



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)”**

Opracowanie nr: OT.4320.16.2018

Data ukończenia: 22.08.2018 r.

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 antigen</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 | 4 |
| 2. Problem decyzyjny | 5 |
| 4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223 | 5 |
| 3. Interwencja oceniania | 9 |
| 3.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji..... | 9 |
| 3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 10 |
| 4. Opinie ekspertów..... | 11 |
| 5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej..... | 12 |
| 5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne..... | 12 |
| 5.2. Przegląd systematyczny..... | 13 |
| 5.2.1. Metodologia | 13 |
| 5.2.2. Wyniki | 14 |
| 6. Finansowanie ze środków publicznych | 15 |
| 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 15 |
| 6.2. Wydatki płatnika publicznego | 16 |
| 7. Podsumowanie | 17 |
| 8. Piśmiennictwo | 18 |
| 9. Załączniki | 19 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

| | |
|---|------------------------------------|
| Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego | 2018-08-03 PLA.4604.514.2018.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 03.08.2018 r., znak PLA.4604.514.2018.MB (data wpływu do AOTMiT 03.08.2018) 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 wielkość przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, zdefiniowaną w pkt. 4.1. ppkt 6 ww. programu lekowego. Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wpływu zmiany na koszty oraz populację pacjentów włączanych do programu.

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: | |
| 6) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej | 6) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej |

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 kryteriów kwalifikacji do leczenia produktem Xofigo;
- przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych w kontekście kryteriów włączenia/wyłączenia z badań odnoszących się do węzłów chłonnych;
- przeprowadzono oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na populację objętą programem lekowym, 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 (HRPC z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer*) 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 |

Źródło: [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. 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 u 10 318 mężczyzn rozpoznano raka gruczołu krokowego, 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 (*Krzemieński 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 sierocego | - |
| 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 staranniejszym 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 14.08.2018 r.)

W ChPL Xofigo w rozdziale dotyczącym „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania” zamieszczono informację:

„Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Xofigo oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, z dawkowaniem wielokrotnym, wielośrodkowym badaniu fazy III (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1)) z udziałem pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości. Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do narządów wewnętrznych i spowodowanym nowotworem złośliwym powiększeniem węzłów chłonnych większym niż 3 cm”.

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 redundancją 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: 14.08.2018)

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 definicji progresji choroby.

Opinią Rady Przejrzystości nr 156/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku Rada Przejrzystości uznała zasadne proponowane zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra223, polegającą na zmianie zapisu w punkcie 3a) programu poprzez zdefiniowanie progresji nowotworu jako „wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml”.

Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/100/ORP/U_24_225_180702_opinia_156_Xofigo_31s.pdf (dostęp: 14.08.2018)

4. *Opinie ekspertów*

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady nie otrzymano żadnej opinii

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, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu i diagnostyce nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC, ang. *Castration-resistant prostate cancer*).

We wszystkich wytycznych terapia preparatem Xofigo (radium-223 dichloridum) jest rekomendowana do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, jednak żaden dokument opisując kryteria kwalifikacji do leczenia nie odnosił się do obecności przerzutów w węzłach chłonnych. Jedynie wytyczne NCCN z 2016 roku zamieściły informację, że radium-223 dichloride nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutami trzewnymi lub przerzutami do węzłów chłonnych (>6 cm), natomiast w wytycznych ASCO-CCO z 2014 roku podkreślono, że z badania ALSYMPCA wyłączono pacjentów z przerzutami trzewnymi albo limfadenopatią o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej.

W wytycznych rekomendacje dotyczące zastosowania radium-223 dichloride, opierały się na publikacji Parker et al. 2013 opisującej badanie rejestracyjne ALSYMPCA.

5.2. Przegląd systematyczny

5.2.1. Metodologia

Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano strategię wyszukiwania zamieszczoną w opracowaniu nr: OT.4320.8.2018 (Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”). W opracowaniu w celu 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 4. 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 zawężyło wyniki do 8 publikacji, które spełniały pierwotnie zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

5.2.2. Wyniki

Zgodnie z zleceniem MZ zmiana programu lekowego B.56 dotyczy wzrostu wielkość przerzutów do węzłów chłonnych miednicy z 2 cm do 3 cm. Aktualnie kryteria kwalifikacji do leczenia produktem Xofigo w ramach ww. programu lekowego zgodnie z pkt. 4.1. ppkt. 6 to „brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej”.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia / wyłączenia odnoszące się do przerzutów w obrębie węzłów chłonnych w odnalezionych w ramach przeglądu badaniach. Informacje uzupełniono o dane z rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.

Tabela 5.

