



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Raport nr: OT.4320.8.2018

Data ukończenia: 26.06.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>American Urological Association</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>)
HRPC	hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>Hormone Resistant Prostate Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PCWG	Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty (ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i>)
PO	poziom odpłatności
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate-specific antygen</i>)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
Ra-223	dichlorek radu 223
RADAR	Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SIOG	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej (ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i>)
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
WLF	wysokość limitu finansowania
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223	6
3. Interwencja oceniana	10
3.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji.....	10
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4. Opinie ekspertów.....	11
5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	13
5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	13
5.2. Przegląd systematyczny.....	16
5.2.1. Metodologia	16
5.2.2. Wyniki	17
6. Finansowanie ze środków publicznych	19
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
6.2. Wydatki płatnika publicznego	20
7. Podsumowanie	21
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)	2018-06-06
i znak pisma zlecającego	PLA.4604.366.2018.MB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Xofigo (Radium dichloridum Ra223), roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/ml w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Typ zlecenia:

Art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Xofigo (Radium dichloridum Ra223), roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/ml

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy
Źródło: ChPL Xofigo

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 04.06.2018 r., znak PLA.4604.366.2018.MB (data wpływu do AOTMiT 06.06.2018) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (Radium dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem. Proponowana zmiana obejmuje definicję progresji choroby zawartej w pkt. 4.1. ppkt 3) lit.a) ww. programu lekowego. Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wpływu zmiany na zwiększenie populacji pacjentów leczonych oraz na długość trwania terapii, w tym koszty.

Tabela 1. Zestawienie analizowanych zapisów programu lekowego B.56

Obecny zapis	Proponowany zapis
4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223	
4.1. Kryteria kwalifikacji:	
3) progresja nowotworu definiowana jako: a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml	3) progresja nowotworu definiowana jako: a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianej technologii medycznej względem aktualnej charakterystyki produktu leczniczego pod kątem zarejestrowanych wskazań, zalecanego dawkowania oraz działań niepożądanych;
- opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących określenia progresji nowotworu w oparciu o stężenie PSA;
- przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych w kontekście określonych kryteriów włączenia lub punktów końcowych, które definiują progresję nowotworu jako wzrost stężenia PSA;
- przeprowadzono oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na populację objętą programem lekowym oraz na długość trwania terapii, w tym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, na podstawie dostępnych danych i opinii ekspertów;

Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak gruczołu krokowego ICD-10 C61

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym, będącym częścią składową męskiego układu płciowego (*NIH 2006*). Rak gruczołu krokowego (nazywany inaczej rakiem prostaty lub rakiem stercza; PC, z ang. *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem litym tego narządu. Wywodzi się on pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

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

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

Tabela 2. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013)

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

[AWA OT.4351.7.2015]

Obraz kliniczny

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

Siedemdziesiąt procent przypadków raka prostaty to rak powstały w obrębie obwodowej części gruczołu krokowego – często przybiera postać wieloogniskową. Podczas początkowego stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i nie wywołuje żadnych objawów klinicznych. Następnie dochodzi do wzrostu masy nowotworu, naciekania sąsiednich tkanek i narządów oraz obejmowania przestrzeni okołonerkowych. W dalszym toku rozwoju zajęte zostają pęcherzyki nasienne, a także szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego, co może być przyczyną wystąpienia wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu lokalnemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów

narządowych. Przerzuty odległe powstają na drodze rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Na początku zostają zajęte węzły chłonne zastłonowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne umiejscowione są z reguły w kościach (mają charakter osteoblastyczny lub osteoblastycznolityczny i zwykle występują w żebrach, kościach miednicy i czaszki, nasadach kości długich oraz kręgosłupie), rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W kościach przerzuty szerzą się do przestrzeni wypełnionych przez szpik, co skutkuje zmniejszeniem jego ilości, a w konsekwencji niedokrwistością (*Krzemieniecki 2013, PUO 2013*).

Objawy raka prostaty są zależne od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem objawy zwykle nie występują lub są podobne do tych, obserwowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego lub neurogennych czy miażdżycowych zaburzeniach funkcji dolnych dróg moczowych (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia); czasem odnotowuje się krwinkomocz. Z kolei w przypadku zaawansowanego stadium schorzenia występują m.in. ból kostny, utrata masy ciała czy objawy ucisku na rdzeń kręgowy (*Dadej 2002, Krzemieniecki 2013*). [AWA OT.4351.7.2015]

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej notowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje się wyraźne różnice regionalne (...). W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania (po raku płuca) litym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn; także w krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie (*EAU 2013, Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007*).

