



**Rekomendacja nr 26/2015  
z dnia 30 marca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo;  
dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka  
6 ml; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego  
"Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka  
gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)"**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo, dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)".

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii, a także koszty wnioskowanej technologii nie rekomenduje objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii.

Ocena korzyści zdrowotnych i ryzyka zdrowotnego Xofigo wskazuje, że stosowanie tej terapii może wpływać na wydłużenie przeżycia pacjentów z przedmiotowym wskazaniem (przy porównywalnym względem komparatorów profilu bezpieczeństwa). Niemniej zebrane dowody naukowe zawierają szereg ograniczeń, które mogą być trudne do przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną i mogą skutkować brakiem różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem alternatywnych terapii. Projekt wnioskowanego programu przewiduje objęcie terapią tylko pacjentów z min. 6 przerzutami do kości. Należałoby rozważyć objęcie programem również chorych z mniejszą liczbą przerzutów.

Warto także zwrócić uwagę, że dla punktów końcowych, których osiągnięcie jest kryterium wyłączenia z programu lekowego (np. progresja PSA) nie ma różnic istotnych statystycznie względem placebo w badaniach klinicznych.

Biorąc pod uwagę brak różnic w uzyskiwanych efektach zdrowotnych względem abirateronu, terapia Xofigo przy proponowanych kosztach nie jest leczeniem atrakcyjnym finansowo.

Na podstawie dostępnych dowodów można natomiast uznać, że jako terapia stosowana u wyselekcjonowanych pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie objawowe wnioskowany produkt leczniczy wykazuje skuteczność dla wszystkich ocenianych punktów końcowych przy



jednoczesnym korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Należy mieć jednak ograniczone zaufanie do uzyskanych wyników, gdyż sugerują one, że terapia w większym stopniu wpływa na prewencję czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym, niż na przeżycie całkowite pacjenta.

**Prezes Agencji rekomenduje** ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo, dichlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)", 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 usunięcie wskazywanych poniżej w treści rekomendacji zapisów w kryteriach programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xofigo; dichlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)".

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi .

### **Problem zdrowotny**

#### Opis problemu

Rak gruczołu krokowego (ICD-10 C.61) to nowotwór złośliwy rozwijający się w gruczole krokowym. Dokładne przyczyny rozwoju nie są znane. Występowanie nowotworu wiąże się przede wszystkim ze starszym wiekiem oraz czynnikami genetycznymi.

Rak gruczołu krokowego zwykle przez długi czas rozwija się w sposób bezobjawowy albo powoduje jedynie nieznaczne objawy.

Większość (95%) nowotworów złośliwych gruczołu krokowego to tzw. gruczolakoraki (raki gruczolowe). W sterczu mogą się rozwijać również inne nowotwory złośliwe – mięsaki, raki z nabłonka przejściowego odcinka cewkowego stercza itp. W gruczole krokowym często występuje też niezłośliwy nowotwór – gruczolak stercza.

Gruczolakorak stercza, jak każdy nowotwór złośliwy, może tworzyć przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych (najczęściej zajmuje charakterystyczne grupy węzłów chłonnych w miednicy) oraz do odległych narządów (cechą charakterystyczną tego nowotworu jest tworzenie przerzutów do kości; rzadziej przerzuty do płuc, mózgu i wątroby). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich.

W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego, w którym tzw. leczenie radykalne (operacja lub radioterapia) nie jest możliwe, zaleca się najczęściej hormonoterapię. Podawanie leków hormonalnych w procesie leczenia raka gruczołu krokowego ma prowadzić do oczekiwanego obniżenia stężenia androgenów, wiąże się jednak z obniżeniem gęstości mineralnej kości, osteoporozą, hiperkalcemią i zmniejszaniem masy kostnej.

Przebieg choroby głównej, jak i przerzutów związany jest z silnymi dolegliwościami bólowymi.

W przypadkach zaawansowanych do najczęściej występujących objawów należą dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa lędźwiowego (w dolnej części pleców – zwykle są wynikiem przerzutów w tej części kręgosłupa), objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu oraz inne dolegliwości.

