochemicznej oceny progresji choroby, tj. wg PSA (antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen) lub ALP (fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase)). W analizie podstawowej założono ocenę progresji biochemicznej choroby wg PSA. Wykorzystane w modelu parametry skuteczności zaczerpnięto z badania ALSYMPCA.

Krzywe Kaplana-Meiera z badania ALSYMPCA, ekstrapolowano poza horyzont badania poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych. W analizie podstawowej dla porównania dichlorku radu-223 z placebo wykorzystano log-normalne krzywe przeżycia dla obu porównywanych ramion leczenia oraz wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE), ze względu na najlepsze dopasowanie do danych empirycznych zgodnie z kryterium AIC.

W porównaniu radu-223 z chemioterapią (docetaksel, kabazytaksel) wykorzystano krzywe Weibulla dla wszystkich punktów końcowych (OS, PFS i TSRE), które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do proporcjonalnego hazardu, zakładając stałą wartości hazardu względnego między ramionami.

Wartość hazardu względnego zgonu dla porównania z docetakselem oraz kabazytakselem przyjęto na podstawie badania PRECISE (badanie RWE oceniające skuteczność praktyczną radu-223 względem standardowych terapii mCRPC, w tym chemioterapii na różnych etapach leczenia) dla ścieżek leczenia: Ra-223-DOC vs. DOC (bez możliwości późniejszego zastosowania Ra-223) oraz Ra-223 vs CAB (populacja wcześniej leczona DOC), a także badania McCool 2018 dla ścieżki leczenia Ra-223-DOC vs. DOC-Ra-223 (metaanaliza sieciowa badań RCT). Natomiast ze względu na brak danych umożliwiających porównanie Ra-223 z chemioterapią w ramach punktów końcowych PFS oraz przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, założono brak różnic między terapiami.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania choroby przed i po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE);
- koszty dalszych linii aktywnego leczenia (dichlorek radu-223; docetaksel; kabazytaksel);
- koszty opieki paliatywnej schyłku życia.

Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w modelu farmakoekonomicznym znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 6.

Tabela 34 Kluczowe parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło	
Koszty i zużyte zasoby				
Ceny jednostkowe leków	Ra-223 (Xofigo)		Wniosek refundacyjny	
	Docetaksel		DGL 22/01/2024, Obwieszczenie MZ 11/12/2023	
	Kabazytaksel			
	Prednizon			
	BSC	analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	44,08 zł/mg	Obwieszczenie MZ 11/12/2023, DGL 22/01/2024
		opioidy (morfina)	0,02 zł/mg	
		bisfosfoniany (kwas zoledronowy)	11,57 zł/mg	
		glikokortykosteroidy (prednizon)	0,06 zł/mg	
Dawkowanie	Ra-223		Wnioskowany program lekowego Xofigo	
	Docetaksel		Obwieszczenie MZ 11/12/2023, PTOK	
	Kabazytaksel			
	Prednizon			
	BSC	analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (goserelina)	10,8 mg podskórną w przednią ścianę brzucha co 12 tyg. Zgodnie z założeniem modelu globalnego 20% pacjentów nie przyjmuje gosereliny.	ChPL Zoladex, założenia modelu globalnego
		opioidy (morfina)	1 × dziennie w dawce równej 20 mg.	Założenia modelu globalnego
		bisfosfoniany (kwas zoledronowy)	4 mg we wlewie dożylnym co 4 tygodnie. Założono, że 40,61% pacjentów przyjmuje bisfosfoniany.	ChPL Acidum zoledronicum medac, badanie ALSYMPCA
		glikokortykosteroidy (prednizon)	1 raz dziennie w dawce równej 10 mg.	Obwieszczenie MZ 11/12/2023
Radioterapia		1 x w miesiącu, 20% pacjentów przyjmuje radioterapię paliatywną.	Założenia modelu globalnego	
Ra-223		984,00 zł	„przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223” (kod	

Parametr		Wartość	Źródło	
Koszt podania leków			świadczenia 5.08.07.0000021) NFZ 7/2024, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Kabazytaksel	798,22 zł	„hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.07.0000003) NFZ 7/2024, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Docetaksel	639,60 zł	„hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod świadczenia 5.08.05.0000175), NFZ 10/2024, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Porada ambulatoryjna w ramach BSC	73,48 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, NFZ 57/2023, AOTMiT WT.543.7.2023	
Koszt diagnostyki	Ra-223	4 523,25 zł/rok	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, NFZ 10/2024, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Kabazytaksel	4 523,25 zł/rok		
	Docetaksel	443,46 zł/mies.	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, NFZ 10/2024, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Po zakończeniu aktywnego leczenia, tj. w ramach BSC	562,60 - 1120,85 zł	Tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy, rezonans magnetyczny miednicy, scyntygrafia całego ciała (układ kostny), NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.7.2023	
Koszt leczenie działań niepożądanych 3.-4. st. (leczone szpitalnie, rozliczane w ramach grup JGP)	Neutropenia	10 463,77 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: S05, S06 i S07	JGP 2022 r., NFZ 57/2023, AOTMiT WT.543.7.2023
	Gorączka neutropeniczna	10 463,77 zł		
	Zmęczenie	125,25 zł	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	
	Nudności	4 098,04 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: F36, F16E i F16F	
	Wymioty	4 098,04 zł		
	Anemia	10 463,77 zł	wartość punktowa jednostek hospitalizacji w 2022 r.	
	Małopłytkowość	10 463,77 zł		
	Ból kości	125,25 zł	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	
Biegunka	4 098,04 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) z grup JGP: F36, F16E i F16F		
Koszty leczenia zdarzeń kostnych (SRE)	Patologiczne złamanie kości	15 928,54 zł	JGP 2022 r., NFZ 1/2022, AOTMiT WT.543.7.2023	
	Kompresja rdzenia kręgowego	24 185,27 zł		
	Radioterapia paliatywna	5 148,95 zł		
	Zabieg chirurgiczny	6 495,34 zł		
Jednorazowy koszt końca życia		15 424,51 zł	AE Kisqali 2017 skorygowany o wartość wskaźnika cen towarów i usług 2022 r.	

* średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na poziomie 2,01 m², zgodnie z BSA pacjentów w badaniu TROPIC (zgodnie z założeniami w ocenie NICE).

- Częstość monitorowania i diagnostyki w ramach BSC

W poniższej tabeli przedstawiono przyjętą w modelu wnioskodawcy częstość wizyt ambulatoryjnych oraz procedur w przeliczeniu na tydzień leczenia oparte na założeniach modelu globalnego, których podstawę stanowiły opinie ekspertów klinicznych.

Tabela 35 Częstość wizyt oraz częstość wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień

Parametr	Liczba wizyt / procedur na tydzień		Źródło
	Choroba stabilna	Progresja choroby	
Wizyta ambulatoryjna	0,23*	0,23*	Założenie modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	0,02**	0,00	
Tomografia komputerowa miednicy	0,02**	0,00	
Rezonans magnetyczny miednicy	0,02**	0,00	
Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	0,02**	0,00	

* średnio jedna wizyta na miesiąc (w ramach wizyty rozliczana diagnostyka laboratoryjna (PSA, morfologia);

** raz lub dwa razy na rok, w zależności od objawów

- Częstość zdarzeń kostnych (SRE)

Medianę czasu do pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w ramieniu radu-223 przyjęto jako 15,6 miesiąca, natomiast w grupie otrzymującej placebo 9,8 miesiąca (badanie ALSYMPCA). Częstość jakiegokolwiek epizodu SRE w modelu wyznaczano w oparciu o przebieg krzywych czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego, natomiast strukturę występowania poszczególnych rodzajów SRE wyznaczano w oparciu o dane z badania ALSYMPCA. Ze względu na brak danych dotyczących występowania SRE dla chemioterapii, w analizie założono, że rozkład poszczególnych zdarzeń w ramionach docetakselu i kabazytakselu jest taki jak dla radu-223.

Tabela 36 Częstość występowania poszczególnych SRE w czasie terapii radem-223 oraz BSC w badaniu ALSYMPCA

Parametr	BSC (N=307)		Ra-223 (N=614)	
	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE	Liczba zdarzeń	Udział w łącznej liczbie SRE
Patologiczna złamania kości	12	9,92%	25	12,08%
Kompresja rdzenia kręgowego	14	11,57%	16	7,73%
Radioterapia	95	78,51%	164	79,23%
Zabieg chirurgiczny	0	0,00%	2	0,97%
Łącznie	121	100%	207	100%

- Częstość zdarzeń kostnych (SRE) wymagających hospitalizacji

Odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji związanej z wystąpieniem zdarzeń kostnych (SRE) wnioskodawca oparł na założeniach modelu globalnego (bazującego na opiniach ekspertów klinicznych oraz badaniu Botteman 2011).

Tabela 37 Przyjęta w modelu częstość zdarzeń kostnych (SRE) wymagających hospitalizacji

Rodzaj terapii	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	Źródło
Patologiczne złamanie kości	0,07	Botteman 2011
Kompresja rdzenia kręgowego	1,00	Założenie modelu globalnego
Radioterapia	1,00	Założenie modelu globalnego
Zabieg chirurgiczny	1,00	Założenie modelu globalnego

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono koszty oraz redukcję użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. Zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono najczęściej występujące oraz istotne klinicznie AEs. Tygodniowe prawdopodobieństwa występowania poszczególnych AEs obliczono na podstawie: ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu ALSYMPCA (Xofigo i BCS), ryzyka względnego wystąpienia AEs względem Ra-223 pochodzącego z metaanalizy sieciowej (źródło: model globalny dot. kabazytaksel; docetaksel) oraz średniego czasu trwania leczenia.

Tabela 38 Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. uwzględnione w modelu

Zdarzenie niepożądane	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia AE			
	Dichlorek radu-223	BSC *	Docetaksel	Kabazytaksel
Neutropenia	0,11%	0,03%	0,01%	0,05%
Gorączka neutropeniczna	0,01%	0,02%	0,01%	0,06%
Zmęczenie	0,20%	0,30%	0,17%	0,28%
Nudności	0,08%	0,08%	0,05%	0,43%
Wymioty	0,08%	0,12%	0,06%	1,49%
Anemia	0,66%	0,68%	0,90%	0,82%
Małopłytkowość	0,32%	0,10%	0,05%	0,14%
Bóle kości	1,14%	1,44%	0,44%	0,28%
Biegunka	0,07%	0,08%	0,28%	1,23%

* w obliczeniach dla BSC założono czas trwania leczenia na poziomie dichlorku radu (5,1 cykli 28-dn., tj. 20,4 tyg.)

- Kolejne linie aktywnego leczenia po progresji

Odsetek pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia przyjęto na podstawie badania RWE Sartor 2022, zgodnie z którym 49% pacjentów leczonych Xofigo (po uprzednim zastosowaniu NHA) w warunkach rzeczywistej praktyki otrzymuje dalszą aktywną terapię przeciwnowotworową (średnia liczba linii leczenia u tych pacjentów wyniosła 1,56 (0,77 wliczając chorych bez dalszych linii leczenia).

W ramach porównania radu-223 z docetakselem (populacja nieleczona uprzednio DOC) założono, że chorzy po niepowodzeniu radu-223 otrzymają chemioterapię (docetaksel i w następnej kolejności kabazytaksel), natomiast dalsze leczenie po niepowodzeniu docetakselu stanowi kabazytaksel. Natomiast porównanie z CAB dotyczy populacji uprzednio leczonej docetakselem, jako dalszą linię rozpatrywano jedynie CAB (po Xofigo) i wyłączną BSC (po kabazytakselu).

Tabela 39. Struktura dalszych linii leczenia.