Kryteria włączenia i wyłączenia z badań klinicznych

| Badanie | Kryteria włączenia/ wyłączenia do badania odnoszące się do węzłów chłonnych |
|---|--|
| Sartor 2018 – badanie U.S.EAP (nr.: NCT01516762) | Kryteria włączenia: przerzuty do węzłów chłonnych były dozwolone. Kryteria wyłączenia: limfadenopatia o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej. |
| Sartor 2017 (nr.: NCT01934790) | Kryteria włączenia: Brak odniesienia do węzłów chłonnych. Kryteria wyłączenia: Limfadenopatia z węzłami chłonnymi o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej i/ lub wymagające lokalnej lub systemowej interwencji terapeutycznej. Powiększone węzły chłonne o dowolnej wielkości, jeśli limfadenopatia jest uważana za przyczynę współistniejącego wodonercza. |
| Shore 2018 – badanie eRADicAte (nr.: NCT02097303) | Kryteria włączenia: Brak odniesienia do węzłów chłonnych. Kryteria wyłączenia: Przerzuty do węzłów chłonnych o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej. |
| Uemura 2017 (nr.: NCT01565746) | Kryteria włączenia: Brak odniesienia do węzłów chłonnych. Kryteria wyłączenia: Objawowa limfadenopatia charakteryzującą się obrzękiem moszny i stop. |
| Matsubara 2018 (nr.: NCT01929655) | Kryteria włączenia: Brak odniesienia do węzłów chłonnych, w publikacji zawarto informację, że kryteria włączenia do badania były zgodne z kryteriami z badania ALSYMPCA. |
| Saad 2016 (nr.: NCT01618370) | Kryteria włączenia: Przerzuty do węzłów chłonnych były dozwolone. Kryteria wyłączenia: Limfadenopatia o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej. |
| Parker 2013 – badanie ALSYMPCA (nr.: NCT00699751) | Kryteria wyłączenia: Złośliwa limfadenopatia o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej. |
| Nilsson 2007 (nr.: NCT00459654) | Kryteria włączenia: Brak odniesienia do węzłów chłonnych Kryteria wyłączenia: Inne aktualnie aktywne (nawrót w ciągu ostatnich 3 lat) zmiany złośliwe (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) lub znane przerzuty do mózgu, wątroby, płuc, trzewne i układu limfatycznego dominujące w obrazie klinicznym pacjenta |

Zidentyfikowano 8 opublikowanych w formie pełno-tekstowej badań. W 4 badaniach (Saad 2016, Shore 2018, Sartor 2017, Sartor 2018) kryteria spójnie wyłączały pacjentów z limfadenopatią o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej.

Zgodnie z założeniami protokołu badania rejestracyjnego ALSYMPCA z badania wykluczano pacjentów ze złośliwą limfadenopatią o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej. Natomiast w badaniu Matsubara 2018 odnaleziono informację, że kryteria włączenia do badania są zgodne z kryteriami włączenia do badania ALSYMPCA. Należy podkreślić, że kryteria wyłączenia w badaniu ALSYMPCA, odpowiadają proponowanej w zleceniu MZ zmianie kryteriów włączenia do leczenia preparatem Xofigo w ramach programu lekowego „Leczenie opornego nakastracę raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

W pozostałych dwóch badaniach (Nilsson 2007, Uemura 2017) kryteria ogólnie odnoszą się do obecności limfadenopatii bez precyzowania rozmiaru węzłów chłonnych.

W żadnym z badań nie precyzowano lokalizacji węzłów chłonnych, nieograniczając lokalizacji tak jak w kryteriach programu lekowego do przerzutów w węzłach chłonnych miednicy.

6. Finansowanie ze środków publicznych

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 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 od 01.11.2017. W 2017 roku zrefundowano jedno opakowanie produktu leczniczego Xofigo. Natomiast w 2018 roku 28,56 opakowania za kwotę 87 500,84 PLN - odpowiednio 3 opakowania w lutym 2018, 3,38 opakowania w marcu 2018 i 22,18 opakowania w kwietniu 2018. [Źródło: Komun kat DGL z dnia 26.07.2018; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun-kat-dgl,7185.html>]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. 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 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

6.2. Wydatki płatnika publicznego

Na potrzeby niniejszego zlecenia przeanalizowano możliwość wykorzystania wyników analizy wpływu na budżet [„Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Aestimo s.c., Kraków, 2014”] opisanej 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)”.

