



## Rekomendacja nr 25/2024

z dnia 28 marca 2024 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej **pod warunkiem** [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

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

W 2015 r. Xofigo był oceniany przez Agencję we wskazaniu „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)”. Wydane wówczas stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego (nr. 38/2015), natomiast rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nr 26/2015) była negatywna ze wskazaniem, że ewentualne objęcie tej technologii refundacją byłoby zasadne pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego. Należy zauważyć, że ostatecznie Ra-223 był objęty refundacją do 31 października 2023 r., ponieważ jego decyzja refundacyjna wygasła, a wnioskodawca zdecydował o niekontynuowaniu refundacji na warunkach wymaganych przepisami ustawy.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania ALSYMPCA porównującego skuteczność i bezpieczeństwo Ra-223 z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości, a ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, oraz ujęto 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (Chen 2021, McCool 2018, Tassinari 2018). Włączono także 3 badania obserwacyjne Bjartell 2022, Caffo 2021, PRECISE.

Analiza wyników badania ALSYMPCA wykazała, że terapia Ra-223 + BSC w porównaniu z terapią PLC + BSC prowadziła m.in. do statystycznie istotnego wydłużenia czasu przeżycia

całkowitego (mediana OS 14,9 vs 11,3 mies.; ryzyko zgonu było mniejsze o ok. 30%), wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (mediana 15,6 vs 9,8 mies.; ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia było mniejsze o ok. 34%). W ramach porównania pośredniego Ra-223 z DOC wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały IS różnic w zakresie OS (McCool 2018). W przypadku porównania Ra-223 z CAB również nie odnotowano IS różnic dla OS (Tassinari 2018; Chen 2021). Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z niektórymi wybranymi komparatorami, tj. chemioterapią (kabazytaksel (CAB), docetaksel (DOC)). Oparta na wynikach porównań pośrednich analiza kliniczna cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż w przypadku dostępnych porównań bezpośrednich.

Przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowane współczynniki ICUR znajdują się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [redacted] wydatków płatnika publicznego, które w 2-letnim horyzoncie analizy w wariancie z RSS oszacowano na: ok. [redacted] w I. roku, ok. [redacted] w II. roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących wielkości populacji docelowej.

Należy także uwzględnić ograniczenia dotyczące aspektów klinicznych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii u pacjentów z rakiem hormonowrażliwym wcześniej leczonych nowoczesną immunoterapią hormonalną (NHA) (stosowanie leku Xofigo off-label). Włączenie do leczenia Ra-223 w programie lekowym tej grupy pacjentów znajduje odzwierciedlenie w opiniach ekspertów klinicznych, niemniej przekłada się także na niepewność w zakresie oszacowania opłacalności terapii w warunkach praktyki klinicznej oraz oszacowania wpływu na budżet. Wyniki wskazują na zasadność [redacted].

Mając na względzie zebrane w procesie oceny informacje, a także stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej (1170.0, Dichlorek radu Ra-223). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Należy zwrócić uwagę, że wskazana przez wnioskodawcę grupa limitowa istniała do 31 października 2023 r. w związku z tym oceniana technologia powinna być refundowana w nowej grupie limitowej.

## **Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer, CRPC) jest typem raka prostaty, zazwyczaj rozwijającym się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub  $1,7$  nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST). Rokowanie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby.

Nowotwór prostaty rozpoznaje się głównie powyżej 50. r.ż. Według danych KRN za 2021 r. w Polsce liczba zachorowań na ten typ nowotworu wyniosła 17 832 pacjentów, a liczba zgonów 5 458.

Według danych NFZ w I połowie 2023 r. w ramach PL B.56 leczyło się 4 531 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 rak gruczołu krokowego (w tym 133 stosowało Ra-223).

## **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne, a także technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla Xofigo (radium dichloridum Ra223) uznał chemioterapię: (kabazytaksel (CAB), docetaksel (DOC)) oraz BSC.

Wybór komparatora uznaje się za zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xofigo (Rad-223) w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC.

Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne.

