

# **Xofigo® , dichlorek radu – Ra – 223**

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

**Odpowiedź na pismo znak:  
PLR.4600.169.1.2015.DD**

**Wykonawca:**

[Redacted text block]

**Autorzy:**

[Redacted text block]

## Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w piśmie MZ z dnia 18.02.2015 r. PLR.4600.169.1.2015.DD (przesłane do MZ przez AOTM w piśmie o nr: AOTMiT-OT-4351-7/AKP/2015), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik.

### Uwaga 1

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) — w AKL nie podano współczynnika rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Pomimo wykonania szczegółowego wyszukiwania danych literaturowych nie odnaleziono informacji dotyczących współczynników zapadalności (zachorowalności) oraz rozpowszechnienia (chorobowości) ściśle dla populacji docelowej w raporcie, tj. chorych zdefiniowanych w kryteriach włączenia w projekcie programu lekowego (w literaturze dostępne są polskie dane dotyczące zachorowalności dla szerszej niż wnioskowana populacji, chorzy z rakiem gruczołu krokowego, które zostały przedstawione w raporcie).

### Uwaga 2

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wskazanie określone we wniosku refundacyjnym brzmi: „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”, natomiast według ChPL i wg analiz wnioskodawcy wskazanie jest węższe, tj. „leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych”. Wskazanie określone we wniosku jest również szersze od wskazania określonego w projekcie programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD 10 C 61)”.

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych uwzględniono docelową populację zgodną ze wskazaniem określonym w projekcie programu lekowego, tj. dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (1 i 2 kryterium kwalifikacji w *PPL Xofigo 2014*) z objawowymi przerzutami do kości (4 i 5 kryterium kwalifikacji w *PPL Xofigo 2014*) bez stwierdzonych przerzutów trzewnych (6 kryterium kwalifikacji w *PPL Xofigo 2014*), z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu (7 kryterium kwalifikacji w *PPL Xofigo 2014*). Wskazanie określone we wniosku refundacyjnym jest tożsame ze wskazaniem omawianym w analizach i zakłada objęcie refundacją populacji takiej jak określona w projekcie programu lekowego *PPL Xofigo 2014*, która z kolei zawiera się w populacji określonej wskazaniem z ChPL. Wniosek refundacyjny oraz analizy nie odnoszą się do uzgodnionej po złożeniu wniosku treści programu lekowego o tytule „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD 10 C 61)”.

### Uwaga 3

AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane — w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AE brak jest opisu predefiniowanych kryteriów selekcji badań w trakcie „przeszukania uzupełniającego zasobów Internetu (Google.com)” (s. 88 AE).

W rozdziale 1.4 w AE przedstawiono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznych Embase i MEDLINE przeszukanych przez Embase.com. Przyjęto, że w wyniku systematycznego przeglądu badań ekonomicznych do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W przypadku braku publikowanych analiz ekonomicznych w populacji wskazanej we wniosku, do przeglądu włączono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Xofigo w szerszej populacji, obejmującej wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia analiz ekonomicznych.

Tabela 1. Kryteria włączenia analiz ekonomicznych.

Kategoria	Kryterium włączenia
Populacja	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego. Uwzględniona populacja szersza: rak gruczołu krokowego
Interwencja	Xofigo® (dichlorek radu-223)
Metodyka	Analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów

Systematyczne wyszukiwanie badań ekonomicznych zostało przeprowadzone w dniu 14 marca 2014 roku zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania, przedstawioną w poniższej tabeli.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla dichlorku radu-223.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
#1	'xofigo' OR 'radium ra 223 dichloride' OR 'radium 223 dichloride' OR 'ra 223' OR 'ra-223' OR 'radium-223 dichloride'	281
#2	'prostate cancer'/exp	129 498
#3	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost- effectiveness' OR 'pharmacoeconomics' OR 'pharmacoeconomic'	297 798
#4	#1 AND #2 AND #3	45

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 45 publikacji, które były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów. Nie zostały zidentyfikowane prace, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. Publikacje zostały wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badań. W dniu 19 września 2014 roku wykonano aktualizację systematycznego wyszukiwania badań ekonomicznych. W wyniku aktualizacji wyszukiwania zostało odnalezionych 10 publikacji, jednakże żadna nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania.