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (*Krzemieniecki 2013*) rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego (*Krzemieniecki 2013, Milecki 2008*). W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (*PUO 2013*). Z kolei dane dotyczące roku 2011 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że raka gruczołu krokowego rozpoznano u 10 318 mężczyzn, a w 4085 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 55,23 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 21,16 przypadku na 100 000 osób na rok (*KRN 2014*). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy (*PUO 2013*). [AWA OT.4351.7.2015]

Diagnostyka

Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta (*PUO 2013*). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca (*Krzemieniecki 2013, Terlikiewicz 2006*). [AWA OT.4351.7.2015]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka gruczołu krokowego zależne jest od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (...). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). (...) W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie

hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA (*Dadej 2002, PUO 2013*). [AWA OT.4351.7.2015]

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat (*Krzemieniecki 2012*). [AWA OT.4351.7.2015]

3. Interwencja oceniania

3.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 3. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego Xofigo

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	Xofigo (Radium dichloridum Ra223), roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/ml
Substancja czynna	Każdy mL roztworu zawiera 1100 kBq dichlorku radu Ra-223 (dichlorek radu-223), co odpowiada 0,58 ng radu 223 w dniu kalibracji. Rad jest obecny w roztworze w postaci wolnego jonu. Każda fio ka zawiera 6 mL roztworu (6,6 MBq dichlorku radu-223 w dniu kalibracji).
Kod ATC	Różne radiofarmaceutyki lecznicze, kod ATC: V10XX03
Droga podania	Dożylna
Oceniane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Xofigo jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii, emitującym cząstki alfa. Jego substancja czynna, rad-223 (w postaci dichlorku radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym - hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emiterów alfa (80 keV/μm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej in vivo. Zasięg oddziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 μm (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.
Dawkowanie	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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13 listopada 2013
Status leku sierociego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Lek Xofigo znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (<u>opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta</u>). Symbol czarnego trójkąta oznacza, że dany lek jest monitorowany jeszcze staranniej niż inne. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone.

Źródło: ChPL Xofigo (dostęp 18.06.2018 r.)

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie 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)” było przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla ww. produktu leczniczego.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, wyniki ww. oceny Agencji realizowanej w ramach zlecenia nr [015/2015](#) w BIP Agencji – m.in. AWA nr AOTMiT-OT-4351-7/2015: 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)”, dostępne są w domenie publicznej.

Wydano warunkowe stanowiska/rekomendacje:

- stanowisko Rady Przejrzystości nr [138/2015](#) z dnia 30 marca 2015 r. w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach ww. programu lekowego,
- rekomendacja nr [26/2015](#) z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach ww. programu lekowego.

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

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/> (dostęp: 18.06.2018)

4. Opinie ekspertów

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ocena proponowanej zmiany	„Celem zaproponowanej zmiany jest ujednoczenie kryteriów wszystkich leków w programie (abirateron i enzalutamid – dotychczas 2 ng/ml). Analogiczny cel – tzn. ujednoczenie zapisów dla wszystkich leków w programie – ma również proponowane wprowadzenie zapisu o konieczności wykonywania badań PSA w rytmie 3-miesięcznym (dotychczas 1 miesiąc).”
Wpływ proponowanej zmiany na wzrost populacji	„Zwiększenie populacji chorych nastąpi o około 10%”
Wpływ proponowanej zmiany na czas leczenia	„Nie nastąpi wydłużenie czasu leczenia (ogólna liczba dawek – określona w programie i w opracowaniu Charakterystyka Produktu Leczniczego).”
Zmiana kryteriów wyłączenia	„Nie wystąpią dodatkowe kryteria”
Inne	„Kryterium stężenia PSA 2 ng/ml jest powszechnie przyjęte”

5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących definicji progresji PSA w przebiegu nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC – ang. *Castration-resistant prostate cancer*), Agencja przeprowadziła wyszukiwanie na następujących stronach:

- Pubmed - www.pubmed.gov;
- GIN - <http://www.g-i-n.net/>;
- National Guideline Clearinghouse - www.guideline.gov;
- TRIP Database - www.tripdatabase.com;
- AHRQ - <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>;
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia <http://www.who.int/en>
- Francja - Prescrire International (ang) - <http://www.prescrire.org/>;
- NICE - <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Strony towarzystw naukowych odpowiednich dla danej specjalności:
 - American Urological Association (AUA)
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)
 - European Association of Urology (EAU)
 - European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)
 - International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.06.2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 13 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu i diagnostyce nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC – ang. *Castration-resistant prostate cancer*).