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

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

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

Nie odnaleziono badań porównujących Ra-223 względem DOC, CAB lub BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości (BM) przeleczonych NHA. Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono m.in.:

- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, w których opisano wyniki porównania pośredniego Ra-223 z chemioterapią na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA): McCool 2018 (pacjenci bezobjawowi lub z łagodnie objawowym mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii; Ra-223 vs DOC); Chen 2021, Tassinari 2018 (w obu badaniach pacjenci z mCRPC po niepowodzeniu terapii DOC; Ra-223 vs CAB);
- badanie pierwotne ALSYMPCA - wieloośrodkowe (136), międzynarodowe, badanie prospektywne fazy III, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dichlorku radu-223 (Ra-223) +BSC vs PLC+BSC wśród dorosłych pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości. Liczba pacjentów Ra-223 n=614; PLC n=307. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,8 miesiąca dla wstępnej (interim) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej;
- 2 badania RCT II fazy z randomizacją open-label bez zaślepienia umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z DOC metodą Buchera: TIPC i TAX327 (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby oraz z przerzutami odległymi);
- 3 badania obserwacyjne bez randomizacji, porównujące Ra-223 względem terapii bez Ra-223, po leczeniu CTH, z wyodrębnionymi kohortami leczonymi Ra-223 i bez Ra-223 w populacjach w większości przeleczonych NHA: Bjartell 2022, Caffo 2021, PRECISE (skuteczność praktyczna).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ALSYMPCA oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2, w 1 domenie (brakujące dane o wynikach) jako średnie, a w pozostałych 4 - jako niskie. Badania z randomizacją wykorzystane w porównaniu pośrednim (TIPC i TAX327) oceniono przy pomocy skali Jadad, oba badania uzyskały 3/5 pkt. Ocenę jakości przeglądów systematycznych dokonano z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W przypadku opracowań Chen 2021 i McCool 2018 uznano ją za niską, a Tassinari 2018 - za krytycznie niską. Ocenę badań obserwacyjnych przeprowadzono z zastosowaniem skali NOS badanie Caffo 2021 oceniono na 9/9 pkt, a badania PRECISE i Bjartell 2022 na 7/9 pkt.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Ra-223 vs PLC (ALSYMPCA)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji Ra-223 w analizie uaktualnionej<sup>1</sup> odnotowano dla większości ocenianych punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego (OS): mediana 14,9 mies. Ra-223 vs 11,3 mies. PLC; HR=0,70 (95% CI: 0,58; 0,83); p<0,001; analiza w podgrupach wykazała IS wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wcześniej DOC HR=0,71 (95%CI: 0,56; 0,89), oraz u nieleczonych: HR=0,74 (95%CI: 0,56; 0,99); w analizie interim<sup>2</sup> wyniki były zbliżone, mediana OS 14 mies. Ra-223 vs 11,2 mies. PLC; HR=0,69 (95% CI 0,55; 0,87); p=0,00185 natomiast w analizie w podgrupach różnica IS wystąpiła dla podgrupy nieleczonej HR=0,61 (95%CI: 0,42; 0,88);
- czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, analiza per protocol: mediana 7,4 mies. Ra-223 vs 3,8 mies. PLC; HR=0,17 (95% CI 0,13; 0,22); p < 0,00001;
- czas do progresji PSA analiza per protocol: mediana 3,6 mies. Ra-223 vs 3,4 mies. PLC; HR=0,64 (95% CI 0,54; 0,77); p < 0,00001;
- ≥30% zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia 16% (98/614) Ra-223 vs 6% (18/307) PLC; RB=2,72 (95% CI 1,68; 4,42); p < 0,00001;

<sup>1</sup> wykonana po odnotowaniu 528 zgonów (w momencie, gdy pacjenci z grupy PLC nie otrzymali jeszcze pierwszej dawki Ra-223 po crossover). Analiza uaktualniona wykonana w populacji 921 pacjentów (614 Ra-223 vs 307 PLC)

<sup>2</sup> wykonana po odnotowaniu 314 zgonów (w wyniku której nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z grupy PLC na leczenie Ra-223). Analiza interim wykonana w populacji 809 chorych (541 Ra-223 vs 268 PLC)