Najlepszą metodą oceny układu kostnego pod kątem występowania przerzutów jest scyntygrafia, ale stosuje się ją tylko wówczas, gdy występują objawy wskazujące na przerzuty (np. dolegliwości bólowe kości czy zwiększone stężenie enzymu charakterystycznego dla zwiększonej aktywności komórek odpowiedzialnych za rozkładanie tkanki kostnej – fosfatazy zasadowej alkalicznej).

Przedmiotem oceny jest program lekowy leczenia przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, ang. *castration resistant prostate cancer*).

Populację docelową w raporcie stanowią dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi licznymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby (w ocenie PSA lub radiologicznej), po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

### Rokowanie

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przeżywalność jest znacznie ograniczona wraz z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi.

W momencie rozpoznania 22% pacjentów ma stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty. W jednym z badań potwierdzono, że u 90% pacjentów z rakiem prostaty, u których doszło do przerzutów kostnych doszło do zgonu.

### Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Szacuje się, że jest obecnie drugim (po raku płuca) pod względem częstości nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce.

Liczba nowo rozpoznawanych zachorowań (zachorowalność) w Polsce na ten nowotwór szybko się zwiększa. Każdego roku notuje się około 2–2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim.

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów potwierdzają tendencję wzrostową w ostatnich latach w odniesieniu do zachorowalności na raka gruczołu krokowego i liczby zgonów z jego powodu.

<b>C.61</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
<b>Zachorowalność</b>	7638	8269	9142	9273	10318	10948
<b>Liczba zgonów</b>	3932	3892	4041	3940	4085	4199

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych kości lub zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego zaleca się takie interwencje jak napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT), stosowanie denosumabu i bisfosfonianów, podawanie radioizotopów stront-89 i samar-153 (<sup>89</sup>Sr i <sup>153</sup>Sm). Wśród interwencji rekomendowanych we wnioskowanym wskazaniu, jako opcję terapeutyczną wymienia się także dichlorek radu-223.

Aktualne standardy postępowania według Polskiej Unii Onkologii (PUO 2013) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym w przebiegu raka gruczołu krokowego wskazują możliwość stosowania kwasu zoledronowego u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA, w celu opóźnienia wystąpienia tak

zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE, ang. *skeletal related events*). Wytyczne te wskazują także możliwość stosowania denosumabu.

Wytyczne PUO wskazują także, na nowe leki hormonalne możliwe do zastosowania w tej grupie chorych – abirateron i enzalutamid. Wytyczne wymieniają także izotop Ra-223.

Wymieniane w rekomendacjach klinicznych, jako technologie alternatywne, inne radioizotopy: stront-89 i samar-153 ( $^{89}\text{Sr}$  i  $^{153}\text{Sm}$ ), obecnie są dostępne w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów w zakresie terapii izotopowej w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, w świadczeniach – terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu (5.10.00.0000027) oraz terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości – podanie izotopu samaru (5.10.00.0000028). Stront-89 i samar-153 są dostępne również w ramach świadczeń onkologicznych w świadczeniach – leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości- $^{89}\text{Sr}$  (5.07.01.0000030) oraz leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości- $^{153}\text{Sm}$  (5.07.01.0000032).

Denosumab jest obecnie finansowany z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, we wskazaniu innym niż wnioskowany: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Kwas zoledronowy znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i jest finansowany w ramach grupy limitowej „146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy” we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji i wydawany pacjentom za opłatą ryczałtową.

We wskazaniu C61 jest obecnie refundowany octan abirateronu (AA) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Xofigo jest produktem radiofarmaceutycznym, emitującym cząstki alfa. Rad-223 występuje w nim w postaci dichlorku radu-223, wykazuje powinowactwo do kości i z minerałem kostnym – hydroksyapatytem tworzy kompleksy. Wykazuje przy tym działanie cytotoksyczne.

Wg ChPL produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy stosowania dichlorku radu-223 w ramach programu lekowego leczenia przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61).