Terapia	Dalsza linia leczenia	Odsetek stosujących
Ra-223 vs DOC		
Ra-223	Docetaksel	49%
	Kabazytaksel	28%
Docetaksel	Kabazytaksel	49%
Ra-223 vs CAB		
Ra-223	Kabazytaksel	49%
Kabazytaksel	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%
Ra-223 vs BSC		
Ra-223	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%
BSC	BSC (brak aktywnego leczenia)	100%

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora, oszacowano na podstawie danych kwestionariusza EQ-5D-5L z badania ALSYMPCA na podstawie danych nieopublikowanych. Z uwagi na brak opublikowanych użyteczności specyficznych dla chemioterapii, użyteczności stanów zdrowia w ramionach DOC i CAB założono jak dla dichlorku radu-223.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 40. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Placebo		

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Stan przed progresją		ALSYMPCA
Stan po progresji		ALSYMPCA
Zgon	0,00	Założenie
Ra-223/DOC, CAB		
Stan przed progresją		ALSYMPCA
Stan po progresji		ALSYMPCA
Zgon	0,00	Założenie

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące obniżek jakości życia zostały określone na podstawie badania Matza 2014 (badanie dot. pacjentów z Wielkiej Brytanii i Kanady). Średnią wartość spadku użyteczności z powodu SRE oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia obliczano oddzielnie dla każdego ramienia leczenia, jako średnią z redukcji użyteczności wskazanej dla każdego z rodzaju SRE oraz AEs 3. i 4. stopnia (tabela 28 str. 66 oraz tabela 30, str. 68 AE wnioskodawcy), ważoną udziałem danego typu zdarzenia (AWA: Tabela 36 oraz Tabela 38).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Spadki użyteczności związane z SRE oraz zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia przyjęte w modelu

Parametr	Średni spadek użyteczności ważony częstością występowania poszczególnych zdarzeń			
	Ra-223	BSC	Kabazytaksel	Docetaksel
Zdarzenia kostne (SRE)				
AEs 3. i 4. stopnia				

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie dichloroku radu-223 w miejsce BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez RSS.

Zastosowanie dichloroku radu-223 w miejsce docetakselu i prednizonu jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez RSS.

Zastosowanie dichloroku radu-223 w miejsce kabazytakselu i prednizonu jest i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła natomiast w wariancie bez RSS.

Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich analizowanych porównań znajdują się progu opłacalności¹⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁷ 190 380 PLN/QALY

Tabela 42. Wyniki CUA z perspektywy NFZ

Parametr	Wyniki z RSS		Wyniki bez RSS	
Ra-223 vs BSC				
	Ra-223	BSC	Ra-223	BSC
Koszt całkowity [PLN]		39 262		39 262
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,955	0,675	0,955	0,675
Efekt inkrementalny [QALY]	0,280		0,280	
ICUR [PLN/QALY]				
Ra-223 vs DOC + prednizon				
	Ra-223	DOC + prednizon	Ra-223	DOC + prednizon
Koszt całkowity [PLN]		59 016		59 016
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,843	0,660	0,843	0,660
Efekt inkrementalny [QALY]	0,182		0,182	
ICUR [PLN/QALY]				
Ra-223 vs CAB + prednizon				
	Ra-223	CAB + prednizon	Ra-223	CAB + prednizon
Koszt całkowity [PLN]		63 509		63 509
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	0,766	0,566	0,766	0,566
Efekt inkrementalny [QALY]	0,200		0,200	
ICUR [PLN/QALY]				

Skróty: BSC – najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care); CAB – kabazytaksel; DOC – docetaksel; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono koszt dichloru radu-23 i komparatorów na cykl w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 43 Koszt subst. czynnej w przeliczeniu na jednego pacjenta (model AE wnioskodawcy)

Interwencja	Średni czas stosowania	Koszt na 1 cykl [PLN]	Średni koszt stosowania na 1 pacjenta [PLN]
Rad-223	5,1 iniekcji co 4 tyg.		
BSC*	-	0	0
DOC	9,5 cykli co 3 tyg.	132,97	1 263,21
CAB	6 cykli co 3 tyg.	2 558,47	15 350,82

* koszty po stronie BSC związane są z kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych

** średnia liczba iniekcji Xofigo równa 5,1 na podstawie badania ALSYMPCA. Średni czas stosowania chemioterapii wynosi: 9,5 cykli docetakselu i 6 cykli kabazytakselu.

BSC – najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care); CAB – kabazytaksel; DOC – docetaksel

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE Wnioskodawcy rozdz. 10.1.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] dla porównania Xofigo z BSC, [redacted] dla porównania Xofigo vs DOC oraz [redacted] dla porównania Xofigo vs CAB.

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (tj.: nad kabazytakselem i docetakselem) w subpopulacji pacjentów leczonych hormonoterapią z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej wskazanej przez wnioskodawcę o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Według oszacowań wnioskodawcy technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów były: docetaksel (populacja uprzednio nie leczona DOC) i kabazytaksel (populacja uprzednio leczona DOC).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości dla każdego z porównań (Xofigo vs BSC / DOC/ CAB), w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- model przeżycia całkowitego (OS) – modele log-logistyczne / modele Weibulla;
- model przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – modele log-logistyczne / modele Weibulla;
- hazard względny zgonu Ra-223 vs CTH – 0,73;
- definicja progresji biochemicznej – progresja ALP;
- średnia liczba podań Xofigo – 4 / 6;
- liczba dalszych linii aktywnego leczenia – maksymalnie 1;
- średni czas trwania CTH – -25% względem oszacowania podstawowego (7,1 cykli (DOC) i 4,5 cykli (CAB)) / +25% względem oszacowania podstawowego (11,9 cykli (DOC) i 7,5 cykli (CAB));
- alternatywne zestawy użyteczności z badań włączonych do przeglądu systematycznego na podstawie: Ghatnekar 2014 – PFS: 0,68, progresja: 0,603; Xu 2022 – PFS: 0,617, progresja: 0,37; Nilsson 2016 – Ra-223/CTH (PFS/progresja): 0,56, BSC (PFS/progresja): 0,50; Zeng 2022 – PFS: 0,617 (Ra-223/CTH), 0,554 (BSC), progresja: 0,511, utrata z powodu SRE: -0,04;
- użyteczności dla CTH – założono jak dla BSC z badania ALSYMPCA;
- stopa dyskontowa – 5% / 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów;
- horyzont analizy – 5 lat.

W wariacie analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS [redacted] względem analizy podstawowej nastąpiła:

[REDACTED]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, w każdym ze scenariuszy, Xofigo pozostaje technologią [REDACTED] i bardziej skuteczną w porównaniu do wszystkich obranych komparatorów.

Największy wpływ na wyniki analizy (niezależnie od uwzględnienia RSS) mają parametry zakładające:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 11. AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

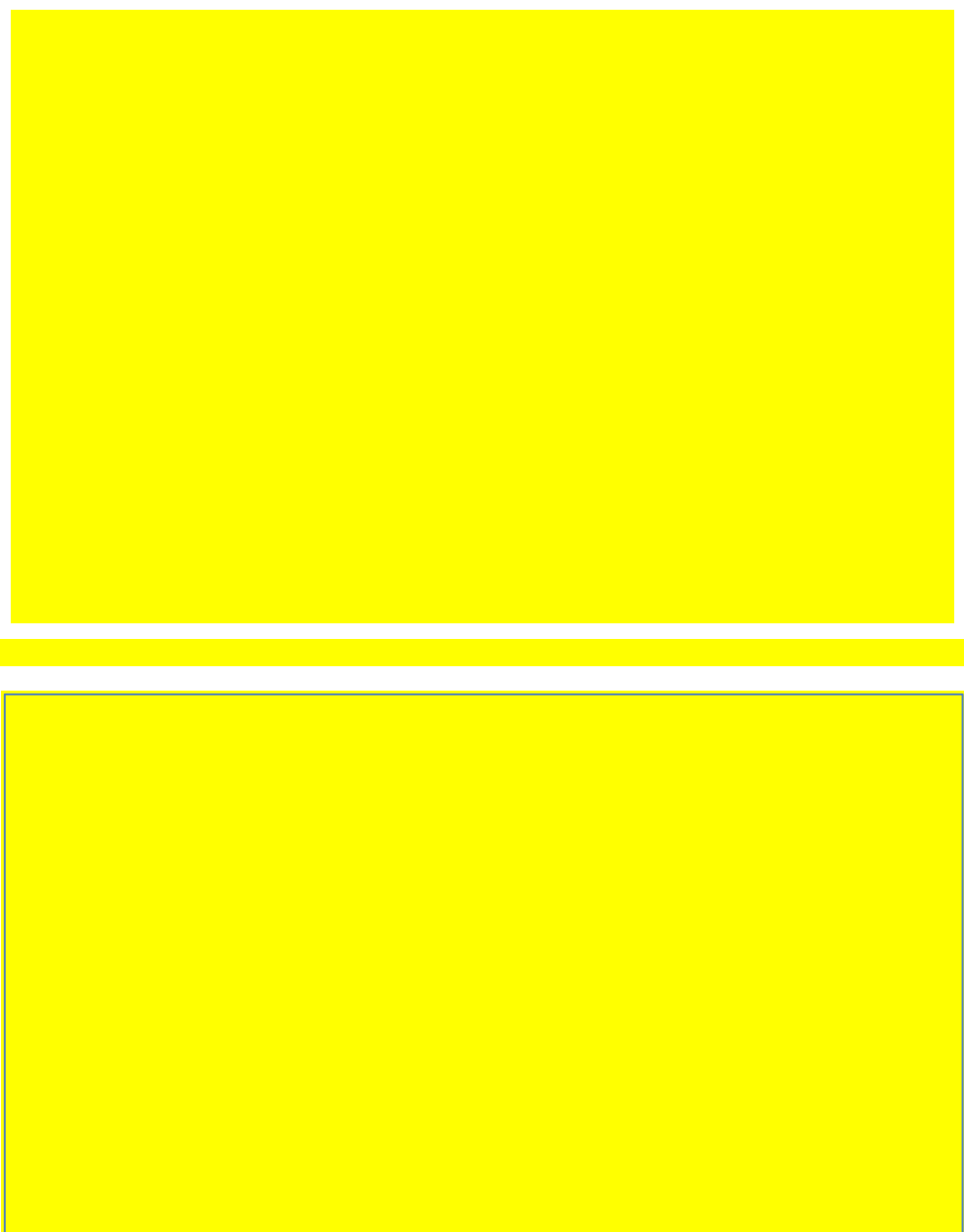
Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 500 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii w wariantcie z RSS wynosi [REDACTED]

Bez uwzględnienia RSS, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii wynosi [REDACTED] dla wszystkich porównań (Xofigo vs BSC / DOC / CAB).

Uzyskane wyniki dla wariantu z uwzględnieniem RSS przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 3. Krzywa akceptowalności dla porównania Ra-223 vs BSC, AE wnioskodawcy



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności dla porównania Ra-223 vs DOC, AE wnioskodawcy



Rysunek 7 Krzywa akceptowalności dla porównania Ra-223 vs CAB, AE wnioskodawcy



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego skojarzenia jest kabazytaksel (w podgrupie pacjentów, u których zastosowano wcześniej docetaksel na dowolnym etapie), docetaksel i najlepsze leczenie objawowe / najlepsza standardowa opieka (BSC) w podgrupie pacjentów po zastosowaniu chemioterapii, lub u których występują przeciwwskazania do jej zastosowania. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA). Należy zaznaczyć jednak, że w obliczeniach CCA nie uwzględniono braku różnic w skuteczności terapii
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią (DOC) czy z kabazytakselem (CAB) w AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego, którego wyniki są obarczone niepewnością. Szczegółowy komentarz zamieszczono w rozdz. 4.1.3.2 AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnym tj.: 10-letnim horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach AW testowano przyjęcie, krótszego tj. 5-letniego horyzontu czasowego analizy, co wpłynęło na [redacted] nie zmieniając jednak wnioskowania

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Dla porównania Xofigo vs DOC i vs CAB skrócenie horyzontu analizy wpłynęło na [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony jedynie w bazie informacji medycznej Medline (Pubmed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu dla ramienia interwencji oszacowano na podstawie wyników EQ-5D-5L z badania ALSYMPCA. Z uwagi na brak opublikowanych użyteczności specyficznych dla chemioterapii, użyteczności stanów zdrowia w ramionach DOC i CAB założono jak dla dichloru radu-223. Szczegóły omówiono w rozdz. 5.3.1.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 5 AE):

- *Krzywe przeżycia w ramionach wnioskowanej technologii (Xofigo) oraz najlepszego leczenia objawowego (BSC) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT (ALSYMPCA); kryteria włączenia do badania ALSYMPCA różniły się częściowo od wnioskowanych rozszerzonych kryteriów włączenia do programu lekowego. Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, leczenie dichlorkiem radu-223 będzie możliwe do wprowadzenia po uprzedniej NHA zastosowanej na dowolnym etapie choroby (mCRPC / nmCRPC / mHSPC) oraz – w przypadku przesłanek klinicznych – także przed zastosowaniem chemioterapii, podczas gdy do badania ALSYMPCA włączano pacjentów uprzednio przeleczonych docetakselem lub pacjentów nie leczonych CTH z następujących powodów: stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Ponadto, badanie prowadzono przed upowszechnieniem leków hormonalnych nowej generacji, których uprzednie zastosowanie (lub przeciwwskazania do zastosowania) jest jednym z kryterium kwalifikacji do leczenia dichlorkiem radu-223 w programie lekowym. Z tego względu, oszacowania wyników zdrowotnych w modelu są obciążone niepewnością. Zważywszy jednak na fakt, że wnioskowane rozszerzone kryteria umożliwiają wprowadzenie Xofigo przed CTH, tj. na wcześniejszym etapie choroby niż w badaniu ALSYMPCA, przyjęcie w modelu krzywych z badania RCT można uznać za podejście konserwatywne (tj. rzeczywisty czas przeżycia chorych leczonych w rozszerzonych wskazaniach może być dłuższy niż obserwowany w badaniu ALSYMPCA).*
- *Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z docetakselem i kabazytakselem, ocena ekonomiczna produktu Xofigo względem chemioterapii opiera się na wynikach badań nierandomizowanych oraz porównania pośredniego, charakteryzujących się większym stopniem niepewności niż dowody kliniczne z randomizowanych badań typu head-to-head. Populacje uwzględnionych badań jedynie częściowo pokrywały się z populacją docelową analizy.*

Komentarz analityków Agencji:

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z obranymi komparatorami (CAB / DOC) w subpopulacji z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) i kwalifikujących się do leczenia zgodnie z wnioskowanym PL po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC). Analiza ekonomiczna opiera się na modelowanych danych z badania ALSYMPCA dla populacji węższej niż wnioskowana.