Rak gruczołu krokowego opornego na kastrację definiowany jest we wszystkich wytycznych jako progresja choroby występująca pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu, manifestowana klinicznie jako stały wzrost poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) w surowicy.

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, tylko w 5 publikacjach (AUA 2015, EAU 2017, PTU/EAU 2011, EAU/ESTRO/SIOG 2016 oraz PCWG2) przedstawiono definicję progresji nowotworu, w której odniesiono się do kryterium poziomu PSA w surowicy. W wymienionych wytycznych, jednym z kryteriów rozpoznania CRPC stanowi wzrost stężenia PSA ≥ 2 ng/ml. Zostało to potwierdzone przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, według którego „kryterium stężenia PSA 2 ng/ml jest powszechnie przyjęte”.

Jedynym odniesieniem do kryterium stężenia PSA ≥ 5 ng/ml znajdującego się w zapisach aktualnego programu lekowego leczenia nowotworu prostaty opornego na kastrację, odnaleziono w wytycznych PCWG1 z 1999 r., które zostały zaktualizowane i zmienione w 2008 r. Zmiana definicji progresji PSA w zaktualizowanych wytycznych PCWG 2 względem wytycznych PCWG 1 z 1999 r. dotyczyła redukcji wymaganego kryterium wzrostu PSA z 5 ng/ml do 2 ng/ml, oraz redukcji wymaganego wzrostu PSA ponad nadir z 50% do 25%.

Rad-223 zalecany jest u pacjentów z CRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych.

Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące definicji progresji PSA w przebiegu nowotworu prostaty opornego na kastrację

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PCWG 2</p> <p>The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</p>	<p>Celem PCWG jest przedstawienie rekomendowanych kryteriów kwalifikacji i punktów końcowych w badaniach oceniających skuteczność systemowej terapii u pacjentów z postępującym rakiem prostaty opornym na kastrację.</p> <p>W 1999 r. Grupa robocza ds. antygenu specyficznego dla prostaty (<i>the Prostate-Specific Antigen Working Group- C1</i>) opublikowała wyniki konsensusu dotyczącego przyjętych kryteriów dla badań klinicznych fazy II. Kryteria PCWG 2 z 2008 r dopracowały i zaktualizowały istniejące kryteria kwalifikacji i skupiły się na pomiarze efektów leczenia umożliwieniu wykazania korzyści klinicznych w ostatecznych badaniach fazy III.</p>