Kryteria kwalifikacji do programu, obejmują dorosłych pacjentów ze stanem sprawności ogólnej 0-2 według ECOG i m. in. z histologiczne lub cytologiczne rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego; kastracyjnym stężeniem testosteronu (poniżej 50 ng/dl) lub po wykonanej kastracji chirurgicznej; z progresją nowotworu lub wystąpieniem objawów progresji zmian w badaniach obrazowych; potwierdzoną obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości; bólami kostnymi i stałego stosowania leków przeciwbólowych; brakiem przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, leczeniem docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu, występujących łącznie.

Obecnie obowiązuje objęty refundacją program lekowy „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w którym pacjenci otrzymują leczenie octanem abirateronu.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dichlorku radu-223 z innymi technologiami refundowanymi we wskazanej we wniosku populacji wykonano porównanie pośrednie dichlorku radu-223 (Ra-223) z octanem abirateronu (AA) dla subpopulacji pacjentów po leczeniu docetakselem oraz porównanie bezpośrednie dichlorku radu-223+BSC z placebo+BSC (ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie objawowe) dla subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia docetakselem. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dichlorku radu-223 wykonano na podstawie badania pierwotnego (ALSYMPCA), do poszerzonej oceny bezpieczeństwa wykorzystano także wyniki badania II fazy Nilsson 2007:

- ocenionych na 5/5 pkt. w skali Jadad;
- prowadzonych na łącznej populacji 985 pacjentów;
- okresem obserwacji 3 letnim planowanym, nie podano jednak informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy; ALSYMPCA); 18 miesięcy dla pierwszej analizy OS i 24 miesiące do analizy uaktualnionej (Nilsson 2007);
- okresem leczenia 12 – 20 tygodni;
- z hipotezą *superiority* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).

#### Wyniki

##### Ra-223 vs AA

Brak jest istotnych statystycznie różnic porównania pośredniego dichlorek radu-223 z octanem abirateronu dla każdego z ocenianych punktów końcowych.

##### Ra-223 +BSC vs PLC+BSC

Istotną statystycznie przewagę Ra-223 wykazano dla wszystkich ocenianych punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego,
  - w populacji po wcześniejszym leczeniu docetakselem: mediana 14,4 vs 11,3 HR 0,71 (0,56; 0,89)
  - w populacji bez wcześniejszego leczenia docetakselem: mediana 16,1 vs 11,5 HR 0,74 (0,56; 0,99)
  - w populacji ogólnej ITT: mediana 14,9 vs 11,3 HR 0,70 (0,58; 0,83) p<0,001
- czas do progresji PSA
  - w populacji ogólnej ITT: mediana 3,6 vs 3,4 HR 0,64 (0,54; 0,77) p<0,001 (anal. zgodna z protokołem)

- czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym,  
-w populacji po wcześniejszym leczeniu docetakselem: mediana 13,5 (11,3; 18,9) vs 7,8 (6,2; 10,2) HR 0,61 (0,46; 0,82)  $p < 0,00087$

- czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej oraz jakość życia wg FACT-P:  
-w populacji ogólnej ITT: mediana 7,4 vs 3,8 HR 0,17 (0,13; 0,22)  $p < 0,001$  (anal. zgodna z protokołem).

Tylko czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w populacji bez wcześniejszego leczenia docetakselem był dla Ra-223 mniej korzystny: mediana 17,0 (13,6; 18,3) vs 19,5 (9,0; 19,5) HR 0,74 (0,50; 1,00)  $p < 0,12$ , ale różnica nie była IS. (W publikacji źródłowej Sartor 2014 dane nieco się różnią: PLC: 19,5 (7,9; 29,0) HR: 0,74 (0,50; 1,09)  $p < 0,12$ ).

Różnice nie były istotne statystycznie dla: czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w subpopulacji pacjentów nie leczonych wcześniej docetakselem, a także w przypadku przeżycia całkowitego OS pacjentów w subpopulacji po wcześniejszym leczeniu docetakselem, ale jedynie w analizie wstępnej (*interim*).