- *Publikowane dane dotyczące użyteczności opornego na kastrację RGK były niskiej jakości; poza danymi EQ-5D z badania ALSYMPCA nie odnaleziono wiarygodnych oszacowań użyteczności w populacji zbliżonej do populacji docelowej analizy ekonomicznej (chorzy na mCRPC z przerzutami do kości i bez przerzutów do narządów trzewnych); należy jednak zaznaczyć, że we wskazaniach ocenianych w analizie, produkt Xofigo może być stosowany we wcześniejszych liniach leczenia mCRPC niż w badaniu ALSYMPCA, w związku z czym przyjęte użyteczności z badania RCT mogą zaniżać jakość życia pacjentów w modelu; zważywszy na dłuższy czas przeżycia w ramieniu wnioskowanej technologii, przyjęcie użyteczności z badania ALSYMPCA należy uznać za konserwatywne (prowadzące do niedoszacowania liczby zyskanych QALY w ramieniu Xofigo).*

Komentarz analityków Agencji:

Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia raka gruczołu krokowego dla populacji polskiej. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia są tożsame z danymi wykorzystanymi w AWA Xofigo 2015¹⁸ i pochodzą z danych nieopublikowanych. Standard opieki nad pacjentami onkologicznymi w okresie ostatnich 9 lat mógł ulec zmianie, o czym świadczy chociażby lista nowych dostępnych dla pacjentów terapii, stąd można przypuszczać, że wartości użyteczności dla pacjentów mogą się różnić od przyjętych w analizie.

- *Jakość danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego była niska – proporcja pacjentów z cenzorowaną obserwacją wynosiła 67% w ramieniu Ra-223 i 62% w grupie placebo, co znacząco zmniejszyło precyzję oszacowań TSRE. Wysoki odsetek obserwacji uciętych mógł wynikać z harmonogramu obserwacji w badaniu: ocena występowania zdarzeń kostnych była przeprowadzana co 2 miesiące w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 4 miesiące.*

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Wnioskodawca przeprowadził oszacowania ceny zbytu netto Xofigo wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji bez pominięcia różnic w skuteczności porównywalnych terapii. Ze względu na ograniczenia modelu analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń własnych w tym zakresie.
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi analityków Agencji

- Wykorzystane w modelu ekonomicznym dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały zaimplementowane na podstawie badania ALSYMPCA zgodnie z założeniami modelu globalnego. W ramach modelowania nie uwzględniono danych z najnowszych dostępnych źródeł, tj.: m.in. publikacji Parker 2018 dot. 3-letniej, długookresowej oceny bezpieczeństwa z badania ALSYMPCA. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wyjaśnił, iż „*Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w danym cyklu w modelu obliczono na podstawie liczby zdarzeń oraz osoboczasu obserwacji. W zaktualizowanych publikacjach, w szczególności w publikacji Parker 2018, dostępne były jedynie dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów z co najmniej jednym epizodem poszczególnych zdarzeń.*”
- Dane dot. częstości wizyt oraz częstości wykonywania procedur diagnostycznych na tydzień przyjęto na podstawie założeń modelu globalnego na podstawie opinii ekspertów. Nie przedstawiono jednak danych osobowych ekspertów, terminu uzyskania odpowiedzi ani treści opinii. Tym samym weryfikacja przyjętych danych nie jest możliwa.
- Odsetek pacjentów nieprzyjmujących gosereliny oraz dawkowanie składowych BSC (tj.: gosereliny, morfiny) oraz radioterapii przyjęto na podstawie założeń modelu globalnego. Nie przedstawiono pierwotnego źródła oraz uzasadnienia powyższych założeń.
- Tygodniowe prawdopodobieństwa występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Xofigo vs kabazytaksel; docetaksel) obliczono na podstawie ryzyka względnego wystąpienia AEs względem Ra-223 pochodzącego z metaanalizy sieciowej wykonanej przez autorów modelu globalnego oraz przy przyjęciu średniego czasu trwania leczenia (na podst. badań RCT: ALSYMPCA dla Ra-223, DOC na podstawie badania TAX327 (Tannock 2004), CABn a podstawie badania TROPIC (de Bono 2010). Metodologia przeprowadzenia oraz szczegółowe wyniki metaanalizy nie zostały opublikowane w domenie

¹⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3859-015-2015-zlc>

publicznej, nie zostały również opisane w analizie klinicznej czy ekonomicznej wnioskodawcy. Tym samym weryfikacja przyjętych założeń jest niemożliwa, a tym samym oszacowania przeprowadzone z ich wykorzystaniem obarczone są niepewnością.

- Brak jest danych polskich dotyczących spadków użyteczności spowodowanych występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące obniżek jakości życia zostały określone na podstawie badania Matza 2014 (badanie dot. pacjentów z przerzutami do kości z różnymi nowotworami z Wielkiej Brytanii i Kanady).
- Ilość podań Xofigo przyjęto na podstawie średniej liczby iniekcji dichlorku radu-223 z badania RCT ALSYMPCA oraz maksymalnej liczby podań Ra-223 w proponowanym programie lekowym (średnia liczba iniekcji równa 5,1). Przyjęcie maksymalnej liczby podań zgodnej z treścią programu lekowego (tj. 6 podań) testowano w ramach analizy wrażliwości

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca w celu oceny zgodności wyników modelowania z dowodami empirycznymi uzyskane w modelu ekonomicznym (dla populacji całkowitej) wyniki zestawiono z wynikami badania ALSYMPCA. Wnioskodawca wskazał, że porównanie median PFS oraz odsetków przeżyć ogólnych i wolnych od progresji wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu.

Szczegółowe porównanie projekcji modelu ekonomicznego (model log-normalny) z wynikami empirycznymi z badania ALSYMPCA znajduje się w AE wnioskodawcy, rozdz. 8.3.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w ocenianej populacji pacjentów. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 4 publikacje, spełniające kryteria włączenia do przeglądu: Peters 2018, Sæterdal 2016, Tirado Mercier 2018, Zeng 2022.

We wszystkich odnalezionych analizach jako technikę analityczną obrano technikę kosztów użyteczności, a analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (w analizach Peters 2018 i Sæterdal 2016 testowano 5-letni horyzont, natomiast w analizie Tirado Mercier 2018 10-letni horyzont czasowy, w analizie Zeng 2022 nie podano długości horyzontu). W każdej z analiz populację docelową stanowili pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W analizie Sæterdal 2016 przedstawiono wyniki w grupie chorych z mCRPC, którzy otrzymywali wcześniej leczenie docetakselem, natomiast w Tirado Mercier 2018 – pacjentów z mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. W analizie Peters 2018 dichlorek radu-223 porównano z octanem abirateronu (AA), kabazytakselem (CAB) i enzalutamidem (EN). W pozostałych analizach jako komparator obrano BSC.

W raporcie Sæterdal 2016 współczynnik ICUR wyniósł 993 004 NOK/QALY¹⁹ (370 489,79 PLN/QALY), natomiast w analizach Tirado Mercier 2018 i Zeng 2022 ICUR wyniósł odpowiednio 27 606 €/QALY²⁰ (118 418,69 PLN/QALY) i 85 647 \$/QALY (367 391,37 PLN/QALY). W analizie ekonomicznej Peters 2018 współczynnik ICUR określono jako dominujący dla porównania Ra-223 vs AA i Ra-223 vs CAB, dla porównania Ra-223 z EN wartość ICUR wyniosła 123 tys. € (540 489,6 PLN/QALY).

Szczegóły dot. wyników oraz metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w rozdz. 16.2.3 AE wnioskodawcy.

Ponadto w ramach wyszukiwania uzupełniającego wnioskodawca na stronach zagranicznych agencji HTA odnalazł 5 dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Xofigo w rozważanym wskazaniu: Haute Autorité de Santé (HAS 2014), National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2014), National Institute

¹⁹ 1 NOK = 0,3731 PLN na dzień 13.03.2024 r. <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

²⁰ 1 EUR = 4,2896 PLN na dzień 13.03.2024 r. <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

for Health and Care Excellence (NICE 2016), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2017) oraz Scottish Medicines Consortium (SMC 2015).

Szczegóły założeń oraz wyników zagranicznych ocen farmakoekonomicznych znajdują się w rozdz. 16.2.4 AE wnioskodawcy oraz w rozdz. 9 niniejszej AWA.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania ceny zbytu netto Xofigo wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zostały przeprowadzone przy wykorzystaniu danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce BSC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce docetakselu i prednizonu jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce kabazytakselu i prednizonu jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich analizowanych porównań znajdują się [redacted] progu opłacalności²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [redacted].

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi ([redacted]) [redacted] dla porównania Xofigo z BSC, [redacted] dla porównania Xofigo vs docetaksel oraz [redacted] dla porównania Xofigo vs kabazytaksel.

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (tj.: nad kabazytakselem i docetakselem) w subpopulacji pacjentów leczonych hormonoterapią z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z obranymi komparatorami (DOC i CAB) we wnioskowanej populacji. Analiza ekonomiczna opiera się na modelowanych danych z badania ALSYMPCA dla populacji węższej niż wnioskowana. Ograniczeniem analizy jest przyjęcie wartości użyteczności dla stanów zdrowia: przed progresją oraz po progresji na podstawie nieopublikowanych danych. Ponadto należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia raka gruczołu krokowego dla populacji polskiej. Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, iż wiele założeń modelu (m.in. dane dotyczące: częstości wizyt oraz częstości wykonywania procedur diagnostycznych, dawkowanie składowych BSC oraz radioterapii czy też tygodniowe prawdopodobieństwa występowania

²¹ 190 380 PLN/QALY

poszczególnych zdarzeń niepożądanych) zostało opartych na podstawie założeń modelu globalnego i danych niepublikowanych, nie przedstawiono pierwotnego źródła oraz uzasadnienia tych założeń.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2024 – czerwiec 2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Xofigo (od 1 listopada 2023 r.) nie podlega refundacji, a pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stosują chemioterapię (docetaksel, kabazytaksel) lub najlepsze leczenie objawowe (BSC).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Xofigo we wnioskowanym wskazaniu.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie leku Xofigo do grupy limitowej – „1170.0, Dichlorek radu Ra-223” istniejącej do października 2023 r.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC*), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. 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 NHA na etapie leczenia wcześniejszego stadium

raka gruczołu krokowego: raka opornego na kastrację, bez przerzutów odległych (nmCRPC) lub hormonowrażliwego raka z przerzutami (mHSPC).

Lek Xofigo podlegał refundacji w ramach programu lekowego B.56 do października 2023 r. w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

W ramach aktualnie toczącego się postępowania refundacyjnego wnioskowane jest rozszerzenie wskazania względem obowiązującego do 10.2023 r. o następujące populacje pacjentów:

- chorzy otrzymujący uprzednio nowoczesne leki hormonalne w stadium mHSPC (zgodnie z kryterium progresji po uprzednim zastosowaniu NHA z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego);
- chorzy otrzymujący uprzednio nowoczesne leki hormonalne w stadium nmCRPC (zgodnie z kryterium braku możliwości zastosowania NHA z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego – wcześniejsze zastosowanie NHA na etapie nmCRPC wyklucza jej zastosowanie w programie na późniejszym etapie choroby);
- w szczególnych przypadkach bez konieczności spełnienia wymogu progresji po chemioterapii (na mocy kryterium braku medycznego uzasadnienia do zastosowania CTH, jeżeli lekarz prowadzący uzna to za wskazane, będzie mógł zastosować Ra-223 przed wprowadzeniem chemioterapii).