- $\geq 30\%$  zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia, utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku 14% (86/614) Ra-223 vs 4% (12/307) PLC; RB=3,58 (95% CI: 1,99; 6,45),  $p < 0,0001$ ;
- pierwsze użycie opioidów 36% (96/269) Ra-223 vs 50% (70/139) PLC; RR=0,71 (95% CI: 0,56; 0,89),  $p = 0,0034$ ;
- jakakolwiek hospitalizacja 37% (218/589) Ra-223 vs 46% (133/292) PLC; RR=0,81 (95% CI: 0,69; 0,96),  $p=0,0130$ ;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: mediana 15,6 mies. (zakres: 13,5-18,0) Ra-223 vs 9,8 mies. (zakres: 7,3-23,7) PLC; HR=0,66 (95% CI: 0,52; 0,83);  $p=0,00037$ ; NNT=7,6 (95% CI: 4,9; 16,4);
- czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: mediana 16,5 (zakres: 13,6; 18,5) Ra-223 vs 10,1 (zakres: 7,6; 23,6) PLC; HR=0,65 (95% CI: 0,51; 0,83);  $p=0,00039$ ;
- przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: mediana 9,0 mies. (zakres: 8,0; 10,3) Ra-223 vs 6,4 (zakres: 5,6; 6,8) PLC; HR= 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82);  $p < 0,0001$ ;
- jakość życia:
  - minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności: kwestionariusz EQ-5D (RB=1,58 (95% CI 1,14; 2,18),  $p = 0,0055$ ; OR = 1,82 (95% CI: 1,21; 2,74),  $p = 0,004$ ), kwestionariusz FACT-P (RB=1,52 (95% CI: 1,06; 2,20),  $p = 0,0243$ ; OR = 1,70 (95% CI: 1,08; 2,65),  $p = 0,020$ );
  - znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D: RB=0,67 (95% CI: 0,56; 0,79),  $p < 0,0001$ ; OR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,67),  $p < 0,001$ ;
  - w przypadku kwestionariusza FACT-P wyniki IS uzyskano także w ocenie klinicznie istotnej poprawy dla podskali samopoczucia emocjonalnego, samopoczucia funkcjonalnego, raka prostaty i oceniającej ból.

Wyniki nie osiągnęły IS różnicy dla czasu do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości, w przypadku zabiegu chirurgicznego składającego się na objawowe zdarzenia kostne, wystąpienia hospitalizacji z powodu: bólu kości, bólu, niedokrwistości, zakażeń, przetoczenia krwi czy ucisku rdzenia kręgowego, a także w odniesieniu do jakości życia dla kwestionariusza FACT-P w podskalach oceniających samopoczucie fizyczne i rodzinne/społeczne i znaczące pogorszenie całkowitej punktacji.

#### Porównanie pośrednie Ra-223 vs DOC (McCool 2018)

Wynik metaanalizy sieciowej porównania Ra-223 z DOC dotyczący OS nie osiągnął znamienności statystycznej.

#### Porównanie pośrednie Ra-223 vs CAB (Tassinari 2018; Chen 2021)

Wykazano brak IS różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie OS (Tassinari 2018; Chen 2021), progresji PSA (Tassinari 2018) oraz ciężkich AEs (Chen 2021).

#### Badania obserwacyjne (Caffo 2021, PRECISE, Bjartell 2022)

- Caffo 2021 (wyniki po medianie okresu obserwacji 35 miesięcy) – mediana OS w grupie Ra-223 wyniosła 40,6 miesiąca vs 36,2 miesiąca w grupie bez Ra-223, różnica nie była IS;
- PRECISE – nie odnotowano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami Ra-223 vs leczenie standardowe (SoC) dla 36-miesięcznej śmiertelności całkowitej, a także dla 36 miesięcznej śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego. Większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony związane z rakiem gruczołu krokowego. Złamania kości odnotowano w grupie Ra-223 u 22 chorych (w tym u 16 pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej linii i u 10 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii) vs 1 SoC (leczenie trzeciej linii);

- Bjartell 2022 – mediana OS (liczone od rozpoczęcia leczenia w 1. linii) w sekwencji leczenia: NHA (I linia leczenia)→Ra-223 wyniosła 29,0 miesięcy; NHA→DOC 27,0 miesięcy, a ENZ→DOC 28,1 miesiąca. Mediana PFS pacjentów (liczone od rozpoczęcia leczenia w 1. linii) w sekwencji leczenia: NHA→Ra-223 wyniosła 16,5 miesiąca; NHA→DOC 15,9 miesiąca, a w przypadku ENZ→DOC 16,9 miesiąca.