### Ocena bezpieczeństwa

#### Ra-223 +BSC vs PLC+BSC

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

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

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

#### Ra-223 vs AA

W porównaniu pośrednim dichlorku radu-223 z octanem abirateronu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu

Jedynie statystycznie istotną różnicę wykazano w częstości występowania zakażeń dróg moczowych NNT=19 (10; 1000).

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

#### Nilsson 2007

W badaniu II fazy Nilsson 2007 ocena bezpieczeństwa wykonana została w populacji chorych otrzymujących co najmniej 1 iniekcję dichlorku radu-223 lub placebo na 4 zaplanowane (ChPL dla preparatu Xofigo przewiduje 6 iniekcji).

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść Ra-223 zaobserwowano dla częstości wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- neutropenia 24% Ra-223 vs 0% PLC; RR 15,48 (1,69; 153,25);
- leukopenia 33% Ra-223 vs 10% PLC; RR 3,33 (1,13; 10,45),
- zaparcia 36% Ra-223 vs 6% PLC; RR 5,64 (1,59; 21,53) oraz
- zmęczenie 15% Ra-223 vs. 0% PLC; RR 10,34 (1,09; 104,96).

Według charakterystyki produktu leczniczego najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo były biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Zahamowanie czynności szpiku kostnego  
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo zgłaszano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w szczególności małopłytkowość, neutropenię, leukopenię i pancytopenię
- Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy  
Nie badano ani bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Xofigo u pacjentów z chorobą Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Biorąc pod uwagę wydalanie produktu Xofigo z kałem, promieniowanie może powodować nasilenie ostrego zapalenia jelit.
- Złamania kości  
U pacjentów ze złamaniami kości należy wykonać stabilizację ortopedyczną złamań przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Xofigo.
- Martwica kości szczęki  
U pacjentów leczonych bisfosfonianami i Xofigo nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki.
- Wtórne nowotwory złośliwe  
Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad dziedzicznych. Może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (osteosarcoma), zespołu mielodysplastycznego i białaczki.

Na niepewność wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników o potencjalnych korzyściach zdrowotnych stosowania Ra-223 we wnioskowanej populacji wpływa szereg czynników. Należy zauważyć, że:

- ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie jednego badania;
- nie odnaleziono prób klinicznych zaplanowanych w populacji docelowej z licznymi (co najmniej 6) przerzutami do kości;
- w próbie dla Ra-223 ALSYMPCA uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej docetakselem, jak i pacjenci, którzy z powodu złego stanu zdrowia, niedostępności leku lub innych przyczyn nie byli nim leczeni; chorzy ci stanowili 57% populacji ocenianej w badaniu;
- analiza przeprowadzona w podgrupach spowodowała zmniejszenie wielkości poszczególnych populacji;
- w badaniach dla Ra-223 oraz AA wszyscy pacjenci mogli być objęci leczeniem wspomagającym, jednak zakres opcji terapeutycznych był szerszy w przypadku badania dla Ra-223 (ALSYMPCA);
- populacja badania dla komparatora AA (COU-AA-301) nie w pełni odpowiadała populacji docelowej. Uwzględniono pacjentów ogólnie z chorobą przerzutową. Chorzy bez przerzutów trzewnych odpowiadający populacji badania ALSYMPCA stanowili 71%; u 90% populacji obecne były zmiany kostne;
- około 30% chorych w podgrupie chorych bez przerzutów trzewnych otrzymywało leczenie jedną lub dwoma liniami leczenia chemioterapią (w tym potencjalnie dwoma liniami leczenia docetakselem);
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z AA u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator wyodrębnionych podgrup, co spowodowało zmniejszenie zakresu punktów

końcowych możliwych do oceny oraz zmniejszenie liczebności populacji w podgrupach lub konieczność wykonania porównania pośredniego w populacji ITT nie do końca zgodnej z populacją docelową.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) w 10-letnim horyzoncie czasowym, co w rozważanej populacji odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. Zastosowano technikę analityczną:

- analizę kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu oraz
- analizę minimalizacji kosztów dla porównania Ra-223 ze schematem abirateron+prednizon w populacji pacjentów po terapii docetakselem.