	<p>PCWG2 definiuje progresję PSA jako wzrost PSA o 25% powyżej najniższego (nadir) lub wyjściowego poziomu, w zależności od tego, która wartość jest niższa oraz bezwzględny wzrost PSA o ≥ 2 ng/ml, potwierdzony powtórным badaniem 3 lub więcej tygodni później. Ta definicja ma zastosowanie do wszystkich pacjentów, niezależnie od wielkości wcześniejszego spadku PSA.</p> <p>U pacjentów, u których po leczeniu zasadniczym nie udokumentowano żadnego spadku w stosunku do wartości wyjściowych, PCWG 2 definiuje progresję PSA jako wzrost o 25% od wartości początkowej wraz ze wzrostem wartości bezwzględnej o 2 ng/ml lub więcej po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>Zmiana definicji progresji PSA w zaktualizowanych wytycznych PCWG 2 względem wytycznych PCWG 1 z 1999 r. dotyczyła redukcji wymaganego kryterium wzrostu PSA z 5 ng/ml do 2 ng/ml, oraz redukcji wymaganego wzrostu PSA ponad nadir z 50% do 25%.</p> <p>PCWG 2 wyraziło opinię, że kryterium wymagające wzrostu PSA o 5 ng/ml ponad nadir jest zbyt wysokie, szczególnie dla tych pacjentów, u których PSA wynosiło poniżej 5 ng/ml w momencie rozpoczęcia leczenia, u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości, które nie wytwarzają dużych ilości PSA oraz dla pacjentów, którzy osiągają najniższe wartości po leczeniu, spadające poniżej 5 ng/ml.</p> <p>Poniżej przedstawiono zmiany w definicji progresji PSA zaprezentowane w zaktualizowanych wytycznych PCWG 2.</p> <p>Tabela 6. Sugerowane punkty końcowe w badaniach klinicznych fazy II w raku prostaty</p> <table border="1" data-bbox="438 846 1428 1227"> <thead> <tr> <th>Zmienna</th> <th>PCWG1 (1999)</th> <th>PCWG2 (2008)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progresja PSA</td> <td>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa</td> <td> <p><u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy)</p> <p><u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>W 2016 r. opublikowano aktualizację wytycznych PCWG 3, w których zachowano definicję progresji nowotworu prostaty opornego na kastrację przedstawioną w PCWG 2 w 2008 r.</p>	Zmienna	PCWG1 (1999)	PCWG2 (2008)	Progresja PSA	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa	<p><u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy)</p> <p><u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.</p>
Zmienna	PCWG1 (1999)	PCWG2 (2008)					
Progresja PSA	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa	<p><u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy)</p> <p><u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.</p>					
<p>AUA 2015 American Urological Association</p>	<p>Jedną z pierwszych klinicznych manifestacji nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC –ang. <i>Castration-resistant prostate cancer</i>) jest wzrost PSA pomimo kastracji farmaceutycznej lub chirurgicznej.</p> <p><i>Grupa robocza ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG2 - The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2)</i> definiuje niepowodzenie leczenia jako</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost stężenia PSA > 2 ng/ml ponad nadir (najniższa wartość); wzrost stężenia PSA o co najmniej 25% w stosunku do najniższego poziomu; wzrost stężenia PSA potwierdzone przez kolejne badanie powtórzone co najmniej trzy tygodnie później; kastracyjny poziom testosteronu (poniżej 50 ng/ml); brak objawów radiologicznych choroby przerzutowej. 						
<p>EAU 2017 European Association of Urology</p>	<p>Według wytycznych EAU, do diagnozy nowotworu prostaty opornego na kastrację konieczne jest stwierdzenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji biochemicznej definiowanej jako 3 kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie tygodniowym skutkujące dwoma 50% wzrostami ponad nadir i PSA > 2 ng/ml <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji radiologicznej definiowanej jako pojawienie się nowych zmian: ≥ 2 nowych zmian kostnych i/lub zmian w tkance miękkiej przy użyciu skali RECIST (stosowanej jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych). <p>Wystąpienie objawowej progresji nie jest wystarczające do zdiagnozowania CRPC i konieczne są dalsze badania.</p> <p><i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR)</i> rekomenduje wykonanie badań obrazowych w przypadku stwierdzenia poziomu PSA ≥ 2 ng/ml. W sytuacji negatywnego wyniku,</p>						

	<p>badanie powinno być powtórzone gdy PSA osiągnie wartość ≥ 5 ng/ml i ponownie po każdym podwojeniu PSA w badaniu wykonywanym co trzy miesiące u pacjentów bezobjawowych. Pacjenci z objawami powinni przejść odpowiednie badanie niezależnie od poziomu PSA.</p> <p>U pacjentów z mCRPC i progresją po chemioterapii docetaksem dostępne są opcje leczenia przedłużające życie, takie jak kabazytaksel, abirateron, enzalutamid i rad-223.</p>
<p>PTU/EAU 2011 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)/ European Association of Urology (EAU)</p>	<p>Wytyczne opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne na podstawie wytycznych European Association of Urology</p> <p>Definicja nawrotu raka stercza po kastracji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub $<1,7$ nmol/l). • Trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml. • Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie*. • Progresja PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych**. <p>* Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC.</p> <p>** Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) i z węzłami ≥ 2 cm</p>
<p>EAU/ESTRO/SIOG 2016 European Association of Urology (EAU)/ European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)/ International Society of Geriatric Oncology (SIOG)</p>	<p>Do diagnozy nowotworu prostaty opornego na kastrację konieczne jest stwierdzenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji biochemicznej definiowanej jako 3 kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie tygodniowym skutkujące dwoma 50% wzrostami ponad nadir i PSA > 2 ng/ml <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji radiologicznej definiowanej jako pojawienie się nowych zmian: ≥ 2 nowych zmian kostnych i/lub zmian w tkance miękkiej przy użyciu skali RECIST (stosowanej jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych). <p>U pacjentów z nowotworem prostaty opornym na kastrację należy stosować leki przedłużające życie. Podstawą wyboru leczenia pierwszego rzutu jest stan sprawności, objawy, choroby współistniejące i nasilenie choroby (w porządku alfabetycznym: abirateron, kabazytaksel docetaksel, enzalutamid, rad 223, sipuleucel-T).</p>

5.2. Przegląd systematyczny

5.2.1. Metodologia

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych dotyczących kryteriów progresji choroby z zastosowaniem oznaczenia stężenia PSA w terapii produktem leczniczym Xofigo w przebiegu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, w dniu 12.06.2018 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed;
- Embase przez Ovid;
- The Cochrane Library.