Dodatkowo wykonano szybki przegląd zasobów Internetu. Przy użyciu popularnej, ogólnie dostępnej wyszukiwarki internetowej (Google.com) przeszukano zasobu Internetu za pomocą słów kluczowych w języku polskim i angielskim: rak gruczołu krokowego, analiza ekonomiczna, badanie ekonomiczne, *prostate cancer*, *cost analysis*, *economic analysis*. Następnie analizowano zawartość wyszukiwanych stron, biorąc pod uwagę rodzaj udostępnionych danych. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego zasobów Internetu nie zostały włączone żadne dodatkowe publikacje. Zgodnie z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzę-

dowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012, poz. 388) nie jest wymagane wykonywanie przeglądu zasobów Internetu w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku. Zatem szybki przegląd zasobów Internetu został wykonany dodatkowo, by uzupełnić przeprowadzony systematyczny przegląd badań ekonomicznych wykonany w ramach AE.

#### Uwaga 4

Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora (§ 5. ust. 6 pkt 1, 2 Rozporządzenia). W AE brak jest oszacowań wspomnianych współczynników dla subpopulacji pacjentów po leczeniu docetakselem.

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

#### Uwaga 5

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Przedstawiony w analizie wnioskodawcy przegląd nie ma znamion przeglądu systematycznego, gdyż spośród 35 włączonych publikacji, 10 publikacji zostało włączone na podstawie „przeglądu referencji i szybkiego przeglądu zasobów Internetu (google.com)” (s. 43 AE), dla którego nie przedstawiono opisu predefiniowanych kryteriów selekcji badań. Wartości użyteczno-

ści stanów W modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd opisany w Rozdziale 1.3.10.1 AE. W wynikach przeglądu nie znalazły się badania ALSYMPCA, Stevenson 2011, Nafees 2008 i Lloyd 2006.

W rozdziale 1.3.10.1 w AE przedstawiono przegląd systematyczny opublikowanych badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia w bazach informacji medycznych: Embase i MEDLINE przeszukanych przez Embase.com oraz CEA Registry. Pierwotnego przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej dokonano w dniu 5 grudnia 2013 roku (Embase) oraz 6 grudnia 2013 roku (CEA Registry). Aktualizację wyszukiwania w bazach przeprowadzono w dniu 13 marca 2014 roku. W dniu 19 września 2014 roku wykonano ponowną aktualizację wyszukiwania. W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria, na podstawie których zdecydowano o włączeniu badania do analizy.

*Tabela 3. Kryteria włączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.*

Kategoria	Kryterium włączenia
Populacja	Zaawansowany rak gruczołu krokowego (przerzutowy i/lub oporny na kastrację)
Metodyka	Badania pierwotne lub wtórne w których dokonano oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych
Język	Polski, angielski, niemiecki, francuski

Systematyczne wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania, przedstawioną w poniższych tabelach.

*Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – Embase i MEDLINE przez Embase.com.*

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	'time trade off' OR 'standard gamble' OR 'eq-5d' OR 'sf-6d' OR 'qaly'/exp OR 'quality adjusted life years'/exp
#2	Utility OR utilities AND ('cost'/exp OR 'health'/exp OR quality OR index)
#3	#1 OR #2
#4	'prostate cancer'/exp
#5	'castration-resistant' OR 'hormone-resistant' OR 'hormone-refractory' OR metastat*OR crpc OR hrpc
	#3 AND #4 AND #5

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację – CEA Registry.

Zapytania (kwerendy)
metastatic prostate cancer
castration-resistant prostate cancer
hormone-resistant prostate cancer
hormone-refractory prostate cancer

W wyniku pierwotnego wyszukiwania w dniu 13 marca 2014 roku w bazie medycznej Embase i MEDLINE uzyskano 197 trafień, natomiast w CEA Registry 10 trafień. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 41 publikacji. Następnie włączone publikacje były analizowane pod względem kryteriów włączenia do systematycznego przeglądu badań użyteczności stanów zdrowia. W przypadku publikacji w których autorzy korzystali z użyteczności odpowiadającym kryteriom włączenia, ale nie podano konkretnej wartości użyteczności dla poszukiwanego stanu zdrowia albo podana wartość została przywołana z innego badania wykonywano przegląd referencji. Przegląd referencji miał na celu identyfikację jak najbardziej pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W wyniku wyszukiwania z dnia 13 marca 2014 roku kryteria włączenia do analizy spełniło 35 publikacji (w tym 10 publikacji włączonych w wyniku przeszukania referencji). W dniu 19 września 2014 roku została przeprowadzona ponowna aktualizacja wyszukiwania, w wyniku której zidentyfikowana została 1 publikacja spełniająca kryteria włączenia do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Dodatkowo wykonano szybki przegląd zasobów Internetu. Przy użyciu popularnej, ogólnie dostępnej wyszukiwarki internetowej (Google.com) przeszukano zasobu Internetu za pomocą słów kluczowych w języku polskim i angielskim: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, użyteczność, *castration-resistant prostate cancer*, *hormone resistant prostate cancer*, *hormone refractory prostate cancer utility*. Następnie analizowano zawartość wyszukiwanych stron, biorąc pod uwagę rodzaj udostępnionych danych. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego zasobów Internetu nie zostały włączone żadne dodatkowe publikacje. Zgodnie z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012, poz. 388) nie jest wymagane wykonywanie przeglądy