Przyjęte w analizach wnioskodawcy założenia nie odzwierciedlały realiów płatnika publicznego, zwiększały niepewność oszacowań i wymagały wprowadzenia korekt do obliczeń. M. in. w analizie wnioskodawcy przyjęto koszt AA na podstawie listy leków refundowanych, (gdzie nie uwzględnia się ewentualnego RSS możliwego do zastosowania w ramach leczenia pacjentów w programie lekowym), czyli wyższe koszty komparatora; niższą liczbę podań leku niż przewidziana w projekcie programu lekowego i ChPL, co obniża koszt terapii wnioskowanej, a także dłuższy czas trwania terapii AA i



równe koszty podania obu interwencji. Agencja wykonała obliczenia własne.

### Wyniki

Ponieważ koszty rozpatrywane z perspektywy NFZ jedynie nieznacznie różnią się od kosztów rozpatrywanych z perspektywy wspólnej, co wynika z tego, że pacjent w niewielkim stopniu partycypuje w kosztach wyniki przedstawiono z perspektywy wspólnej.

#### Ra-223 vs PLC

Dla porównania Ra-223 vs PLC jedyne zmienione założenie dotyczyło liczby podań Xofigo.

Wyniki analizy dla porównania Ra-223 vs PLC wskazują, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) bez RSS i (z RSS) odpowiednio 435 548 PLN (349 827 PLN).

Cena progowa zbytu netto leku Xofigo (w porównaniu do placebo) u pacjentów nieleczonych uprzednio docetaksem z perspektywy wspólnej wynosi [REDACTED] PLN.

Uwzględnienie 6-krotnego podania dichloru radu-223 spowodowało wzrost szacunkowych wydatków inkrementalnych o 17% oraz obniżenie ceny progowej.

Koszt wnioskowanej technologii dichlorkiem radu-223 w porównaniu do placebo znacznie przewyższa próg opłacalności kosztowej (119 577 zł) zarówno bez jak i z uwzględnieniem proponowanego RSS.

#### Ra-223 vs AA+P

Za najbardziej prawdopodobny wariant można uznać wariant w którym zmieniono jedynie koszt abirateronu.

Wyniki analizy dla porównania Ra-223 vs. AA+P wskazują, że różnica kosztów z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynosi bez RSS i (z RSS) odpowiednio 38 788 PLN ([REDACTED] PLN), a cena progowa wynosi [REDACTED].

Wariant uwzględniający wszystkie wprowadzone przez AOTMiT zmiany powinien być potraktowany jako wariant maksymalny analizy, którego wyniki dla porównania Ra-223 vs. AA+P wskazują, że różnica kosztów z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynosi bez RSS i (z RSS) odpowiednio 97 856 PLN ([REDACTED] PLN), a cena progowa wynosi [REDACTED].

Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana czasu trwania terapii octanem abirateronu oraz jego ceny.

W każdym z wariantów uwzględnionych w obliczeniach własnych Agencji, przyjęte zmiany skutkowały zmianą wyniku na niekorzyść Xofigo (większe wydatki lub mniejsze oszczędności w zależności od wariantu)

Na niepewność wykonanych oszacowań wpływa:

- trudność w oszacowaniu średniego czasu trwania leczenia schematem AA+P w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, związana z krótkim okresem działania programu leczenia abirateronem wprowadzonego w 2014 r.
- wartości użyteczności stanów w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przedstawiony w analizie wnioskodawcy przegląd, ale nieopublikowane wyniki badania ALSYMPCA. Ponadto przyjęte wartości użyteczności dla stanów zdrowia: *przed progresją* oraz *po progresji* na podstawie nieopublikowanych danych, nie wydają się odpowiadać rzeczywistym wartościom użyteczności, gdyż [REDACTED]
- prawdopodobny RSS zastosowany dla AA wpływa na zmianę realnych kosztów ponoszonych przez płatnika w programie leczenia RGK octanem abirateronu.