Strategii wyszukiwania badań pierwotnych nie zawężano ze względu na typ oporności raka prostaty, typ publikacji i schemat dawkowania produktu leczniczego Xofigo. Wspomniane parametry uwzględniono na etapie selekcji badań, kierując się następującymi kryteriami:

Tabela 7. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych	-
Interwencja	Produkt leczniczy Xofigo stosowany zgodnie z ChPL. dodatkowo uwzględniono publikacje, w których produkt leczniczy Xofigo podawany był w dawce 50 kBq na kg masy ciała	Zastosowanie innej dawki niż 50/ 55 kBq na kg masy ciała
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ publikacji	Badania kliniczne z randomizacją, badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), rejestry chorych	artykuły pogładowe, wytyczne kliniczne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), badania retrospektywne, opisy przypadków, publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, publikacje w języku innym niż polski lub angielski,

Spośród 1110 rekordów, po usunięciu duplikatów pozostało 827 rekordów. Weryfikacja tytułów i abstraktów zawężyła wyniki do 8 publikacji, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

W tabeli poniżej przedstawiono tytuły badań oraz definicje progresji choroby w odniesieniu do wartości PSA zdefiniowane w kryteriach włączenia do badań.

5.2.2. Wyniki

Definicja progresji nowotworu w poddanym do oceny zapisie dot. kryterium kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Xofigo w ramach programu lekowego B.56 – 4.1. pkt. 3 lit a - jest niejednoznaczna, no co zwracano uwagę również w rozdziale poświęconym uwagom do zapisów programu lekowego analizy weryfikacyjnej Agencji AOTM-OT-4351-7/2015.

Przy progresji nowotworu definiowanej jako „(...) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml” nie jest jednoznaczne co oznacza wartość wyjściową. Czy wskazana wartość „powyżej 5 ng/ml” odnosi się do chwili rozpoznania raka stercza czy w momencie pojawienia się oporności na kastrację.

W tabeli poniżej definicja progresji choroby opisane w kryteriach kwalifikacji do badań klinicznych oceniających skuteczność zastosowania dichloru radu-223 w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 8. Kryteria progresji choroby

Badanie	Kryteria progresji choroby opisane w kryteriach kwalifikacji do badania
Sartor 2018 – badanie U.S.EAP (nr.: NCT01516762)	Kryteria włączenia zbliżone do kryteriów włączenia w badaniu ALSYMPCA. Progresja została zdefiniowana jako pojawienie się nowych zmian kostnych lub dwóch kolejnych wzrostów PSA w porównaniu do poprzedniej wartości referencyjnej
Sartor 2017 (nr.: NCT01934790)	Progresja biochemiczna / kliniczna – zdefiniowana jako dwie kolejne wartości pokazujące wzrost PSA (≥ 2 ng / ml) lub znaczne pogorszenie bólu z powodu przerzutów do kości po wstępnym leczeniu
Shore 2018 – badanie eRADicAte (nr.: NCT02097303)	Brak definicji progresji choroby odnoszącej się do wzrostu wartości PSA
Uemura 2017 (nr.: NCT01565746)	Progresja choroby zdefiniowana jako wzrost (≥ 3) wartości PSA w odniesieniu do wartości wyjściowej
Matsubara 2018 (nr.: NCT01929655)	Kryteria włączenia do badania zgodne z kryteriami z badania ALSYMPCA.
Saad 2016 (nr.: NCT01618370)	Progresja choroby została zdefiniowana (...), dwa kolejne wzrosty wartości PSA w stosunku do poprzedniej wartości referencyjnej, które nie powinny być później niż 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, z których każde zmierzono co najmniej w odstępie 1 tygodnia, z ostatnim stężeniem PSA wynoszącym 5 ng / ml lub więcej. Jeśli progresja była oparta na nowych zmianach tylko na badaniu kości, bez wzrostu wartości PSA, wówczas należało podać wartości PSA z trzech ocen w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Parker 2013 – badanie ALSYMPCA (nr.: NCT00699751)	<u>Kryteria włączenia do badania:</u> 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]) <u>Punkt końcowy:</u> Pacjenci bez redukcji stężenia PSA – Względne zwiększenie o 25% w porównaniu do wartości wyjściowej i bezwzględny wzrost wynoszący 2 ng/ml oceniany w 12 tygodniu terapii Pacjenci z początkową redukcją stężenia PSA – Względne zwiększenie o 25% i bezwzględny wzrost wynoszący 2 ng/ml względem nadiru, potwierdzony co najmniej po 3 tygodniach (≥ 3)
Nilsson 2007 (nr.: NCT00459654)	<u>Kryteria włączenia do badania:</u> liczne przerzuty w kościach lub jedna bolesna zmiana ze wzrostem stężenia PSA potwierdzonym w 2 kolejnych pomiarach <u>Punkt końcowy:</u> czas do progresji PSA – progresja zdefiniowana jako zwiększenie stężenia PSA o 25% i 50% względem nadiru odpowiednio u chorych bez odpowiedzi PSA i uzyskujących tą odpowiedź