zasobów Internetu w celu zidentyfikowania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w modelu przebiegu choroby. Zatem szybki przegląd zasobów Internetu został wykonany dodatkowo, by uzupełnić przeprowadzony systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia wykonany w ramach AE.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd opisany w rozdziale 1.3.10.1 AE, ponieważ użyteczności odnalezione w literaturze charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością, a okres raportowanych wartości był bardzo szeroki oraz w szczególności nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Badanie ALSYMPCA uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących użyteczności w modelu, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- populacja badania ALSYMPCA jest zgodna z populacją docelową dla badanej interwencji; zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), „należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej” (AOTM 2010),
- pomiaru użyteczności dokonano z użyciem preferowanego kwestionariusza EQ-5D,
- nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia RGK dla populacji polskiej.

W ramach przeglądu poszukiwano badań, w których zostały podane użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych oraz zdarzeń kosztnych w przebiegu choroby w rozważanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania użyteczności w populacji odpowiadającej populacji docelowej nie zostały zidentyfikowane badania, w których podano wartości utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych. Z tego powodu zostało wykonane dodatkowe niesystematyczne wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie źródeł wartości utraty użyteczności (z ang. *disutility*) związanych z wystąpieniem działań niepożądanych z uwzględnieniem szerszych populacji onkologicznych. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano badania *Stevenson 2011*, *Nafees 2008* i *Lloyd 2006*. Natomiast niepublikowane wartości użyteczności z badania ALSYMPCA zostały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.

## Uwaga 6

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). W AE nie wskazano dowodów na to, że „droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny” w porównaniu z refundowanym komparatorem, przemawiających za utworzeniem odrębnej grupy limitowej.

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych należy stwierdzić, że produkt leczniczy Xofigo® nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych, gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w ust 2, tj. podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania w przypadku innej nazwy międzynarodowej. Biorąc pod uwagę porównanie z abirateronem, można stwierdzić, że oba leki mają podobne działanie terapeutyczne w rozumieniu wpływu na parametry typu OS, jednakże mechanizm działania obu leków jest diametralnie inny. W związku z powyższym, wydaje się, że objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo® powinno uwzględnić utworzenie odrębnej grupy limitowej.

## Uwaga 7

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

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

Alternatywnie, instrument dzielenia ryzyka dla Xofigo można traktować jako jedno z rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej. Wówczas bilans oszczędności / dodatkowych wydatków

wynikających z BIA jest identyczny w obu wariantach analizy wpływu na budżet (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS), nastąpi jedynie przeniesienie oszczędności wynikających z RSS, z inkrementalnego wpływu na budżet do rozwiązań racjonalizacyjnych.

## Uwaga 8

W AE nie wskazano danych bibliograficznych źródła, z którego zaczerpnięto wykorzystane w modelu bazowe wartości użyteczności dla stanu *przed progresją* i stanu *po progresji* (§ 8. ust. 1 Rozporządzenia), ograniczając się do stwierdzenia, że dane te uzyskano na podstawie badania ALSYPMCA (s. 60-61 AE). Nie wskazano, z której publikacji zaczerpnięto powyższe wartości lub ewentualne dane wejściowe na podstawie których oszacowano przyjęte w modelu wartości użyteczności.

Wartości użyteczności dla stanu przed progresją i stanu po progresji zostały zaczerpnięte z dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny niepublikowanych danych z badania ALSYMPCA. Nie było, zatem możliwe wskazanie konkretnej publikacji, z której zaczerpnięto powyższe wartości.

Cytując badanie ALSYMPCA w analizie rozumiano wszystkie zidentyfikowane publikacje do tego badania do których referencje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Wykaz publikacji do badania ALSYMPCA.