- zastrzeżenia budzi sposób obliczenia kosztu leczenia zdarzeń kostnych i duża różnica pomiędzy kosztem leczenia SRE pacjentów stosujących Ra-223 i AA+P, powodująca zawyżenie kosztów komparatora i zaniżenia kosztów inkrementalnych.
- należy zauważyć, że abirateron nie jest komparatorem Xofigo dla wszystkich pacjentów stosujących uprzednio DTX, gdyż może być stosowany jedynie u pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG, podczas gdy Ra-223 może być stosowany u pacjentów w stanie sprawności 0-2. Na podstawie charakterystyki pacjentów badania ALSYMPCA [Parker 2013] oraz COU-AA-301 [de Bono 2011] w analizie wnioskodawcy oszacowano, że w rozpatrywanym stanie klinicznym pacjenci z ECOG 0-1 stanowią 90% populacji pacjentów z ECOG 0-2.

**Wskazanie czy zachodzą 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 (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Xofigo nad octanem abirateronu, w przypadku populacji pacjentów po leczeniu docetakselem w stanie sprawności ECOG 0-1 zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana urzędowa cena zbytu leku Xofigo wynosi [REDACTED].

Przyjęcie przez Agencję założenia dotyczącego 6-krotnej liczby podań Xofigo na podstawie projektu programu lekowego, zerowych kosztów podania leków w schemacie AA+P, czasu trwania leczenia schematem AA+P równego 95 dni, kosztu abirateronu na poziomie 0,2530 zł/mg, (obliczenia na podstawie udostępnionych przez NFZ danych dotyczących sprawozdanej ilości substancji czynnej abirateroni acetat oraz wartości refundacji w programie „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r) powoduje, że oszacowana urzędowa cena zbytu leku Xofigo wynosi [REDACTED].

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego wykonano analogicznie, jak analizę wnioskodawcy, z perspektywy płatnika (NFZ) w 2,5 letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015-2017 przy założeniu, że ewentualna refundacja Xofigo rozpoczyna się od lipca 2015 r.

Prognozy dotyczące udziałów w rynku przyjęto na podstawie opinii ekspertów, przy czym założono, że wartości udziałów zostaną osiągnięte w pierwszym roku po wprowadzeniu programu.

Z uwagi na potrzebę dostosowania oszacowań wpływu na budżet decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii do rzeczywistości płatnika publicznego Agencja przeprowadziła obliczenia własne, korygując czas trwania leczenia abirateronem oraz jego cenę jednostkową wykorzystując dane NFZ.

Uzyskane wyniki wskazują na wzrost inkrementalnych wydatków NFZ o około 13, 18 i 29 mln zł (wariant bez RSS) lub [redacted] (z uwzględnieniem RSS) w wariantach maksymalnych. W wariantach najbardziej prawdopodobnym, uwzględniającym jedynie zmianę ceny abirateronu, odpowiednio 11, 22, 23 mln zł (wariant bez RSS) lub około [redacted] (z uwzględnieniem RSS).

Należy zwrócić uwagę, że testowane zmiany powodują wzrost wydatków inkrementalnych poprzez obniżenie wydatków scenariusza istniejącego, a nie poprzez podwyższenie wydatków scenariusza nowego.

Wskazać należy, że przy miesięcznych kosztach nowej terapii wyższej od miesięcznych kosztów terapii zastępowanej, szansa na uzyskanie oszczędności jest niestety ograniczona.

Na niepewność wykonanych oszacowań wpływają:

- trudności w określeniu czasu trwania leczenia schematem AA+P związane z krótkim okresem działania programu leczenia abirateronem wprowadzonego w 2014 r.;
- z uwagi na szereg potencjalnych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania we wnioskowanej populacji trudne jest prognozowanie w odniesieniu do ewentualnych zmian w budżecie wynikających z objęcia refundacją wnioskowanej technologii;

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił propozycję odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka [redacted]

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza jedynie ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Doprecyzowania i zmian wymaga niejednoznacznie zdefiniowane w projekcie programu pojęcie progresji nowotworu;

Do programu kwalifikowani są pacjenci z co najmniej 6 przerzutami do kości, jednak należałoby rozważyć objęcie programem również chorych z mniejszą liczbą przerzutów. Proponuje się rozważenie ryzyka i korzyści między utrzymaniem tego zapisu (potencjalna wyższa skuteczność leku, ale kryterium segreguje pacjentów w sposób niesprawiedliwy, pacjenci z mniejszą liczbą przerzutów mogą większą szansę na przeżycie), a jego usunięciem (które skutkować może wzrostem populacji, obniżeniem skuteczności praktycznej, ale bez dzielenia pacjentów). W badaniu ALSYMPCA, w analizie post hoc wykazano wyższą skuteczność dichloru radu-223 w subpopulacji pacjentów z większą liczbą przerzutów do kości porównaniu do chorych z mniejszą liczbą przerzutów. Wnioskowanie na podstawie post hoc jest ograniczone.