### *Bezpieczeństwo*

#### Ra-223 vs PLC (ALSYMPCA)

Dla długookresowej analizy bezpieczeństwa (po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku do 3 lat po pierwszym podaniu leku) nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania zgonów. Różnice IS na korzyść Ra-223 vs. PLC odnotowano natomiast w trakcie leczenia w zakresie: zgony ogółem [RR=0,71 (95% CI: 0,55; 0,92); p=0,0094].

Dla okresu obserwacji po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku odnotowano różnice IS na korzyść wnioskowanej interwencji vs PLC w odniesieniu do wystąpienia  $\geq 1$  TEAE [RR=0,97 (95% CI: 0,94; 1); p=0,0292]; AE prowadzących do zgonu [RR=0,72 (95% CI: 0,55; 0,95); p=0,0094], a także w przypadku bólu kości, ucisku rdzenia kręgowego i osłabienia mięśniowego.

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

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w częstości wystąpienia  $\geq 1$  TEAE 3. lub 4. stopnia, niedokrwistości, nudności, zaparc, zmęczenia, obrzęku obwodowego, anoreksji, utraty masy ciała, progresji choroby nowotworowej, zakażenia dróg moczowych, zawrotów głowy, gorączki, zmniejszenia apetytu, astenii, zatrzymania moczu, pogorszenia ogólnego stanu zdrowia fizycznego, hematurii, bólu stawów, kaszlu, bezsenności, duszności, złamań patologicznych i zapalenia płuc.

W długookresowej analizie bezpieczeństwa ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią, wyniki nie wskazują IS różnic pomiędzy grupami.

#### Porównanie pośrednie metodą Buchera Ra-223 vs DOC (ALSYMPCA, TIPC i TAX 327, AKL wnioskodawcy)

Nie odnotowano IS różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii i trombocytopenii w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i duszności podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC podawanym raz na 3 tygodnie.

### *Dodatkowe informacje*

*ChPL* produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zalicza: biegunkę, nudności, wymioty i małopłytkowość. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

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

*EudraVigilance* – u 3 652 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane, w tym najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (36,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (31,0%), konieczność przeprowadzenia badań (24,3%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (21,3%);

*VigiAccess* - odnotowano 7 652 zdarzeń niepożądanych, wśród których najczęściej raportowano zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (18%), konieczność przeprowadzenia badań (14%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (11%);

FAERS odnotowano 4 452 zdarzeń niepożądanych, w tym 3978 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 894 zgonów. Najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (35,8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (31,7%), konieczność przeprowadzenia badań (25,7%).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z DOC i CAB. W związku z tym dla porównania z DOC przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (cechowało się ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic pod względem kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych pacjentów) natomiast dla zestawienia z CAB (stosowanego po DOC) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator. Ponadto badanie ALSYMPCA zostało przeprowadzone w populacji nie odpowiadającej jednemu z istotnych kryteriów włączenia do leczenia Ra-223 w projekcie programu lekowego, tj. konieczności wcześniejszego leczenia nowoczesną hormonoterapią (NHA).

Pozostałe wyniki badań i ograniczenia omówiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).*

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223, Rad-233) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: PLC+BSC (BSC przyjęte zgodnie z badaniem ALSYMPCA jako rutynowa opieka medyczna), DOC+prednizon+BSC, CAB+prednizon+BSC;

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) jest tożsama;
- horyzont czasowy: dożywotni (10 lat);
- uwzględnione koszty: leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania choroby przed i po progresji choroby, leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia, leczenia zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE), dalszych linii aktywnego leczenia (dichlorek radu-223; docetaksel; kabazytaksel) oraz opieki paliatywnej;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Rad-223w miejsce któregośkolwiek z uwzględnionych komparatorów jest [redacted]. Dla porównania Rad-223 z:

- BSC: oszacowany ICUR wynosi [redacted] w wariancie z RSS, [redacted] bez RSS; progowa CZN [redacted];
- docetaksel+ prednizon: ICUR [redacted] z RSS, [redacted] bez RSS; progowa CZN [redacted];
- kabazytaksel+ prednizon: ICUR [redacted] z RSS, [redacted] bez RSS; progowa CZN [redacted].