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane NFZ i dane literaturowe. Oszacowania wnioskodawcy zostały następnie poddane walidacji w ramach badania ankietowego polskich ekspertów klinicznych.

Wnioskodawca w pierwszym kroku oszacował liczbę pacjentów z rakiem prostaty w stadium mCRPC otrzymujących leczenie hormonoterapią nowej generacji w ramach programu lekowego B.56 na podstawie danych NFZ (liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu raka prostaty, dane dot. substancji czynnych refundowanych w okresie od 2017 roku do 2022 roku). Dane dla poszczególnych substancji czynnych zsumowano, po czym do uzyskanej liczby pacjentów dopasowano trend liniowy (ekstrapolacja danych na lata 2023-2026). Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy oszacowano, iż w latach 2024-2025 liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mCRPC, nmCRPC lub mHSPC będzie wynosiła kolejno 6 236 i 6 933 pacjentów.

Odsetek pacjentów bez przerzutów trzewnych oszacowano na podstawie opinii ekspertów oraz przeglądu systematycznego badań w populacji przerzutowego raka gruczołu krokowego Yekeduz 2023²², w którym analizowano wpływ nowoczesnej hormonoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z mCRPC z przerzutami trzewnymi (leczonych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem oraz niesteroidowymi lekami antyandrogenowymi drugiej generacji (82,8%).

Na podstawie danych literaturowych (de Bono 2019²³, Abida 2017²⁴, Shore²⁵) przyjęto, że u 94,9% pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie diagnozuje się mutacji w genie BRCA1/2. Badania dotyczyły analizy częstości i rodzajów badań genetycznych wykonywanych u pacjentów w przerzutowym raku gruczołu krokowego opornym na kastrację.

Odsetek pacjentów z objawowymi przerzutami do kości określono na podstawie opinii polskich ekspertów oraz publikacji Kuppen 2022²⁶ (41,0%). Badanie Kuppen 2022 dotyczyło oceny korelacji między lekami poprawiającymi zdrowie kości a symptomatycznymi zdarzeniami kostnymi w trakcie leczenia holenderskich pacjentów z mCRPC.

Na podstawie opinii polskich ekspertów oraz badania rejestracyjnego ALSYMPCA (publikacja Parker 2013²⁷) dla leku Xofigo przyjęto odsetek pacjentów z co najmniej 6 przerzutami do kości. W badaniu ALSYMPCA obecność ≥ 6 przerzutów kostnych stwierdzono u 85% pacjentów, eksperci stwierdzili, że odsetek wyniesie 78,3%.

Oszacowano na podstawie powyższych założeń, że populacja docelowa wyniesie 1 592 pacjentów w I. roku, 1 770 w II. roku.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Etapy oszacowania wnioskodawcy analiza podstawowa – prognozowana liczebność populacji docelowej

Parametr	Przyjęty odsetek	Źródło założenia	2024	2025
Pacjenci z mCRPC po leczeniu NHA (enzalutamid, apalutamid, darolutamid, octan abirateronu)		statystyki.nfz.gov.pl, dane ekstrapolowane, trend liniowy	6 236	6 933

Parametr	Przyjęty odsetek	Źródło założenia	2024	2025
Liczba pacjentów z brakiem przerzutów trzewnych	82,8%	Yekeduz 2023 ²² , opinie ekspertów	5 163	5 740
Liczba pacjentów bez potwierdzonej mutacji BRCA1/2	94,9%	de Bono 2019 ²³ Abida 2017 ²⁴ Shore 2021 ²⁵ opinie ekspertów	4 902	5 451
Liczba pacjentów z objawowymi przerzutami do kości	41,0%	Kuppen 2022 ²⁶ opinie ekspertów	2 010	2 235
Liczba pacjentów z co najmniej 6. przerzutami do kości	78,3%	ALSYMPCA (Parker 2013 ²⁷) opinie ekspertów	1 592	1 770

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył [REDAKTOWANE].

Populacja docelowa w analizie została podzielona na podgrupy:

- 1) chorzy otrzymujący Xofigo zgodnie z dotychczasowym (obowiązującym do 10.2023 r.) zakresem wskazań refundacyjnych (po NHA na etapie mCRPC i CTH),
- 2) chorzy otrzymujący Xofigo zgodnie z nowymi (dodatkowymi względem dotychczasowego) wskazaniami: po NHA na etapie mCRPC, ale przed chemioterapią,
- 3) chorzy otrzymujący Xofigo zgodnie z nowymi (dodatkowymi względem dotychczasowego) wskazaniami: po NHA na etapie nmCRPC lub mHSPC, przed chemioterapią,

W następnym kroku oszacowano udziały schematów w scenariuszu istniejącym zastępowanych przez Xofigo:

- 4) chorzy leczeni docetakselem w scenariuszu istniejącym,
- 5) chorzy leczeni kabazytakselem w scenariuszu istniejącym,
- 6) chorzy otrzymujący BSC w scenariuszu istniejącym.

Udziały schematów zastępowanych przez Xofigo w scenariuszu nowym zostały oparte o predykcje polskich ekspertów, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46 Udziały schematów zastępowanych przez Xofigo

Zastępowane leczenie	Scenariusz istniejący	
	Wcześniejsze zastosowanie NHA (bez chemioterapii) (78%)	Wcześniejsze zastosowanie NHA i docetakselu (22%)
Docetaksel	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kabazytaksel	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
BSC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

²² Yekedüz E, McKay RR, Gillissen 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.

²³ De Bono, J. S., et. al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Annals of Oncology*, 30(Supplement_5). doi:10.1093/annonc/mdz248.004

²⁴ Abida W, et. al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol*. 2017 Jul;2017:PO.17.00029. doi: 10.1200/PO.17.00029. Epub 2017 May 31.

²⁵ Shore N, et. al. Real-world genetic testing patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2021 Aug;17(22):2907-2921. doi: 10.2217/fo-2021-0153. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33906368.

²⁶ Kuppen MCP, et. al. 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. doi: 10.1016/j.clgc.2021.10.008. Epub 2021 Nov 2.

²⁷ Parker C, et. al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 2013; 369(3):213-223.

Zastępowane leczenie	Scenariusz istniejący	
	Wcześniejsze zastosowanie NHA (bez chemioterapii) (78%)	Wcześniejsze zastosowanie NHA i docetakselu (22%)
Suma		

BSC – najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care); NHA – nowoczesna terapia hormonalna (ang. novel hormonal agent)

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków i koszty monitorowania przed i po progresji,
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty jednej dalszej linii aktywnego leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego oszacowań populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów.

Inne założenia

Dawkowanie leku Xofigo założono zgodnie z projektem programu lekowego oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Xofigo). Intensywność dawki przyjęto na poziomie 100%.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 oceny analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Xofigo (dichlorek radu-223) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 615	1 796
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* od 1 listopada 2023 r. lek Xofigo nie znajduje się na obwieszczeniu MZ. Od 1 listopada 2023 r. lek Xofigo, na podstawie art. 37b ust. 1 ustawy o refundacji jest finansowany w celu kontynuacji leczenia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego do dnia 31 października 2023 r. Zgodnie z BIA wnioskodawcy: „(...) Zgodnie z informacją uzyskaną od Wnioskodawcy, aktualnie (stan na luty 2024 r.) terapię Ra-223 kontynuuje [redacted] pacjentów. Biorąc pod uwagę, że maksymalny czas leczenia Ra-223 wynosi 6 miesięcy, a nowych pacjentów włączano najpóźniej do końca października 2023 r., liczba pacjentów leczonych Xofigo wyniesie 0 od kwietnia 2024 r.”

Wnioskodawca przedstawił wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym. Jednakże należy zauważyć, że przyjęty horyzont obejmuje okres od lipca 2024 do czerwca 2025 z tego względu zdecydowano o przedstawieniu również wyników [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I. roku refundacji, ok. [redacted] w II. roku oraz [redacted] w III. roku w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku oraz [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów*	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	III rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	III rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący						
Koszt Xofigo	■	■	■	■	■	■
Koszt docetaksel	2,50	2,73	3,01	2,50	2,73	3,01
Koszt kabazytaksel	4,12	4,12	4,29	4,12	4,12	4,29
Koszt BSC**	0	0	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszt Xofigo	■	■	■	■	■	■
Koszt docetaksel	0	0	0	0	0	0
Koszt kabazytaksel	0	0	0	0	0	0
Koszt BSC**	0	0	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszt Xofigo	■	■	■	■	■	■
Koszt docetaksel	-2,50	-2,73	-3,01	-2,50	-2,73	-3,01
Koszt kabazytaksel	-4,12	-4,12	-4,29	-4,12	-4,12	-4,29
Koszt BSC**	0	0	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

* w koszty sumaryczne Xofigo oraz komparatorów wchodzi również koszty: podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz zdarzeń niepożądanych

** zgodnie z analizą BIA wnioskodawcy: „koszt 0 zł w tej kategorii wynika z faktu, iż w scenariuszu istniejącym nie uwzględniono kosztu BSC, a w scenariuszu nowym wszyscy ci chorzy otrzymują Xofigo zamiast BSC”

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych sprzedażowych NFZ, danych literaturowych i opinii eksperckich. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Jednakże należy zauważyć, że przyjęty horyzont obejmuje okres od lipca 2024 do czerwca 2025 z tego względu zdecydowano o przedstawieniu wyników [redacted]
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego skojarzenia jest kabazytaksel (w podgrupie pacjentów, u których zastosowano wcześniej docetaksel na dowolnym etapie), docetaksel i najlepsze leczenie objawowe / najlepsza standardowa opieka (BSC) w podgrupie pacjentów po zastosowaniu chemioterapii lub u których występują przeciwwskazania do jej zastosowania. Wnioskodawca zakłada [] przejęcie rynku od obranych komparatorów, we wszystkich podgrupach pacjentów. Zgodnie z opinią eksperta dr. hab. n. med. Pawła Wiechno, ankietowanego na potrzeby niniejszej AWA, aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w analizowanym wskazaniu są BSC, które aktualnie stosuje 65% chorych, kabazytaksel, którym jest leczone 30% chorych oraz olaparyb – 5% pacjentów. Zgodnie z opinią eksperta po wprowadzeniu dichloru radu-223 do refundacji, 30% pacjentów stosujących aktualnie BSC przejdzie na leczenie Xofigo. Odsetek pacjentów stosujących pozostałe opcje terapeutyczne nie zmieni się.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Produkt leczniczy Xofigo podlegał refundacji w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” do października 2023 r. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku ([]) jest [] na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania we wszystkich wariantach analizy. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań leku Xofigo w scenariuszu nowym wyniesie [] opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach grupy limitowej „1170.0, Dichlorek radu Ra-223” istniejącej do października 2023 r.) dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Aktualnie w ramach programu lekowego B.56. u pacjentów z rakiem prostaty w stadium mCRPC możliwe jest zastosowanie terapii enzalutamidem. Ponadto 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 marca 2023 r. przez co na dzień tworzenia analizy nie są dostępne rzetelne dane uwzględniające zmiany w populacji pacjentów leczonych NHA, jednakże konserwatywnie założono, że ogólny trend zmiany liczebności pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji nie ulegnie zmianie. Do oszacowania liczby pacjentów leczonych NHA 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.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych sprzedażowych NFZ, danych literaturowych i opinii eksperckich.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że: „W związku z tym, że dane epidemiologiczne nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie rzeczywistego zapotrzebowania na Xofigo (co potwierdza znacząca rozbieżność między oszacowaniem epidemiologicznym a danymi NFZ dotyczącymi stosowania Ra-223 w programie B.56 w latach 2018- 2023), ostateczne oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych refundacyjnych i prognozach ekspertów, odstępując od wykorzystania prognozy potencjału rynkowego wynikającego z epidemiologii.”

Wobec braku szczegółowych danych epidemiologicznych na temat przerzutowego raka gruczołu krokowego w Polsce wnioskodawca dokonał ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu raka prostaty w ramach programu lekowego B.56 w latach 2017-2022, co może wiązać się z niepewnością. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniesie 1 615 pacjentów w I. roku oraz 1 796 w II. roku refundacji.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ w ramach programu lekowego B.56 w 2022 r. leczonych było ogółem 5 055 pacjentów, a liczba pacjentów stosujących Ra-223 w 2022 r. wyniosła 237 osób, a I. połowie 2023 r. 133 osoby.

Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Pawła Wiechno wynosi 240²⁸ pacjentów. Jednocześnie w treści opinii ekspert zaznaczył, że należy się liczyć z przyrostem z 200 pacjentów wg dotychczasowych kryteriów do około 300, może nieco mniej. Prof. Wiechno wskazał też, że liczba pacjentów, którzy zakwalifikują się dodatkowo do leczenia lekiem Xofigo po rozszerzeniu dotychczasowego wskazania refundacyjnego wyniesie 50 osób. Ponadto podkreślił, że liczebności populacji wobec braku adekwatnych rejestrów są mało precyzyjne.

Oszacowania na podstawie opinii ekspertów mogą wiązać się z niepewnością, niemniej dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane analizowane przez Agencję i przedstawione przez prof. Pawła Wiechno są [REDAKOWANE].

- Według prognoz ekspertów można jednak oczekiwać utrzymania się liczby leczonych dichlorkiem radu-223 w scenariuszu istniejącym (tj. w przypadku refundacji w dotychczasowym zakresie wskazań refundacyjnych Ra-223 obowiązującym do 10.2023), co można tłumaczyć prawdopodobnie spodziewanym ciągłym przyrostem rozpoznań raka gruczołu krokowego w Polsce, który może w niewielkim stopniu równoważyć utratę pacjentów włączanych na NHA przed stadium mCRPC. Natomiast w scenariuszu nowym, zakładając ponowne objęcie refundacją przy jednoczesnym złagodzeniu wcześniejszych kryteriów włączenia dla leku Xofigo w programie B.56. prognozowany jest wzrost liczby leczonych do [REDAKOWANE] w pierwszym oraz do [REDAKOWANE] w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie przedstawione ekspertom w ankiecie (progresja po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem lub octanem abirateronu - lekarz może podjąć decyzję o włączeniu terapii dichlorkiem Ra-223 przed chemioterapią) może być rozumiane jako szersze od wskazania zgodnego z zaakceptowanym projektem programu lekowego (progresja 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), gdyż możliwość zastosowania Xofigo po NHA na etapie nmCRPC lub przed chemioterapią nie jest wskazana bezpośrednio w kryteriach zaakceptowanego programu, lecz wynika z odpowiedniej interpretacji zapisów dotyczących braku możliwości (w przypadku NHA) lub medycznego uzasadnienia (w przypadku CTH) do ich zastosowania. W związku z powyższym, oszacowania ekspertów dotyczące liczby leczonych Xofigo w scenariuszu nowym należy uznać za skrajnie konserwatywne (możliwie zawyżone). Brak dostępnych danych NFZ dotyczących stosowania NHA nowej generacji w podziale na wskazania (mHSPC i nmCRPC) uniemożliwia jednak bardziej realistyczne prognozy w tym zakresie.

Komentarz analityków Agencji:

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Xofigo obejmuje stosowanie leku w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-

²⁸ Obliczono na podstawie danych przedstawionych w opinii eksperckiej

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. Produkt leczniczy Xofigo podlegał refundacji w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” do października 2023 r.

Aktualnie wnioskowane wskazanie obejmuje rozszerzenie wskazań o zastosowanie Xofigo w populacji pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię i nowoczesną hormonoterapię (NHA) na etapie choroby przerzutowej wrażliwej na kastrację. Łączy się to z przesunięciem radu-223 na wcześniejszą linię leczenia.

Powyższe potwierdza także korespondencja MZ z [REDAKTOWANE], według którego:

Taka formuła stwarza szerokie możliwości i w oczywisty sposób obejmuje sytuację braku refundacji nowoczesnej hormonoterapii (jeśli była stosowana na wcześniejszym etapie choroby), przeciwwskazania do chemioterapii, brak medycznych wskazań do ponownego stosowania chemioterapii (jeśli była stosowana wcześniej), a nawet brak zgody pacjenta na chemioterapię. Jednocześnie miękko sugeruje, że Ra 223 powinien być stosowany na późniejszym etapie leczenia niż np. kabazytaksel – uważam, że to bardzo ważne. Oczywiście wykracza też poza wskazania rejestracyjne EMA.

Analizowane rozszerzenie wskazania zostało uznane za off-label również przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Pawła Wiechno.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia danych wejściowych analizy wrażliwości (AW) oraz brak możliwości modyfikacji parametrów AW.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, uwzględniającą wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji analizy podstawowej oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą 15 parametrów:

- cena Xofigo -5% / +5%;
- minimalny / maksymalny koszt jednostkowy leków refundowanych;
- uwzględnienie RDI dla docetakselu i kabazytakselu;
- średnia BSA chorych -10% / +10%;
- wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń szpitalnych +10%;
- czas trwania kolejnej linii leczenia -20% / +20%;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych -20% / +20%;
- liczba cykli Xofigo we wszystkich populacjach: 4 / 6;
- odsetek pacjentów po CTH spośród leczonych NHA pre-mCRPC: 50%.

Największy wpływ na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie maksymalnego wariantu oszacowań populacji, który wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 16% w I. roku i 17% w II. roku refundacji przy przyjęciu RSS oraz o ok. 15% I. roku i o ok. 16% w II. roku refundacji bez uwzględnienia RSS (wydatki inkrementalne z RSS: [REDAKTOWANE])

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie wariantu minimalnego oszacowań populacji docelowej, wówczas wydatki płatnika publicznego zmniejszą się o ok. 16% w I. roku i 17% w II. roku refundacji przy przyjęciu RSS oraz o ok. 14% w I. roku oraz 16% w II. roku refundacji [REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdz. 7.5.2 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

Biorąc pod uwagę brak precyzyjnych danych epidemiologicznych oraz fakt, iż zakres wartości podanych przez eksperta ankietowanego przez Agencję mieści się w przedziale wartości przyjętych w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości wnioskodawcy, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Xofigo (dichlorek radu-223) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I. roku refundacji, ok. [redacted] w II. roku oraz [redacted] w III. roku w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku oraz [redacted] w III. roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać oparcie oszacowań populacji (pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym) na podstawie opinii ekspertów, niemniej dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane analizowane przez Agencję i przedstawione przez prof. Pawła Wiechno są [redacted].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr hab. n. med. Pawła Wiechno lek Xofigo po objęciu go refundacją będzie stosować ok. 240 pacjentów, z czego około 50 pacjentów rocznie zakwalifikuje się dodatkowo do leczenia Xofigo w ramach rozszerzenia dotychczasowego wskazania refundacyjnego. Ekspert podkreślił również trudność z precyzyjnym oszacowaniem populacji: *„Liczebność populacji, wobec braku adekwatnych rejestrów jest mało precyzyjna”*.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.

Zgodnie z wynikami AR, szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie ok. [REDACTED]. Kwota ta pozwoli na uwolnienie środków co najmniej równoważących [REDACTED] wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Xofigo.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowany ekspert, prof. Paweł Wiechno zgłosił uwagi do zapisów programu lekowego, w części dotyczącej:

- badania przy kwalifikacji: *wszyscy pacjenci w programie lekowym powinni mieć wykonywane badanie CT kl.p + j. brzusznej i miednicy. Nie widzę zasadności wykonywania RTG klatki piersiowej. Jak mam adekwatnie rozpoznać chorobę mięszszową w obrębie klatki piersiowej bez adekwatnego badania, którym nie jest RTG kl.p;*
- monitorowanie skuteczności leczenia: *w przypadku leczenia cytotoksycznego (chemioterapia i radioizotopy) może pierwotnie wystąpić wzrost PSA. Nie widzę zasadności wymuszania oznaczania co miesiąc, jeśli widzimy wzrost w miesiącu 3. Nie widzę uzasadnienia dla oceny skuteczności leczenia oznaczeniami PSA (w badaniach klinicznych nie było to kryterium zakończenia), a może być bardzo mylące.*

W przypadku monitorowania badaniami obrazowymi Ra-223 możemy zobaczyć stabilizację lub progresję zgodnie z kryteriami PCWG3 a nie inne odpowiedzi. Przy pierwszej ocenie po 3 podaniach i kolejnej po 6 podaniach mamy możliwość ew. rozpoznania progresji dopiero na zakończenie leczenia. Także w tym wypadku może nastąpić po 3 miesiącach flare, który przejawia się nawet pojawieniem się nowych ognisk – zatem – o ile nie nastąpi pogorszenia stanu ogólnego – zgodnie z zasadami leczenie będziemy kontynuować do 6 cykli. Zatem zapisy odnośnie oceny PSA są nieadekwatne, zaś progresja w scyntygrafii może być rozpoznana jedynie po zakończeniu leczenia i nie będzie wpływać na czas terapii przy prawidłowej interpretacji odpowiedzi w scyntygrafii.

Uwagi analityków Agencji:

Wskazanie wnioskowane dla leku Xofigo, określone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, zawiera proponowany zapis w kryteriach kwalifikacji do programu:

- *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,*

który nie jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym z uwagi na możliwość zastosowania hormonoterapii i chemioterapii przy przerzutowym raku gruczołu krokowego. W ChPL Xofigo występuje dodatkowo warunek oporności na kastrację. Z uwagi na powyższe populacja chorych kwalifikujących się do leczenia Ra-223 obejmuje 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. Powyższe potwierdza także korespondencja MZ z [REDAKTOWANE] według którego:

Taka formuła stwarza szerokie możliwości i w oczywisty sposób obejmuje sytuację braku refundacji nowoczesnej hormonoterapii (jeśli była stosowana na wcześniejszym etapie choroby), przeciwwskazania do chemioterapii, brak medycznych wskazań do ponownego stosowania chemioterapii (jeśli była stosowana wcześniej), a nawet brak zgody pacjenta na chemioterapię. Jednocześnie miękko sugeruje, że Ra 223 powinien być stosowany na późniejszym etapie leczenia niż np. kabazytaksel – uważam, że to bardzo ważne. Oczywiście wykracza też poza wskazania rejestracyjne EMA.

Również w opinii eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Pawła Wiechno proponowany zapis stanowi o rozszerzeniu wskazania *off-label*.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.02.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Xofigo, radium-223 dichloride.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje poniższych organizacji: G-BA / IQWiG (wraz z aktualizacjami), HAS (wraz z aktualizacjami), PBAC, SMC, NICE oraz NCPE.

Lek Xofigo był przedmiotem oceny niemieckich organizacji G-BA i IQWiG dwukrotnie: w 2014 r. oraz w 2019 r. Ocena w 2014 r. dotyczyła wskazania rejestracyjnego aktualnego na dzień złożenia wniosku, tj.: leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów: pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było wydłużenie przeżycia oraz pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było uzyskanie kontroli objawów i zapobiegnięcie późniejszym komplikacjom, u których nie było możliwości zastosowania docetakselu. Na podstawie wyników badania ALSYMPCA wydano opinię o istnieniu poważnej dodatkowej korzyści Xofigo vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat leczonych bisfosfianami i umiarkowanej dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat nieleczonych bisfosfianami. Lek Xofigo otrzymał rekomendację pozytywną. Ocena w 2019 r. dotyczyła zmiany wskazania rejestracyjnego na: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów: pacjenci, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia systemowego oraz pacjenci niekwalifikujący się do leczenia systemowego mCRPC. W opinii ekspertów IQWiG, przedstawione dowody naukowe nie odpowiadały zdefiniowanym populacjom chorych. Pomimo negatywnej rekomendacji lek Xofigo jest obecnie refundowany na terenie Niemiec.

Francuska komisja HAS oceniała lek Xofigo trzykrotnie: w 2014 r. 2016 oraz 2019 r. rekomendując lek Xofigo pozytywnie. W 2014 r. HAS zarekomendował lek Xofigo w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Komisja podkreśliła znaczące korzyści ze stosowania Xofigo w porównaniu z aktualną praktyką. Zaznaczono jednak, że rola Xofigo w sekwencji leczenia w porównaniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem u pacjentów jedynie z przerzutami do kości jest niejasna. W 2016 r. ocena prowadzona była w oparciu o dane z 3-letniego okresu obserwacji badania ALSYMPCA dla populacji ogólnej i dane z analizy post-hoc dla podgrup pacjentów. Komitet HAS stwierdził, że powyższe dane nie wpływają na wcześniejszą ocenę Komitetu z 2014 r. i podtrzymał rekomendację pozytywną. Ocena w 2019 r. dotyczyła zmiany wskazania rejestracyjnego. Komisja HAS biorąc pod uwagę dane kliniczne oraz niezaspokojoną potrzebę pacjentów rekomendowała lek Xofigo w ocenianym wskazaniu.