Kryterium spodziewanej długości życia powyżej 6 miesięcy zaczerpnięte z badania klinicznego może dawać szansę, że wyniki z badania klinicznego będą w większym stopniu przekładać się

na rzeczywistość praktyki klinicznej, ale z uwagi na fakt, że jest to kryterium nieobiektywne i obciążone sporym ryzykiem błędu, sugeruje się jego usunięcie.

Zmiana w zakresie tych dwóch kryteriów może zwiększać populację o min. kilkadziesiąt osób (nie przedstawiono w analizach wnioskodawcy dla jakiego odsetka pacjentów należy spodziewać się przeżycia powyżej 6 miesięcy).

Różnice między programami wnioskowanym i obowiązującym są znaczne, ale zasadne wydaje się wyważenie ryzyk i korzyści związanych z ustanowieniem dwóch odrębnych programów i jednego wspólnego dla obu interwencji. Ustanowienie jednego lub dwóch programów lekowych wymaga ujednoczenia zapisów, rozstrzygnięcia kwestii podziału budżetu przeznaczonego na realizację świadczeń (możliwość wyodrębnienia środków na dodatkowy program vs zapewnienie sprawiedliwego dostępu do leczenia przy różnych kosztach terapii w ramach jednego programu); organizacji udzielania świadczeń (dwa odrębne programy mogą nie być zakontraktowane przez tych samych świadczeniodawców); poniesienia kosztów administracji programem u świadczeniodawcy i NFZ.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił dwie propozycje rozwiązań:

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

Wybór leków uzasadniono upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych: Erbitux (cetuksymab) oraz Viread (fumaran tenofowiru dizoproksylu).

Objęcie refundacją leków generycznych, zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 ustawy o refundacji, spowoduje obniżenie wydatków NFZ przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25%, co powinno uwolnić środki finansowe w wysokości około 10,5 mln zł rocznie.

W opinii wnioskodawcy wdrożenie proponowanych rozwiązań przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Xofigo w ramach wnioskowanego programu lekowego wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej: [redacted], ale tylko w wariantcie z zastosowaniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W opinii Agencji należy przyjąć założenie, że realny termin wdrożenia proponowanych rozwiązań będzie późniejszy niż przyjęty przez wnioskodawcę, stąd w roku 2015 oszczędności płatnika będą o połowę niższe niż w kolejnych latach i wyniosą [redacted] (po uwzględnieniu RSS). Przy braku RSS dodatkowe wydatki NFZ nie będą zrównoważone za pomocą rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących możliwości stosowania dichlorku radu-223 we wnioskowanym wskazaniu:

- NCCN 2015 rekomenduje stosowanie dichlorku radu-223 jako terapię I rzutu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów do narządów trzewnych, z objawowymi przerzutami do kości. Może być stosowany w połączeniu z denosumabem i bisfosfonianem. Stosowanie dichlorku radu-223 jest zalecane zarówno w terapii I rzutu, jak i w terapii II rzutu w populacji po niepowodzeniu terapii z docetakselem i w populacji po niepowodzeniu terapii octanem abirateronu/enzalutamidem. Stront-89 i samar-153 stanowią

leczenie paliatywne i nie powodują przedłużenia przeżycia (w przeciwieństwie do dichlorku radu-223).