Zidentyfikowano 8 opublikowanych w formie pełno-tekstowej badań. Definicja progresji choroby bez odnoszenia się do konkretnej wartości PSA była w badaniach Nilsson 2007, Nome 2015, Sartor 2018, Matsubara 2018 i Shore 2018. W badaniu Shore 2018 nie przedstawiono definicji progresji choroby odnoszącej się do wzrostu wartości PSA, natomiast w badaniach Sartor 2018 i Matsubara 2018 odnaleziono informację, że kryteria włączenia do badania są zgodne z kryteriami włączenia do badania ALSYMPCA.

Zgodnie z założeniami protokołu badania ALSYMPCA w zakresie populacji kwalifikującej się do badania progresja PSA została zdefiniowana jako udokumentowane dwa kolejne wzrosty wartości PSA w stosunku do poprzedniej wartości referencyjnej, w okresie 6 miesięcy poprzedzającym randomizację, z których każde zmierzono w odstępie co najmniej 1 tygodnia. Protokół dopuszczał, by po udokumentowanej progresji PSA, PSA mogło obniżyć przed randomizacją, pod warunkiem, że wartość wyjściowa stężenia PSA w badaniu przesiewowym kwalifikującym do badania wynosiła 5 ng/ml lub więcej. Podobna, definicja progresji PSA po kastracji znajduje się w badaniu Saad 2016.

Należy podkreślić, że w badaniu ALSYMPCA, istnieje jeszcze jedna definicja progresji choroby odnosząca się do wartości PSA, przedstawiona przy opisie punktów końcowych. Opisująca progresję jako względne zwiększenie o 25% i bezwzględny wzrost wynoszący 2 ng/ml względem nadiru, potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach (≥ 3) - w przypadku pacjentów z początkową redukcją stężenia PSA lub oceniany w 12 tygodniu terapii w przypadku pacjentów bez redukcji stężenia PSA.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r. w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” finansowane są trzy substancje:

- octan abirateronu w dwóch różnych opakowaniach;
- enzalutamid oraz
- dichlorek radu Ra-223.

Dichlorek radu Ra-223 (Xofigo) jest finansowany ze środków publicznych jest od 01.11.2017. w 2017 roku zrefundowano jedno opakowanie produktu leczniczego Xofigo. Natomiast w 2018 roku 6,38 opakowania za kwotę 23 004 PLN, odpowiednio 3 opakowania w lutym 2018 i 3,38 opakowania w marcu 2018. [Źródło: Komunikat DGL z dnia 25.06.2018]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Produkty lecznicze finansowane w programie lekowym B. 56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	PO [PLN]
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki, 250 mg	120 tabl.	5909990896363	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	0	bezpłatny
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg	60 tabl.	5909991307080	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	0	bezpłatny
Enzalutamidum	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	5909991080938	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	0	bezpłatny
Radium dichloridum Ra223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	5908229300176	1170.0, Dichlorek radu Ra-223	20335,32	21352,09	21352,09	0	bezpłatny

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.

6.2. Wydatki płatnika publicznego

Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wpływu zmiany definicji progresji choroby w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” na zwiększenie populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo oraz na długość trwania terapii produktem leczniczym Xofigo oraz na koszty jego zastosowania.