Oszacowana wartość ICUR niezależnie od wariantu z i bez RSS, **przekracza próg opłacalności**, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę:

- deterministyczną – dla każdego z porównań Rad-223 vs BSC / DOC/ CAB testowano alternatywne założenia modelu (19 wariantów). [redacted] dochodzi jedynie w wariancie z RSS dla porównań:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] (niezależnie od uwzględnienia RSS) mają parametry zakładające dla porównania:

[redacted]

[redacted]

[redacted]



- probabilistyczną (500 symulacji) – dla wariantu z RSS wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że Rad-223 jest terapią kosztowo opłacalną wynosi dla porównania z [REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy był brak badań bezpośrednio porównujących Rad-223 z DOC i CAB we wnioskowanej populacji oraz modelowanie danych z badania ALSYMPCA dla węższej populacji niż wnioskowana. Na niepewność wnioskowania wpływa także przyjęcie wartości parametrów modelu (np. wartości użyteczności dla stanów zdrowia) na podstawie nieopublikowanych danych.

Pozostałe wyniki badań i ograniczenia omówiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)**

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

Zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach tj. [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu-223, Rad-223) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama;

- horyzont czasowy: 2-letni ( [redacted] );
- uwzględnione koszty: leków i ich podania; monitorowania przed i po progresji, leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia, jednej dalszej linii aktywnego leczenia;
- liczebność populacji – [redacted]

Wyniki analizy wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xofigo będzie się wiązało ze wzrostem wydatków płatnika w wariantcie z RSS o ok. [redacted] w I. roku, ok. [redacted] w II. roku oraz [redacted] zaś w wariantcie bez RSS o ok.: [redacted] w I. roku, [redacted] w II. roku oraz [redacted].

Koszty po stronie leczenia Xofigo wynoszą, w wariantcie z RSS wynosi [redacted] w I. roku oraz [redacted] w II. roku i [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniającą wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji analizy podstawowej oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla 15 parametrów. Wyniki analizy wykazały, że największy wpływ na wyniki w obu wariantach z i bez RSS miało przyjęcie:

- maksymalnego wariantu oszacowań populacji - ↑ wydatków płatnika w stosunku do analizy podstawowej o 16% I. roku i 17% w II. roku z RSS oraz o ok. 15% I. roku i o ok. 16% w II. roku bez uwzględnienia RSS;
- minimalnego wariantu oszacowań populacji – ↓ wydatków płatnika w stosunku do analizy podstawowej o ok. 16% w I. roku i 17% w II. roku z RSS oraz o ok. 14% w I. roku oraz 16% w II. roku bez RSS.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w AWA i Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenie analizy dotyczy niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

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

[redacted]

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

Ekspert kliniczny zgłosił uwagi do przedłożonego projektu programu lekowego w części dotyczącej badania przy kwalifikacji (wskazał na konieczność wykonywania badania CT kl.p + j. brzusznej i miednicy u wszystkich pacjentów; brak zasadności wykonania badania RTG klatki piersiowej) oraz monitorowania skuteczności leczenia (wskazał zastrzeżenia do zasadności comiesięcznego wykonywania oznaczenia PSA).

Agencja zwraca uwagę, że zapis proponowany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego dotyczący zastosowania hormonoterapii i chemioterapii przy przerzutowym raku gruczołu krokowego nie jest zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym, zatem stanowi rozszerzenie wskazania refundacyjnego o wskazanie off-label, co także w swojej opinii podniósł ekspert kliniczny.

Rada Przejrzystości za zasadne uznała wprowadzenie do programu lekowego zmian wskazanych przez eksperta klinicznego. Ponadto Rada zgłosiła uwagę dotyczącą konieczności ujednoczenia wskazań do programu lekowego z zapisami ChPL/wskazań rejestracyjnych EMA, a także usunięcie badania RTG klatki piersiowej z badań wymaganych w programie i monitorowanie stężenia PSA, jedynie po zakończeniu leczenia.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [REDAKTOWANE].

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANE], które zabezpieczą [REDAKTOWANE].