- EAU 2014 rekomenduje stosowanie dichlorku radu-223\* u pacjentów z progresją opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po niepowodzeniu terapii docetakselem:
  - bez przerzutów do narządów wewnętrznych, z objawowymi przerzutami do kości.
  - lub z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu, z przerzutami do narządów wewnętrznych, z objawowymi przerzutami do kości.
- AUA 2015 rekomenduje stosowanie dichlorku radu-223 u pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez/po wcześniejszej chemioterapii docetakselem, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych. Dodatkowo, wskazano, że dichlorek radu-223 może być zastosowany u pacjentów w złym stanie ogólnym bez wcześniejszej chemioterapii docetakselem w przypadkach, gdy zły stan zdrowia wiąże się z objawami przerzutów do kości.
- ASCO/CCO 2014 rekomenduje zastosowanie terapii dodatkowych do terapii supresji androgenów u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, które wykazują poprawę przeżycia oraz jakości życia, tj. octan abirateronu + prednizon, enzalutamid, docetaksel + prednizon, a także dichlorek radu-223\* – w przypadku przerzutów do kości.
- CUA-CUOG 2013 wskazuje, że dichlorek radu-223 może w przyszłości stanowić potencjalną opcję leczenia.
- SEOM 2014 - w przypadku progresji choroby u pacjentów po leczeniu docetakselem opcje terapeutyczne obejmują: kabazytaksel, abirateron lub enzalutamid oraz dichlorek radu-223. Wskazano, że leczenie dichlorkiem radu-223 może być rozważone u pacjentów wyłącznie z chorobami kości i z guzami mniejszymi niż 2 cm.
- PTOK/PUO 2013 PUO wskazuje, że u chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop 223 Rad [do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez Federal Drug Administration (FDA)] wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo.
- Prescrire 2012 - radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) oraz terapia radioizotopami jest stosowana w celu uśmierzania bólu u pacjentów z przerzutami kostnymi. Wskazano dwa randomizowane badania, w których podawanie dichlorku radu-223 pacjentom z RGK po depresji androgenowej wpływało na zwiększoną przeżywalność. Na podstawie badań niskiej jakości skuteczność dichlorku radu-223 podawanego dożylnie wydaje się podobna do strontu-89.

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

- HAS 2014 rekomenduje finansowanie dichlorku radu-223 w ramach lecznictwa szpitalnego w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych.
- NICE 2014 w projekcie rekomendacji poddanych konsultacjom społecznym NICE rekomenduje stosowanie dichlorku radu-223 w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, jedynie w przypadku pacjentów leczonych uprzednio docetakselem i

pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny po obniżonej cenie w ramach *patient access scheme*. W projekcie rekomendacji podkreślono, że jej treść może ulec zmianie po konsultacjach.

- w przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej docetakselu, pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia docetakselem lub dla których nie jest ono odpowiednie, ze względu na istnienie pewnych niepewności w modelu i danych pochodzących z badania klinicznego, eksperci NICE nie rekomendują stosowania dichlorku radu-223 w tej grupie pacjentów.

-w populacji pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej docetaksel, do porównania z octanem abirateronu eksperci NICE zdecydowali się uznać, że najbardziej prawdopodobny współczynnik ICER zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu co pozwoli uznać dichlorek radu-223 za technologię efektywną kosztowo.

- MSAC 2014 australijska rekomenduje finansowanie dichlorku radu-223 w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości, dla pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:
  - dwa lub większa liczba przerzutów do kości
  - stan sprawności 0-2 wg skali ECOG
  - niepowodzenie lub przeciwwskazania do terapii docetakselem.Maksymalna liczba iniekcji: 6 iniekcji w odstępach 4-tygodniowych.
- NCPE 2014 nie rekomenduje finansowanie dichlorku radu-223 w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z obecnymi przerzutami do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych, biorąc pod uwagę cenę produktu zaproponowaną przez wnioskodawcę.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xofigo:

- refundowany jest w 4 krajach EU/EFTA (Austria, Belgia, Luksemburg, Niemcy) (na 30 wskazanych)
- i wydawany jest tam bezpłatnie.
- w żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-410/BRB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xofigo; dichlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223), EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223), EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”.

2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2015.
3. <http://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego>
4. Krajowy Rejestr Nowotworów (data dostępu 23.03.2015)  
<http://epid.coi.waw.pl/krn/english/index.asp>