PBAC w 2017 r. zarekomendował pozytywnie lek Xofigo podkreślając przewagę Ra-223 względem kabazytakselu w zakresie oceny bezpieczeństwa oraz zbliżony profil bezpieczeństwa dichlorku radu i octanu abirateronu.

W pozytywnej rekomendacji SMC z 2015 r. lek Xofigo został uznany za efektywny klinicznie i efektywny kosztowo. We wrześniu 2018 r. w związku ze zmianą zakresu wskazania rejestracyjnego na: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC, SMC uznała, że lek należy stosować zgodnie z zakresem jego dopuszczenia do obrotu.

NICE w roku 2016 zarekomendowała lek Xofigo pozytywnie pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach *patient access scheme*. W rekomendacji NICE lek Xofigo został uznany za technologię wydłużającą przeżycie na końcowym etapie choroby (ang. *life-extending end-of-life*) u osób, które nie przyjmowały docetakselu i u których docetaxel jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni.

W negatywnej rekomendacji NCPE 2014 podkreślono brak efektywności kosztowej dla porównania dichlorku radu-223 z BSC. W grudniu 2015 r. lek Xofigo został zaaprobowany do refundacji na mocy niejawnych negocjacji cenowych pomiędzy HSE a wnioskodawcą.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leku Xofigo (dichlorek radu 223)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA / IQWiG 2019 (Niemcy)	Xofigo w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC	<p>Rekomendacja negatywna – ocena dotycząca zmiany wskazania rejestracyjnego</p> <p>W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów, dla których przyjęto odmienne komparatory:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia systemowego – przyjęte komparatory: octan abirateronu, kabazytaksel, docetaxel, enzalutamid; pacjenci niekwalifikujący się do leczenia systemowego mCRPC – przyjęty komparator: BSC. <p>Jako dane kliniczne obrano: badanie ALSYMPCA (Xofigo vs BSC), dane z bazy Flatiron Health (Xofigo vs leczenie systemowe) oraz badania jednoramienne.</p> <p>W opinii ekspertów IQWiG przedstawione dowody naukowe nie odpowiadały zdefiniowanym populacjom chorych, co spowodowało wydanie opinii o braku dodatkowych korzyści we wnioskowanej populacji.</p> <p>Pomimo wątpliwości, które opisano powyżej, lek Xofigo jest refundowany na terenie Niemiec.</p>
G-BA / IQWiG 2014 (Niemcy)	Leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów, dla których przyjęto odmienne komparatory:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było wydłużenie przeżycia – za komparator wybrano docetaxel w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem – w opinii IQWiG nie przedstawiono dowodów naukowych umożliwiających porównanie dichlorku radu-223 vs docetaxel. W związku z powyższym wydano opinię o braku dodatkowych korzyści; pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było uzyskanie kontroli objawów i zapobiegnięcie późniejszym komplikacjom, u których brak możliwości zastosowania docetakselu – jako komparator wskazano BSC – ocenę prowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego ALSYMPCA. <p>Na podstawie wyników badania ALSYMPCA wydano opinię o istnieniu poważnej dodatkowej korzyści Xofigo vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat leczonych bisfosfanianami i umiarkowanej dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat nieleczonych bisfosfanianami.</p>
HAS 2019 (Francja)	W monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do	<p>Rekomendacja pozytywna – ocena dotycząca zmiany wskazania rejestracyjnego</p> <p><u>Biorąc pod uwagę:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ponownie wyniki badania ALSYMPCA; ocenę profilu bezpieczeństwa leku Xofigo oraz nowo zdiagnozowane ryzyko złamań i zwiększonego powstawania przerzutów do narządów trzewnych i węzłów chłonnych;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	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.	<ul style="list-style-type: none"> • brak alternatywnego postępowania w ocenianej populacji chorych oraz znaczącą potrzebę medyczną; Komitet HAS rekomenduje lek Xofigo w ocenianym wskazaniu.
HAS 2016 (Francja)	Leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych.	Rekomendacja pozytywna Ocena w oparciu o dane z 3-letniego okresu obserwacji dla populacji ogólnej i dane z analizy post-hoc dla podgrup pacjentów leczonych lub nieleczonych docetakselem w badaniu ALSYMPCA oraz dane z dwóch programów wczesnego dostępu do leczenia. Ponownie stwierdzono niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z placebo w leczeniu opornego na kastrację raka prostaty z objawowymi przerzutami do kości. Wobec braku danych rola Xofigo w sekwencji leczenia w porównaniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem u pacjentów jedynie z przerzutami do kości wciąż jest niejasna. Komitet HAS stwierdził, że powyższe dane nie wpływają na wcześniejszą ocenę Komitetu z 2014 r.
HAS 2014 (Francja)		Rekomendacja pozytywna 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 i pozwala na uzyskanie niewielkich rzeczywistych dodatkowych korzyści terapeutycznych w ocenianej populacji względem placebo/ BSC. Wobec braku danych rola Xofigo w sekwencji leczenia w porównaniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem u pacjentów jedynie z przerzutami do kości jest niejasna. Dodatkowo wskazano, że populacja pacjentów, która będzie korzystać z leku Xofigo wynieść może ok. 3 700 pacjentów.
PBAC 2017 (Australia)	Leczenie 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.	Rekomendacja pozytywna Jako komparatory obrano: 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). Jako technikę analityczną zastosowano analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów-efektywności. 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. Obowiązują specjalne ustalenia cenowe (ang. Special Pricing Arrangements).
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Leczenie 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	Rekomendacja pozytywna warunkowa pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach <i>patient access scheme</i> . Biorąc pod uwagę, że firma nie przedstawiła dowodów porównujących Ra-223 z docetakselem, komisja mogła jedynie rozważyć opłacalność radu-223 w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą dla osób, u których docetaksel jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni oraz dla porównania z abirateronem u osób, które wcześniej przyjmowały docetaksel. Ocenę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego ALSYMPCA. Jako komparatory początkowo obrano octan abirateronu i najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – w populacji pacjentów leczonych docetakselem i nieleczonych docetakselem oraz docetaksel – dla pacjentów nieleczonych docetakselem. Po konsultacji z ekspertami klinicznymi odstąpiono od porównania z

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>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. Uznano, że octan abirateronu stanowi właściwy komparator dla Ra-223 w przypadku pacjentów z progresją po leczeniu docetakselem.</p> <p>Komisja stwierdziła, że 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 QALY²⁹ (250 855 PLN/QALY). Ra-223 został uznany za lek wydłużający przeżycie na końcowym etapie choroby (life-extending end-of-life) osób, które nie przyjmowały docetakselu i u których docetaksel jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni.</p> <p>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.</p>
<p>SMC 2015 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ocena prowadzona w ramach kryteriów oceny dla leków sierocych/chorób rzadkich (ang. orphan process) i terapii stosowanych u schyłku życia (ang. end of life).</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badania ALSYMPCA, w którym wykazano efektywność kliniczną dichloru radu-223 stosowanego w połączeniu z BSC w porównaniu do stosowania samego BSC uznano dichlorek radu-223 za efektywny kosztowo. Wartość ICER wyniosła 20 583 £/QALY (103 266,96 PLN/QALY) dla populacji ogólnej oraz 23 168 £/QALY (116 236,17 PLN/QALY) w subpopulacji pacjentów, u których niemożliwe było zastosowanie docetakselu</p> <p>Na portalu SMC zamieszczono również adnotację, że w związku ze zmianą zakresu wskazania rejestracyjnego (wrzesień 2018 r.³⁰) na: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 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.</p>
<p>NCPE 2014 (Irlandia)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Rekomendacja negatywna z uwagi na brak efektywności kosztowej.</p> <p>W analizach nie wykazano efektywności kosztowej dla porównania dichloru radu-223 z BSC przeprowadzonego w oparciu o dane dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu ALSYMPCA.</p> <p>Przy założeniu liczby iniekcji równej 5,1 (zgodnie z badaniem ALSYMPCA) ICER wyniósł 79 948 €/QALY³¹ (342 944,94 PLN/QALY) i znajdował się powyżej progu 45 000 € za QALY (193 032 PLN/QALY).</p> <p>Przy założeniu liczby iniekcji zgodnej z ChPL równej 6 ICER wzrósł do wartości 93 185 € za QALY (399 726,37 PLN/QALY).</p> <p>W grudniu 2015 r. lek Xofigo został zaaprobowany do refundacji na mocy niejawnych negocjacji cenowych pomiędzy Health Service Executive (HSE) a wnioskodawcą³².</p>

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ; mCRPC – Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics ; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium

²⁹ kurs 1 GBP = 5,0171 PLN na dzień 13.03.2024 r.

³⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/radium-223-xofigo-fullsubmission-107715/>

³¹ kurs 1 EUR = 4,2896 PLN na dzień 13.03.2024 r.

³² <https://www.ncpe.ie/radium-223-xofigo/>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.01.2024 r., znak PLR.4500.2174.2023.22.MKO (data wpływu do AOTMiT 11.01.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l)

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesiące, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał docetaksel, kabazytaksel i PLC/BSC. Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę częściowo pokrywa się z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję: prof. Pawła Wiechno. Zgodnie z opinią eksperta we wnioskowanym wskazaniu aktualnie, obok proponowanej technologii medycznej, stosuje się BSC (65% pacjentów), kabazytaksel (30% chorych) oraz olaparyb (5% pacjentów). W przypadku objęcia refundacją Xofigo zmniejszy się jedynie odsetek pacjentów stosujących BSC.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Xofigo (Ra-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w progresji 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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ALSYMPCA, porównujące Ra-223+BSC vs PLC+BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości;
- 2 badania RCT bez zaślepienia umożliwiające przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z docetaksel metodą Buchera przez wspólny komparator w postaci grupy PBO/BSC(GCS) z badania ALSYMPCA: TIPC (w którym porównano docetaksel podawany co tydzień+ prednizolon vs prednizolon) i TAX327 (docetaksel podawany co 3 tyg.+prednizolon vs docetaksel podawany co tydzień+ prednizolon);
- 3 badania bez randomizacji z porównaniami równoległych kohort (Ra-223 względem terapii bez Ra-223): Bjartell 2022 (Ra-223 vs docetaksel, pacjenci po leczeniu NHA), Caffo 2021 (Ra-223 vs PLC, po leczeniu docetaksel+NHA), PRECISE (Ra-223 vs CTH, pacjenci po CTH+NHA), skuteczność praktyczna.
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: Chen 2021, McCool 2018, Tassinari 2018.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALSYMPCA wyniosła 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej. Wykazano IS wydłużenie OS w grupie leczonej Ra-223 w porównaniu z PLC zarówno w przypadku analizy interim (HR=0,695 (95%CI: 0,552; 0,875); p = 0,00185), jak i uaktualnionej (HR=0,70 (95%CI: 0,58; 0,83); p < 0,001). Ryzyko zgonu chorego było mniejsze o około 30% w przypadku zastosowania Ra-223 w porównaniu do placebo. Autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również analizę wybranych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów. Analizy w podgrupach w zależności od wcześniejszego stosowania docetakselu dla OS wykazały IS wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223 w porównaniu do PLC zarówno w przypadku pacjentów stosujących wcześniej docetaksel: HR=0,71 (95%CI: 0,56; 0,89), jak i nieleczonych: HR=0,74 (95%CI: 0,56; 0,99) dla analizy uaktualnionej, w analizie interim różnica IS wystąpiła dla podgrupy nieleczonej na korzyść Ra-223. Stosowanie Ra-223 w badaniu ALSYMPCA wiązało się też z IS wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu do placebo (mediana 15,6 vs 9,8 miesiąca), a ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym czasie było mniejsze u tych chorych o około 34% (HR=0,658 (95%CI: 0,522; 0,830); p = 0,00037). Ocenę czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym przeprowadzono również w podgrupach. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie Ra-223 było o ok. 39% niższe w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (HR (95% CI): 0,61 (0,46; 0,82); p = 0,00087) u pacjentów otrzymujących wcześniej docetaksel, w podgrupie chorych nie stosujących wcześniej docetakselu nie odnotowano wyników znamienych statystycznie. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w ocenie czasu do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości. Terapia Ra-223 w porównaniu do placebo IS wydłużała przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 9,0 vs 6,4 miesiąca) a także czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana wyniosła odpowiednio 16,5 i 10,1 miesiąca).

Wykazano także IS wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA/zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do chorych z grupy placebo.