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 12 wytycznych klinicznych, w których uwzględniono zastosowanie Ra-223 w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego: polskie PTOK/PTU 2023; europejskie EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, ESMO 2020/2023; amerykańskie NCCN 2023, AUA/SUO 2023, ASCO 2014/2022; światowe APCCC 2023; francuskie CCAFU 2022, hiszpańskie SEOM 2020 i szwedzkie z 2022 r.

W większości odnalezionych dokumentów terapia Ra 223 jest zalecana u pacjentów z wcześniej leczonym mCRPC, u których rozwinęły się przerzuty do kości (PTOK/PTU 2023, EAU 2023, ESMO 2020, ASCO 2014/2023, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, CCAFU 2022, SEOM 2020, szwedzkie z 2022, NCCN 2023 i AUA/SUO 2023). Część wytycznych terapię Ra-223:

- ogranicza, ze względów bezpieczeństwa, do stosowania po docetakselu i co najmniej 1 leku z rodzaju antyandrogenów (tj. octanie abirateronu/ enzalutamidzie) lub niekwalifikujących się do ich otrzymania (EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023; ESMO 2020);
- rekomenduje jako opcję terapii u pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii lub po jej niepowodzeniu (PTOK/PTU 2023);
- wskazuje jako możliwą do zastosowania:
  - również w pierwszej linii leczenia mCRPC (*w przypadku pacjentów niekwalifikujących się [unfit] do leczenia octanem abirateronu, docetakselem lub enzalutamidem*) (ESMO 2020);
  - w pierwszej linii leczenia mCRPC, u pacjentów stosujących nowej generacji lek (tj. octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) na wcześniejszym etapie choroby (wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC lub oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC) – rekomendacja zawężona do pacjentów z przerzutami w kościach i niekwalifikujących się do chemioterapii (szwedzkie 2022);
  - u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem/hormoterapią lub też po docetakselu i hormonoterapii w trzeciej linii leczenia (NCCN 2023);
  - u pacjentów z przeciwwskazaniami lub progresją po terapii docetakselem. (SEOM 2022);

- zaleca w drugiej linii leczenia po hormonoterapii u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii jako alternatywę dla docetakselu oraz w trzeciej linii (szwedzkie 2022);
- zaleca u pacjentów nieotrzymujących wcześniej docetakselu lub antyandrogenów nowej generacji, jeżeli są to pacjenci z objawowymi przerzutami do kości bez przerzutów trzewnych (NCCN 2023);
- u pacjentów z mCRPC, którzy nie kwalifikują się do terapii docetakselem lub dla pacjentów leczonych wcześniej docetakselem (CCAFU 2022).

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych Xofigo (dichlorek radu-223, Rad-223) dotyczących leczenia dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, przy braku przerzutów do narządów trzewnych, w tym 6 pozytywnych (G-BA / IQWiG 2014, HAS 2019, HAS 2016, HAS 2014, PBAC 2017, SMC 2015) 1 pozytywną warunkowo (NICE 2016) i 2 negatywne (G-BA / IQWiG 2019; NCPE 2014).

Warunek w rekomendacji NICE dotyczył obniżenia ceny w ramach patient access scheme. W rekomendacji negatywnej NCPE 2014 podkreślono na brak efektywności kosztowej dla porównania dichlorku radu-223 z BSC, a w przypadku G-BA/IQWiG 2019 ocena dotyczyła zmiany wskazania rejestracyjnego w opinii ekspertów IQWiG, przedstawione dowody naukowe nie odpowiadały zdefiniowanym populacjom chorych. Istotnym jest jednak, że pomimo wydania negatywnych rekomendacji przez te organizacje lek Xofigo jest aktualnie refundowany na terenie tych krajów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xofigo jest finansowany w

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.01.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2174.2023.22.MKO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Xofigo, radium dichloridum Ra223, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL, 1 fiol. 0,6 ml, GTIN: 05908229300176 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2024 z dnia 25 marca 2024 roku w sprawie oceny leku Xofigo (radium dichloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2024 z dnia 25 marca 2024 roku w sprawie oceny leku Xofigo (radium dichloridum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
2. Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”; znak OT.423.1.1.2024; data ukończenia opracowania 15 marca 2024 r.