Publikacje do badania ALSYMPCA - referencje	
<b>ALSYMPCA (Parker 2013)</b>	Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiecherno 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, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. <i>New Engl J Med</i> 2013; 369(3):213-223.
<b>ALSYMPCA (doniesienie Heinrich 2014)</b>	Heinrich D, Parker C, Shan M, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, Sartor O. Effects of radium-223 on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial. <i>Eur Urol Suppl.</i> 2014;13:e865.
<b>ALSYMPCA (doniesienie Sartor 2013)</b>	Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223 (Ra-223) safety and efficacy in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. <i>BJU International</i> 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.
<b>ALSYMPCA (doniesienie Nilsson 2013)</b>	Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(suppl_6):abstr 19.
<b>ALSYMPCA (doniesienie Nilsson 2014)</b>	Nilsson S, Nicholas J, Vogelzang A, et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer

#### Publikacje do badania ALSYMPCA - referencje

(CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl\_4):abstr 9.

#### ALSYMPCA (doniesienie Michalski 2013)

Michalski J, Sartor O, Parker C, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Skeletal-Related Events, External Beam Radiation Therapy (EBRT), and Pain on Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Updated Results From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *International Journal of Radiation Oncology.* 2013;87(2\_suppl):S108.

#### ALSYMPCA (doniesienie Michalski 2014)

Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, Nilsson S. Impact of Prior Docetaxel, Extent of Disease (EOD), and Prior Bisphosphonates (Bp) on Hematologic (Hema) Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Form ALSYMPCA. *International Journal of Radiation Oncology.* 2014;90(1\_suppl):S441.

#### ALSYMPCA (doniesienie Parker 2013a)

Parker C, Heinrich D, Bottomley D, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) on health-related quality of life (QoL) outcomes in the phase 3 ALSYMPCA study in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases. *European Journal of Cancer.* 2013;49(suppl\_2):S689.

#### ALSYMPCA (doniesienie Vogelzang 2013)

Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl):abstr 5068.

#### ALSYMPCA (doniesienie Wiechno 2013)

Wiechno P, Helle SI, Logue J, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) efficacy and safety in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age groups. *European Journal of Cancer.* 2013;49(suppl\_2):S690.

## Uwaga dodatkowa

Ponadto w związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 (MP. z 2014 r., poz. 1043), zwracam się z uprzejmą prośbą o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progmem (119 577 zł - <http://www.aotm.govpl/www/index.php?id=909>).

## Przeliczenie cen progowych produktu Xofigo dla zaktualizowanego progu opłacalności (119 577 zł/QALY)

### Analiza podstawowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Xofigo® (1000 kBq/mL), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość,

wynikający z zastąpienia leczenia wyłącznie objawowego (BSC) terapią dichlorkiem radu-223, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (119 577 zł/QALY),

Analizę wykonano dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponieważ proponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na dostarczeniu produktu Xofigo® świadczeniodawcy po obniżonej cenie, progowa cena efektywna pozostanie taka sama jak w wariacie bez uwzględnienia instrumentów RSS.

Tabela 7. Analiza progowa ceny produktu Xofigo® (1000 kBq/mL roztwór do wstrzykiwań): dichlorek radu-223 vs BSC (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]
Cena podstawowa	████████	████████
Cena progowa	PPP	████████
	PPP+P	████████

### Analiza wrażliwości

Tabela 8. Cena progowa produktu Xofigo w wariantach analizy wrażliwości kosztów-użyteczności: dichlorek radu-223 vs BSC (bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Cena progowa Xofigo® [zł] *	
	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Wariant podstawowy	████████	████████
OS – model log-logistyczny	████████	████████
OS – model Weibulla	████████	████████
PFS – model log-logistyczny	████████	████████
PFS – model Weibulla	████████	████████
ocena progresji wg ALP	████████	████████
Dane przeżycia z populacji całkowitej ALSYMPCA	████████	████████
Min. liczba podań Xofigo®	████████	████████
Max. liczba podań Xofigo®	████████	████████
Uwzględnienie marży hurtowej dla Xofigo®	████████	████████
Min. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████████	████████
Max. użyteczności stanów (PFS i progresji)	████████	████████
Min. redukcja użyteczności z powodu SRE	████████	████████

Wariant analizy wrażliwości	Cena progowa Xofigo® [zł] *	
	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Max. redukcja użyteczności z powodu SRE	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████
Horyzont pośredni (5 lat)	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Xofigo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (119 577 zł/QALY)

## Piśmiennictwo

- Stevenson 2011** Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. ScHARR, The University of Sheffield, 2011.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6:84
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer 3. Br J Cancer 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.