Na potrzeby niniejszego zlecenia wykorzystano wyniki analizy wpływu na budżet opisane w analizie weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2015, dotyczącej „wniosku 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)”.

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy była „prognoza wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w programie leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC) z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych”.

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

Pomimo, że wnioskodawca w trakcie szacowania populacji docelowej nie odnosił się do wartości PSA, uzyskaną populację („pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)”) zgodnie z informacją KK ds. onkologii powiększono o 10%.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Pacjenci z przeciwwskazaniem do DTX	Pacjenci po terapii DTX	Populacja łączna	10% wzrost populacji
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)	2016: 149 2017: 155	2016: 150 2017: 157	2016: 299 2017: 312	329 343

Do modelu BIA wnioskodawcy, zaimplementowano zaktualizowaną populację (powiększoną o 10% zgodnie z sugestią KK), wyzerowano wszystkie koszty dodatkowe (koszt podania, koszt diagnostyki i monitorowania choroby w trakcie leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. Stopnia, koszty leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE)) oraz uwzględniono koszt interwencji (Ra-223) bez RSS. Koszt produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223); roztwór do wstrzykiwań; 1000 kBq/ml, ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

W tabeli poniżej przedstawiono orientacyjny koszt, związany z zmianą definicji progresji choroby w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Koszty [zł]	2016		2017	
	Populacja z AWA AOTMiT-OT-4351-7/2015	Populacja o 10% większa	Populacja z AWA AOTMiT-OT-4351-7/2015	Populacja o 10% większa
Interwencja (Xofigo)	24 670 046	27 142 113	25 699 092	28 297 097
Wzrost kosztów	2 472 067		2 598 005	

Analiza wykazała dodatkowy koszt związany ze zmianą definicji progresji choroby w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” wynoszący orientacyjnie 2,5 mln zł na rok.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem z dnia 04.06.2018 r Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zlecenie dotyczące przygotowania opinii na temat oceny populacji pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (Radium dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia tym lekiem. Proponowana zmiana obejmuje definicję progresji choroby zawartej ww. programie lekowego. Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wpływu zmiany na zwiększenie populacji pacjentów leczonych oraz na długość trwania terapii, w tym koszty.

Ocena zasadności proponowanej zmiany

➤ Rekomendacje kliniczne

Rak gruczołu krokowego opornego na kastrację definiowany jest we wszystkich wytycznych jako progresja choroby występująca pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu, manifestowana klinicznie jako stały wzrost poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) w surowicy.

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, tylko w 5 publikacjach (AUA 2015, EAU 2017, PTU/EAU 2011, EAU/ESTRO/SIOG 2016 oraz PCWG2) przedstawiono definicję progresji nowotworu, w której odniesiono się do kryterium poziomu PSA w surowicy. W wymienionych wytycznych, jednym z kryteriów rozpoznania CRPC stanowi wzrost stężenia PSA ≥ 2 ng/ml. Znalazło to potwierdzenie w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, według którego „*kryterium stężenia PSA 2 ng/ml jest powszechnie przyjęte*”.

➤ Przegląd systematyczny

Zidentyfikowano 8 opublikowanych w formie pełno-tekstowej badań. Definicja progresji choroby bez odnoszenia się do konkretnej wartości PSA była w badaniach Nilsson 2007, Nome 2015, Sartor 2018, Matsubara 2018 i Shore 2018. W badaniu Shore 2018 nie przedstawiono definicji progresji choroby odnoszącej się do wzrostu wartości PSA, natomiast w badaniach Sartor 2018 i Matsubara 2018 odnaleziono informację, że kryteria włączenia do badania są zgodne z kryteriami włączenia do badania ALSYMPCA.

Zgodnie z założeniami protokołu badania ALSYMPCA w zakresie populacji kwalifikującej się do badania progresja PSA została zdefiniowana jako udokumentowane dwa kolejne wzrosty wartości PSA w stosunku do poprzedniej wartości referencyjnej, w okresie 6 miesięcy poprzedzającym randomizację, z których każde zmierzono w odstępie co najmniej 1 tygodnia. Protokół dopuszczał, by po udokumentowanej progresji PSA, PSA mogło obniżyć przed randomizacją, pod warunkiem, że wartość wyjściowa stężenia PSA w badaniu przesiewowym kwalifikującym do badania wynosiła 5 ng/ml lub więcej. Podobna, definicja progresji PSA po kastracji znajduje się w badaniu Saad 2016. Należy podkreślić, że w badaniu ALSYMPCA, istnieje jeszcze jedna definicja progresji choroby odnosząca się do wartości PSA, przedstawiona przy opisie punktów końcowych. Opisująca progresję jako względne zwiększenie o 25% i bezwzględny wzrost wynoszący 2 ng/ml względem nadiru, potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach (≥ 3) - w przypadku pacjentów z początkową redukcją stężenia PSA lub oceniany w 12 tygodniu terapii w przypadku pacjentów bez redukcji stężenia PSA, definicja ta jest zgodna z stanowiskiem PCWG 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2).