U chorych z grupy Ra-223 IS częściej wystąpiło $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia (RB=2,72 (1,68; 4,42); p < 0,0001), oraz zmniejszenie stężenia PSA w 12 tyg. leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku (RB=3,58 (1,99; 6,45); p < 0,0001). Także u chorych leczonych Ra 223 IS rzadziej wystąpiła konieczność zastosowania opioidów w porównaniu do grupy PLC (RR=0,71 (0,56; 0,89); p = 0,0034. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji było IS niższe w grupie Ra-223 niż w grupie PLC, natomiast nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami w ocenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu bólu kości, bólu, niedokrwistości, zakażeń, przetoczenia krwi czy ucisku rdzenia kręgowego.

Jakość życia w badaniu ALSYMPCA oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i FACT-P post-hoc w populacji ITT, która składała się z 614 chorych z grupy Ra-223 i 307 pacjentów z grupy PLC. W przypadku obu kwestionariuszy szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie była IS większa podczas terapii Ra-223 vs. PLC. Przeprowadzono także ocenę dla poszczególnych podskali kwestionariusza FACT-P celem określenia liczby pacjentów, u których wynik wzrósł o ≥ 3 punkty w porównaniu z wartością wyjściową, zdefiniowaną jako znacząca poprawa w ocenie funkcjonalnej terapii raka prostaty w 16 tyg. i/lub 24 tyg. Nie stwierdzono IS różnic między Ra-223, a PLC w podskalach oceniających samopoczucie fizyczne i rodzinne/społeczne, natomiast odnotowano różnice IS na korzyść terapii Ra-223 vs. PLC w ocenie klinicznie istotnej poprawy dla podskali samopoczucia emocjonalnego, samopoczucia funkcjonalnego, raka prostaty i oceniającej ból. W badaniu oceniano także częstość wystąpienia znaczącego pogorszenia wskaźnika użyteczności EQ-5D i FACT-P, różnice IS odnotowano w przypadku EQ-5D na korzyść Ra-223 vs. PLC, dla FACT-P nie odnotowano różnic IS między grupami.

W ramach porównania pośredniego Ra-223 z DOC_{q3w} przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie systematycznym McCool 2018, który dla OS nie osiągnął znamienności statystycznej: HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

W przypadku badań obserwacyjnych, w badaniu Caffo 2021 po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów: 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana OS w grupie Ra-223+ wyniosła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca, różnica nie była IS. W badaniu PRECISE 36-miesięczna śmiertelność całkowita wynosiła 86% w grupie leczonej Ra-223 oraz 100% w grupie otrzymującej SoC, odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Również w przypadku 36 miesięcznej śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego nie odnotowano IS różnic między obiema grupami pacjentów. Większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony związane z rakiem gruczołu krokowego.

W badaniu Bjartell 2022 mediana OS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 29,0 miesięcy, od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA). W kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC

i ENZ→DOC mediany OS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio, 27,0 i 28,1 miesiąca. Z kolei mediana PFS pacjentów leczonych w 1. linii mCRPC NHA, a następnie Ra-223, wyniosła 16,5 miesiąca, a w kohortach leczonych w sekwencjach NHA→DOC i ENZ→DOC mediany PFS od rozpoczęcia leczenia 1. linii (NHA) wyniosły odpowiednio 15,9 i 16,9 miesiąca.

W przeglądzie McCool 2018 u pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnie objawowym mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie OS między Ra-223, a docetakselem: HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22). W przeglądzie Tassinari 2018 u pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem nie wykazano znamienych różnic w ocenie zarówno OS, jak i progresji PSA między stosowaniem Ra-223 a kabazytakselu, wartości HR wyniosły odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) i HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), jednak należy zaznaczyć, że w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej poprzez wspólny komparator przyjęto równoważność PLC i mitoksantronu, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników. Podobne założenie przyjęto także w przeglądzie Chen 2021, w którym otrzymane rezultaty również wskazywały na brak istotnych różnic między Ra-223, a CAB u pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem w ocenie OS i ciężkich AEs. Otrzymane wyniki dla OS i ciężkich AEs wyniosły odpowiednio HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37) i OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ALSYMPCA przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku do 3 lat po pierwszym podaniu dawki leku. W trakcie leczenia zgony ogółem odnotowano IS rzadziej w grupie Ra-223 vs. PLC. Zgony związane z leczeniem i zgony prawdopodobnie lub możliwie związane z prowadzoną terapią występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Dla długookresowej analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania zgonów.

Po 12 tygodniach po ostatniej iniekcji znamienne częściej w grupie Ra-223 vs PLC występowały neutropenia, trombocytopenia, biegunka i wymioty. Ryzyko wystąpienia ≥ 1 TEAE, AE prowadzących do zgonu, bólu kości, ucisku rdzenia kręgowego i osłabienia mięśniowego było IS mniejsze w grupie Ra-223 vs. PLC. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia ≥ 1 TEAE 3. lub 4. stopnia, niedokrwistości, nudności, zaparć, zmęczenia, obrzęku obwodowego, anoreksji, utraty masy ciała, progresji choroby nowotworowej, zakażenia dróg moczowych, zawrotów głowy, gorączki, zmniejszenia apetytu, astenii, zatrzymania moczu, pogorszenia ogólnego stanu zdrowia fizycznego, hematurii, bólu stawów, kaszlu, bezsenności, duszności, złamań patologicznych i zapalenia płuc.

W badaniu ALSYMPCA oceniano także częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Znamienne częściej w grupie Ra-223 vs. PLC występowała trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości, natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości (niedokrwistość, ból kości, zmęczenie, ucisk rdzenia kręgowego, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego, złamania patologiczne) oraz progresja choroby nowotworowej prowadząca do zgonu występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

W długookresowej analizie bezpieczeństwa w badaniu ALSYMPCA ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią, występowały one z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Najczęściej występowała niedokrwistość – po 3% w obu grupach pacjentów. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały z częstością $\leq 1\%$. Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w 3-letnim okresie obserwacji były: zgon (70% vs. 63%). 3-letni okres obserwacji ukończyło 48 (12%) pacjentów z grupy Ra-223 i 12 (7%) chorych z grupy kontrolnej.

W przypadku porównania pośredniego metodą Buchera nie odnotowano IS różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii i trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i duszności podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie.

W badaniu obserwacyjnym PRECISE w grupie Ra-223 złamania kości odnotowano u 22 chorych, w tym u 16 pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej linii i u 10 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii. W grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie ocenianego zdarzenia tylko u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: populacja badania ALSYMPCA, w którym Ra-223 porównano z BSC nie odpowiada jednemu z istotnych kryteriów włączenia do leczenia Ra-223 w przedmiotowym programie lekowym – konieczności wcześniejszego leczenia nowoczesną hormonoterapią (NHA), w momencie trwania badania NHA nie była dostępna. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią – przedstawiono wyniki porównania pośredniego, którego wyniki są obarczone niepewnością, a uwzględnione w nim próby ALSYMPCA, TIPC oraz TAX327 różniły się pod względem kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych.

Populacja badań włączonych do porównania pośredniego z docetakselem (TIPC i TAX327) obejmowała pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych (ok. 10% w populacji badania TIPC i ponad 20% w populacji badania TAX327) – których obecność obecnie wyklucza możliwość leczenia Ra-223. Pewien niewielki udział pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych odnotowywano również w kohortach pacjentów leczonych Ra-223 analizowanych w badaniach obserwacyjnych. Liczebność kohorty leczonej w sekwencji NHA→Ra-223 (Bjartell 2022) była mała i wyraźnie mniejsza od kohort, w których pacjenci byli leczeni CTH po NHA (N = 27 vs N = 178 i 42, odpowiednio w kohortach NHA→DOC i ENZ→DOC).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce BSC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce docetakselu i prednizonu jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Zastosowanie dichloru radu-223 w miejsce kabazytakselu i prednizonu jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted].

Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich analizowanych porównań znajdują się [redacted] progu opłacalności³³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [redacted].

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi ([redacted]) [redacted] dla porównania Xofigo z BSC, [redacted] dla porównania Xofigo vs docetaksel oraz [redacted] dla porównania Xofigo vs kabazytaksel.

Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (tj.: nad kabazytakselem i docetakselem) w subpopulacji pacjentów leczonych hormonoterapią z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) po progresji do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

[redacted]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących dichlorek radu-223 z obranymi komparatorami (DOC i CAB) we wnioskowanej populacji. Analiza ekonomiczna opiera się na modelowanych danych z badania ALSYMPCA dla populacji węższej niż wnioskowana. Ograniczeniem analizy jest przyjęcie wartości użyteczności dla stanów zdrowia: przed progresją oraz po progresji na podstawie nieopublikowanych danych. Ponadto należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia raka gruczołu krokowego dla populacji polskiej. Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, iż wiele założeń modelu (m.in. dane dotyczące: częstości wizyt oraz częstości wykonywania procedur diagnostycznych, dawkowanie składowych BSC oraz radioterapii czy też tygodniowe prawdopodobieństwa występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych) zostało opartych na podstawie założeń modelu globalnego i danych nieopublikowanych, nie przedstawiono pierwotnego źródła oraz uzasadnienia tych założeń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xofigo (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami

³³ 190 380 PLN/QALY

do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii nowej generacji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących leczenie Xofigo (dichlorek radu-223) w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I. roku refundacji, ok. [redacted] w II. roku oraz [redacted] w III. roku w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku oraz [redacted] w III. roku refundacji.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać oparcie oszacowań populacji (pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym) na podstawie opinii ekspertów, niemniej dane otrzymane przez wnioskodawcę oraz dane analizowane przez Agencję i przedstawione przez prof. Pawła Wiechno są [redacted].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję – dr hab. n. med. Pawła Wiechno lek Xofigo po objęciu go refundacją będzie stosować ok. 240 pacjentów, z czego około 50 pacjentów rocznie zakwalifikuje się dodatkowo do leczenia Xofigo w ramach rozszerzenia dotychczasowego wskazania refundacyjnego. Ekspert podkreślił również trudność z precyzyjnym oszacowaniem populacji: „*Liczebność populacji, wobec braku adekwatnych rejestrów jest mało precyzyjna*”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany ekspert, prof. Paweł Wiechno zgłosił uwagi do zapisów programu lekowego, w części dotyczącej:

- badania przy kwalifikacji: *wszyscy pacjenci w programie lekowym powinni mieć wykonywane badanie CT kl.p + j. brzusznej i miednicy. Nie widzę zasadności wykonywania RTG klatki piersiowej. Jak mam adekwatnie rozpoznać chorobę mięszową w obrębie klatki piersiowej bez adekwatnego badania, którym nie jest RTG kl.p;*
- monitorowanie skuteczności leczenia: *w przypadku leczenia cytotoksycznego (chemioterapia i radioizotopy) może pierwotnie wystąpić wzrost PSA. Nie widzę zasadności wymuszania oznaczania co miesiąc, jeśli widzimy wzrost w miesiącu 3. Nie widzę uzasadnienia dla oceny skuteczności leczenia oznaczeniami PSA (w badaniach klinicznych nie było to kryterium zakończenia), a może być bardzo mylące.*

W przypadku monitorowania badaniami obrazowymi Ra-223 możemy zobaczyć stabilizację lub progresję zgodnie z kryteriami PCWG3 a nie inne odpowiedzi. Przy pierwszej ocenie po 3 podaniach i kolejnej po 6 podaniach mamy możliwość ew. rozpoznania progresji dopiero na zakończenie leczenia. Także w tym wypadku może nastąpić po 3 miesiącach flare, który przejawia się nawet pojawieniem się nowych ognisk – zatem – o ile nie nastąpi pogorszenia stanu ogólnego – zgodnie z zasadami leczenie będziemy kontynuować do 6 cykli. Zatem zapisy odnośnie oceny PSA są nieadekwatne, zaś progresja w scyntygrafii może być rozpoznana jedynie po zakończeniu leczenia i nie będzie wpływać na czas terapii przy prawidłowej interpretacji odpowiedzi w scyntygrafii.

Uwaga analityków Agencji:

Wskazanie wnioskowane dla leku Xofigo, określone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, zawiera proponowany zapis w kryteriach kwalifikacji do programu:

- *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,*

który nie jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym z uwagi na możliwość zastosowania hormonoterapii i chemioterapii przy przerzutowym raku gruczołu krokowego. W ChPL Xofigo występuje dodatkowo warunek oporności na kastrację. Z uwagi na powyższe populacja chorych kwalifikujących się do leczenia Ra-223 obejmuje 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. Powyższe potwierdza także korespondencja MZ z [redacted] według którego:

Taka formuła stwarza szerokie możliwości i w oczywisty sposób obejmuje sytuację braku refundacji nowoczesnej hormonoterapii (jeśli była stosowana na wcześniejszym etapie choroby), przeciwwskazania do chemioterapii, brak medycznych wskazań do ponownego stosowania chemioterapii (jeśli była stosowana wcześniej), a nawet brak zgody pacjenta na chemioterapię. Jednocześnie miękko sugeruje, że Ra 223 powinien być stosowany na późniejszym etapie leczenia niż np. kabazytaksel – uważam, że to bardzo ważne. Oczywiście wykracza też poza wskazania rejestracyjne EMA.