Ww. analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w procesie szacowania populacji docelowej dla terapii dichlorkiem radu-223 nie uwzględniono obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Populacja docelowa dla dichlorku radu-223 obejmowała natomiast pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w stanie sprawności 0-2 wg ECOG/WHO, z obecnością co najmniej 6 objawowych przerzutów do kości, przy braku przerzutów do narządów trzewnych, po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z przeciwwskazaniami do jego zastosowania.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak opinii ekspertów nie można było oszacować wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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 03.08.2018 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 (zmiana wielkości przerzutów do węzłów chłonnych miednicy z 2 cm na 3 cm). Zakres zlecenia MZ obejmuje ocenę wpływu zmiany na zwiększenie populacji pacjentów leczonych oraz koszty leczenia.

Ocena zasadności proponowanej zmiany

➤ Rekomendacje kliniczne

We wszystkich wytycznych terapia preparatem Xofigo (radium-223 dichloridum) jest rekomendowana do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, jednak żaden dokument opisujący kryteria kwalifikacji do leczenia nie odnosił się do obecności przerzutów w węzłach chłonnych. Jedynie wytyczne NCCN z 2016 roku zamieściły informację, że radium-223 dichloride nie jest rekomendowany u pacjentów z przerzutami trzewnymi lub przerzutami do węzłów chłonnych (>6 cm), natomiast w wytycznych ASCO-CCO z 2014 roku podkreślono, że z badania ALSYMPCA wyłączono pacjentów z przerzutami trzewnymi albo limfadenopatią o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej.

W wytycznych rekomendacje dotyczące zastosowania radium-223 dichloride u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, opierały się na publikacji Parker et al. 2013 opisującej badanie rejestracyjne ALSYMPCA.

➤ Przegląd systematyczny

Zidentyfikowano 8 opublikowanych w formie pełno-tekstowej badań. W 4 badaniach (Saad 2016, Shore 2018, Sartor 2017, Sartor 2018) kryteria spójnie wyłączały pacjentów z limfadenopatią o wymiarze powyżej 6 cm w osi krótkiej. Zgodnie z założeniami protokołu badania rejestracyjnego ALSYMPCA z badania wykluczano pacjentów z złośliwą limfadenopatią o wymiarze powyżej 3 cm w osi krótkiej. Natomiast w badaniu Matsubara 2018 odnaleziono informację, że kryteria włączenia do badania są zgodne z kryteriami włączenia do badania ALSYMPCA. Należy podkreślić, że kryteria wyłączenia w badaniu ALSYMPCA, odpowiadają proponowanej w zleceniu MZ zmianie kryteriów włączenia do leczenia preparatem Xofigo w ramach programu lekowego „Leczenie opornego nakastracją raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

W pozostałych dwóch badaniach (Nilsson 2007, Uemura 2017) kryteria ogólnie odnoszą się do obecności limfadenopatii bez precyzowania rozmiaru węzłów chłonnych.

➤ Stanowisko ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania na posiedzenie Rady nie otrzymano żadnej opinii.

Wpływ na populację

Ze względu na brak opinii ekspertów nie można było oszacować wpływu proponowanej zmiany na ilość włączanych do programu pacjentów.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę brak możliwości dostosowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oraz brak opinii ekspertów nie można było oszacować wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

8. Piśmiennictwo

| Rekomendacje kliniczne | |
|---|---|
| ASCO-CCO 2014 | Basch E. et al. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 32:3436-3448. |
| AUA 2015 | Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2015. <i>J Urol.</i> 2016 May;195(5):1444-52. Doi: 10.1016/j.juro.2015.10.086. Epub 2015 Oct 20. |
| CUA 2015 | Saad F. et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). <i>Can Urol Assoc J</i> 2015;9(3-4):90-6. |
| 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, <i>Eur Urol.</i> 2017 Apr;71(4):630-642. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31. |
| ESMO 2015 | C. Parker et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015 |
| NCCN 2016 | NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prstate Cancer. 2016 |
| NICE 2014 | NICE. Prostate cancer: diagnosis and management (CG175). 2014 |
| 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, <i>J Clin Oncol.</i> 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. <i>J Clin Oncol.</i> 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 |
| PTOK 2013 | Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2013 |
| 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., Gillissen, 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 | |
| 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 |

| | |
|--|---|
| ChPL Xofigo | ChPL – data dostępu 14.08.2018 |
| Komunikat DGL z dnia 26.07.2018 | Komunikat o wielkości 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 styczeń - kwiecień 2018 r http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html |
| Obwieszczeniem MZ | Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. |
| Opracowanie Nr: OT.4320.8.2018 | Raport dotyczący oceny zasadności wprowadzenia zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Raport nr: OT.4320.8.2018 |
| Program lekowy | LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61) |

9. Załączniki

Załącznik 1. Diagram PRISMA