➤ Stanowisko ekspertów klinicznych

„Celem zaproponowanej zmiany jest ujednoczenie kryteriów wszystkich leków w programie (abirateron i enzalutamid – dotychczas 2 ng/ml). Analogiczny cel – tzn. ujednoczenie zapisów dla wszystkich leków w programie – ma również proponowane wprowadzenie zapisu o konieczności wykonywania badań PSA w rytmie 3-miesięcznym (dotychczas 1 miesiąc).”

Wpływ na długość leczenia

Długość leczenia nie ulegnie zmianie, schemat i dawka leczenia zgodna z ChPL Xofigo i opisem programu lekowego (tzn. 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4 tygodniowych w 6 wstrzyknięciach) pozostaje ta sama.

Wpływ na populację

Według stanowiska Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej po zmianie definicji progresji choroby, populacja docelowa ulegnie zwiększeniu o około 10%.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Wykorzystując założenia i model wnioskodawcy opisany w AWA AOTMiT-OT-4351-7/2015 oraz przyjmując 10% wzrost populacji docelowej wskazany przez KK, przeprowadzono analizę wpływu zmiany definicji progresji choroby w programie lekowym „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” na budżet NFZ. Analiza wykazała dodatkowy koszt wynoszący orientacyjnie 2,5 mln zł na rok.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
AUA 2015	Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS, Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2015, J Urol. 2016 May;195(5):1444-52. Doi: 10.1016/j.juro.2015.10.086. Epub 2015 Oct 20.
EAU 2017	EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines 2017
EAU/ESTRO/SIOG 2016	Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer, Eur Urol. 2017 Apr;71(4):630-642. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31.
PCWG 2	Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group, J Clin Oncol. 2008 Mar 1;26(7):1148-59. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
PCWG 3	Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1402-18. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702. Epub 2016 Feb 22.
PTU/EAU 2011	A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Polskie Towarzystwo Urologiczne
Badania włączone do przeglądu	
Matsubara 2018	Matsubara, N. 2018. Phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 23(1): 173-180. (NCT01929655)
Nilsson 2007	Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. <i>Lancet Oncol</i> 2007; 8(7):587-594. (NCT00459654)
Parker 2013	Parker C.et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. <i>Engl J Med</i> 2013; 369(3):213-223. (NCT00699751)
Saad 2016	Saad, F., Carles, J., Gillessen, S., Heidenreich, A., Heinrich, D., Gratt, J., Levy, J., Miller, K., Nilsson, S., Petrenciuc, O., Tucci, M., Wirth, M., Federhofer, J., & O'Sullivan, J. M. 2016. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. <i>Lancet Oncology</i> , 17: 1306-1316. (NCT01618370)
Sartor 2018	Sartor, O. 2018. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. <i>Oncologist</i> , 23(2): 193-202. (NCT01516762)
Sartor 2017	Sartor, O. 2017. Re-treatment with radium-223: First experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. <i>Annals of Oncology</i> , 28(10): 2464-2471. (NCT01934790)
Shore 2018	Shore, N. D. 2018. eRADicAte: A Prospective Evaluation Combining Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 16(2): 149-154. (NCT02097303)
Uemura 2017	Uemura, H., Uemura, H., Matsubara, N., Kinuya, S., Hosono, M., Yajima, Y., & Doi, T. 2017. Safety and efficacy of radium-223 dichloride in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. <i>Int.J.Clin.Oncol.</i> , 22(5): 954-963. (NCT01565746)
Inne	
ChPL Xofigo	ChPL – data dostępu 18.06.2018
Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2015	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
Program lekowy	LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)
Komunikat DGL z dnia 25.06.2018	Komunikat o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za marzec 2018 r http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/komunikat-dgl,7162.html

9. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania publikacji

Zał. 2. Diagram PRISMA