Również w opinii eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Pawła Wiechno proponowany zapis stanowi o rozszerzeniu wskazania *off-label*.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje poniższych organizacji: G-BA / IQWiG (wraz z aktualizacjami), HAS (wraz z aktualizacjami), PBAC, SMC, NICE oraz NCPE.

Lek Xofigo był przedmiotem oceny niemieckich organizacji G-BA i IQWiG dwukrotnie: w 2014 r. oraz w 2019 r. Ocena w 2014 r. dotyczyła wskazania rejestracyjnego aktualnego na dzień złożenia wniosku, tj.: leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów: pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było wydłużenie przeżycia oraz pacjenci, dla których podstawowym celem leczenia było uzyskanie kontroli objawów i zapobiegnięcie późniejszym komplikacjom, u których nie było możliwości zastosowania docetakselu. Na podstawie wyników badania ALSYMPCA wydano opinię o istnieniu poważnej dodatkowej korzyści Xofigo vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku poniżej 65 lat i powyżej 65 lat leczonych bisfosfianami i umiarkowanej dodatkowej korzyści vs BSC w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat nieleczonych bisfosfianami. Lek Xofigo otrzymał rekomendację pozytywną. Ocena w 2019 r. dotyczyła zmiany wskazania rejestracyjnego na: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC. W analizach przyjęto dwie populacje pacjentów: pacjenci, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia systemowego oraz pacjenci niekwalifikujący się do leczenia systemowego mCRPC. W opinii ekspertów IQWiG, przedstawione dowody naukowe nie odpowiadały zdefiniowanym populacjom chorych. Pomimo negatywnej rekomendacji lek Xofigo jest obecnie refundowany na terenie Niemiec.

Francuska komisja HAS oceniała lek Xofigo trzykrotnie: w 2014 r. 2016 oraz 2019 r. rekomendując lek Xofigo pozytywnie. W 2014 r. HAS zarekomendował lek Xofigo w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Komisja podkreśliła znaczące korzyści ze stosowania Xofigo w porównaniu z aktualną praktyką. Zaznaczono jednak, że rola Xofigo w sekwencji leczenia w porównaniu z octanem abirateronu lub enzalutamidem u pacjentów jedynie z przerzutami do kości jest niejasna. W 2016 r. ocena prowadzona była w oparciu o dane z 3-letniego okresu obserwacji badania ALSYMPCA dla populacji ogólnej i dane z analizy post-hoc dla podgrup pacjentów. Komitet HAS stwierdził, że powyższe dane nie wpływają na wcześniejszą ocenę z 2014 r. i podtrzymał rekomendację pozytywną. Ocena w 2019 r. dotyczyła zmiany wskazania rejestracyjnego. Komisja HAS biorąc pod uwagę dane kliniczne oraz niezaspokojoną potrzebę pacjentów rekomendowała lek Xofigo w ocenianym wskazaniu.

PBAC w 2017 r. zarekomendował pozytywnie lek Xofigo podkreślając przewagę Ra-223 względem kabazytakselu w zakresie oceny bezpieczeństwa oraz zbliżony profil bezpieczeństwa dichlorku radu i octanu abirateronu.

W pozytywnej rekomendacji SMC z 2015 r. lek Xofigo został uznany za efektywny klinicznie i efektywny kosztowo. We wrześniu 2018 r. w związku ze zmianą zakresu wskazania rejestracyjnego na: w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) 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 co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC, SMC uznała, że lek należy stosować zgodnie z zakresem jego dopuszczenia do obrotu.

NICE w roku 2016 zarekomendowała lek Xofigo pozytywnie pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach *patient access scheme*. W rekomendacji NICE lek Xofigo został uznany za technologię wydłużającą przeżycie na końcowym etapie choroby u osób, które nie przyjmowały docetakselu i u których docetaksel jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni.

W negatywnej rekomendacji NCPE 2014 podkreślono brak efektywności kosztowej dla porównania dichlorku radu-223 z BSC. W grudniu 2015 r. lek Xofigo został zaaprobowany do refundacji na mocy niejawnych negocjacji cenowych pomiędzy HSE a wnioskodawcą.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wykorzystane w modelu ekonomicznym dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały zaimplementowane na podstawie badania ALSYMPCA zgodnie z założeniami modelu globalnego. Należy podkreślić, że w ramach modelowania powinny zostać uwzględnione dane z najnowszych dostępnych źródeł, tj.: m.in. publikacji Parker 2018 dot. 3- letniej, długookresowej oceny bezpieczeństwa z badania ALSYMPCA.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Oszacowania liczebności populacji docelowej zostały oparte na danych refundacyjnych, natomiast zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. oszacowania te należy przeprowadzić z uwzględnieniem danych epidemiologicznych</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przyjęta w analizie wrażliwości w wariantcie maksymalnym liczebność populacji docelowej nie została oparta na danych epidemiologicznych, ale na opiniach ekspertów. Biorąc pod uwagę rozbieżności powyższych oszacowań należy uwzględnić wariant maksymalny oparty na danych epidemiologicznych.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
Wskazanie źródeł danych		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na korzystanie w analizie ekonomicznej z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe, termin uzyskania opinii oraz treść ankiet.</p>	NIE	<p>Zamieszczono dane dotyczące danych osobowych jak i treści ankiet wykorzystanych w analizie wpływu na budżet (BIA).</p> <p>Nie uzupełniono natomiast treści opinii oraz danych ekspertów wykorzystanych w analizie ekonomicznej (AE).</p>

Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Hoskin 2014** Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1397-1406
- Nilsson 2016** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5):868-874
- 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. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3):213-223
- Parker 2016** Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016; 70(5):875-883.
- Parker 2017** Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017; 71:1-6
- Parker 2018** Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, 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, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol* 2018; 73(3):427-435
- Sartor 2014** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):738-746
- Sartor 2016** Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016; 76(10):905-916
- Vogelzang 2017** Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1):42-52.e8
- Bjartell 2022** Bjartell A, Costa L, Kramer G, Zurawski B, Galli L, Werbrouck P, Ecke T, Parikh O, Bennamoun M, Garcia Freire C, Peer A, Ljungberg B, Cicin I, Smith E, Lukac M, Wapenaar R, Chowdhury S. Real-world Treatment Sequencing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Prospective, International, Observational Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Open Sci* 2022; 45:12-22
- TIPC** Fosså S D, Jacobsen A B, Ginman C, Jacobsen I N, Overn S, Iversen J R, Urnes T, Dahl A A, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007; 52(6):1691-8
Fosså S D. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2008; 41:108-116
- TAX327** Tannock I F, De Wit R, Berry W R, Horti J, Pluzanska A, Chi K N, Oudard S, Théodore C, James N D, Thuresson I, Rosenthal M A, Eisenberger M A. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(15):1502-1512
- Bjartell 2022** Bjartell A, Costa L, Kramer G, Zurawski B, Galli L, Werbrouck P, Ecke T, Parikh O, Bennamoun M, Garcia Freire C, Peer A, Ljungberg B, Cicin I, Smith E, Lukac M, Wapenaar R, Chowdhury S. Real-world Treatment Sequencing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Prospective, International, Observational Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Open Sci* 2022; 45:12-22
- Caffo 2021** Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, Galli L, Costa RP, Pinto C, Tucci M, Baldari S, Facchini G, Bortolus R, Alongi F, Alongi P, Donner D, Fanti S, Sbrana A, Morabito A, Masini C, Zichi C, Pignata S, Borsatti E, Salgarello M, Spada M, De Giorgi U, Lo Re G, Cortesi E, De Vincentis G. Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without (223)Ra. *Cancer Biother Radiopharm* 2021; 36(5):391-396
- PRECISE** Stattin P, Westerberg M, Lissbrant IF, Eriksson MH, Kjellman A, Ullén A, Vassilev Z, Sandstrom P, Weinrib R, Martinez D, Garcia-Albeniz X. Real World Outcomes in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in Routine Clinical Practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(1):107.e1-107.e9
- McCool 2018** McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health* 2018; 21(10):1259-1268

Tassinari 2018	Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, Fantini M, Montanari F, Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2018; 13(3):226-237
Chen 2021	Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, He B, Dai J, Wang Z, Wang Z, Liang J, Zhu X, Shen P, Zeng H, Sun G. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Front Pharmacol</i> 2021; 12:789319

Rekomendacje kliniczne

APCCC 2023	Gillessen S, Bossi A, et. al. 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. <i>Eur Urol.</i> 2023;83(3):267-293.
ASCO 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, Wo-otton 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(30):3436-48.
ASCO 2022	Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. <i>J Clin Oncol.</i> 2022;40(31):3664-3666.
AUA 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. <i>J Urol.</i> 2021;205(1):22-29.
AUA SUO 2023	Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cook-son MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). <i>J Urol.</i> 2023 Jun;209(6):1082-1090.
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 meta-static disease and castration resistance. <i>Prog Urol.</i> 2022 Nov;32(15):1373-1419.
EAU 2023	Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Pro-state 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 Con-gress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
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. <i>Ann Oncol.</i> 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. <i>Ann Oncol.</i> 2023 Mar 14:S0923-7534(23)00111-4.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2023 — September 7, 2023
SEOM 2020	A. González del Alba et. al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020) Clinical and Translational Oncology https://doi.org/10.1007/s12094-021-02561-5
Szwecja 2022	Ola Bratt, Stefan Carlsson, Per Fransson, Jon Kindblom, Johan Stranne, Camilla Thellenberg Karlsson & on behalf of the Swedish National Prostate Cancer Guidelines Group (2022) The Swedish national guidelines on prostate cancer, part 2: recurrent, metastatic and castration resistant disease, <i>Scandinavian Journal of Urology</i> , 56:4, 278-284, DOI: 10.1080/21681805.2022.2093396
PTOK/PTU 2023	Piotr Wysocki et. al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2024;10(1):1-72

Rekomendacje finansowe

G-BA 2014	G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arznei-mittel-RiCTHlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arznei-mitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223- dichlorid Vom 19. Juni 2014.
G-BA 2019	G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arznei-mittel-RiCTHlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarcinom) Vom 17. Oktober 2019.
HAS 2014	HAS. XOFIGO (dichlorure de radium), radio-isotope. Avis de la CT du 02 avril 2014
HAS 2016	HAS. XOFIGO (radium), radio-isotope. Avis de la CT du 22 juin 2016.
HAS 2019	HAS. XOFIGO (radium), radio-isotope. Avis de la CT du 17 juillet 2019.
IQWiG 2014	IQWiG. IQWiG Reports – Commission No. A14-02 Radium-223 dichloride – Benefit assess-ment according to §35a Social Code Book V. Extract of dossier assessment A14-02. Version: 1.0. Stand: 28 March 2014.

IQWiG 2019	IQWiG. IQWiG-BeriCTHe – Nr. 791 Radium-223-dichlorid (Prostatakarcinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Auftrag: A19-32. Version: 1.0. Stand: 11.07.2019
NCPE 2014	NCPE. Radium-223 (Xofigo®). NCPE assessment completed: 12/12/2014.
NICE 2016	NICE. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. Technology appraisal guidance [TA412]. Published: 28 September 2016.
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.
SMC 2015	SMC. Radium 223 (Xofigo). SMC ID: 1077/15. Date advice published: 12 October 2015.

Pozostałe publikacje

ChPL Xofigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

13. Załączniki

1. [REDACTED], 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, Analiza problemu decyzyjnego, Aestimo, wersja 1.1, Kraków 2024;
2. [REDACTED], 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, Analiza kliniczna, Aestimo, wersja 1.1, Kraków 2024;
3. [REDACTED], 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, Analiza ekonomiczna, Aestimo, wersja 1.1, Kraków 2024;
4. [REDACTED], 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, Analiza wpływu na budżet płatnika, Aestimo, wersja 1.1, Kraków 2024;
5. [REDACTED], 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, Analiza racjonalizacyjna, Aestimo, wersja 1.1, Kraków 2024;
6. Uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo, radium dichloridum Ra223, Odpowiedź na pismo znak: OT.423.1.1.2024.AMS.2, 28.02.2024 r.