



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany  
kategorii dostępności refundacyjnej  
substancji czynnej dichlorek radu-223**

**Przeniesienie z programu lekowego B.56 Leczenie  
chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)  
do katalogu leków refundowanych w chemioterapii**

OT.422.0.30.2024

Data ukończenia: 8 sierpnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. base case)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Wytyczne praktyki klinicznej.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>15</b>
5.1. Aktualne wydatki .....	15
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	15
5.2.1. Dane wejściowe .....	16
5.2.2. Wyniki .....	18
5.2.2.1. Analiza podstawowa .....	18
5.2.2.2. Analiza wrażliwości .....	18
5.2.3. Ograniczenia .....	20
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
8.1. Załącznik 1 .....	23

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pisma zlecającego

26.06.2024  
PLR2.4504.755.2024.MK.2

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących przeniesienia substancji czynnej dichlorek radu-223 z programu lekowego:

- B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii na podstawie projektu załącznika przekazanego w załączeniu oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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*

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.755.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesieniu substancji czynnej dichlorek radu-223 z programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)”.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

#### Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

##### Załącznik C.XX.x.

W leczeniu pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności przynajmniej 6 przerzutów w kościach (w szczególnych przypadkach włączenie leczenia może dotyczyć chorych z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania po ocenie stanu układu kostnego (scyntygrafia i pomiar gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań).

Nieobecność przerzutów w narządach wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów w węzłach chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym niż 3 cm w osi krótkiej.

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie, jednak nie dłużej niż 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni.

**Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego**

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	RADIUM (223RA) DICHLORIDE	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.07.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2024, NCCN 2024 oraz aktualizację wytycznych ESMO 2023 dotyczące leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.

W odnalezionych wytycznych PTOK 2024 Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania. Wytyczne NCCN wskazują na zastosowanie Radu-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości. Z kolei według wytycznych ESMO 2023 Rad-223 jest zalecany u dorosłych pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją po 2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego lub niekwalifikujący się do żadnego dostępnego leczenia ogólnoustrojowego mCRPC.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2024	<p><b>Rekomendacje w leczeniu raka prostaty opornego na kastrację:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B]</li> <li>• U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid [I, A].</li> <li>• <b>Rad-223</b> jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A].</li> <li>• Nie należy łączyć <b>Rad-223</b> z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B].</li> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel [I, A].</li> <li>• Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m<sup>2</sup>) w stosunku do standardowej (25 mg/m<sup>2</sup>) dawka kabazytakselu [II, B].</li> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować olaparyb [I, A].</li> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetaksemem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B].</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów naukowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</li> <li>• II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</li> <li>• III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</li> </ul> <p><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</li> <li>• B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2023</b> (aktualizacja)</p>	<p><b>Rekomendacje leczenia raka prostaty</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia wiązką zewnętrzną (RT) plus abirateron-prednizon (terapia deprywacji androgenów) jest zalecane u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bardzo wysokiego ryzyka M0 (zdefiniowanym przez chorobę N1 lub co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród T3-T4, PSA &gt;40 ng/ml, wynik w skali Gleasona 8-10) [I, B; nie zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania w chorobie wysokiego ryzyka M0].</li> <li>• Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni być poddawani długotrwałej terapii deprywacji androgenów (24-36 miesięcy) plus abirateron z prednizonem (24 miesiące) [I, B].</li> <li>• Inną opcją leczenia dla mężczyzn z mHSPC jest nowoczesna hormonoterapia (NHA) plus terapia deprywacji androgenów [ADT:abirateron-prednizon (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), ADT: apalutamid (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4) lub ADT: enzalutamid (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4)], który jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu [I, A]. Obie strategie (NHA - ADT w porównaniu z terapią potrójną) nie zostały bezpośrednio porównane.</li> <li>• U mężczyzn z mHSPC sama terapia deprywacji androgenów powinna być stosowana tylko u mężczyzn, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III, C].</li> <li>• Olaparib należy rozważyć po zastosowaniu nowych inhibitorów osi receptora androgenowego (z lub bez wcześniejszego leczenia taksanami) u pacjentów z mCRPC i zmianami BRCA1/2 [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3].</li> <li>• U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali nowy inhibitor osi receptora androgenowego (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel, u pacjentów uznanych za wystarczająco sprawnych, aby otrzymać te terapie, należy zastosować następujące leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 177Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem wykazującym ekspresję PSMA w pozytonowej tomografii emisyjnej-PSMA i bez zmian niewykazujących ekspresji PSMA [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4].</li> <li>○ Kabazytaksel [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3].</li> </ul> </li> <li>• <b>Rad-223</b> + najlepsza opieka standardowa jest zalecany u dorosłych pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją po 2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego mCRPC (innego niż analogi LHRH) lub niekwalifikujący się do żadnego dostępnego leczenia ogólnoustrojowego mCRPC [ESMO-MCBS: 4].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</li> <li>• II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</li> <li>• III Badania kohortowe prospektywne</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</li> <li>• C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</li> </ul>
<p><b>NCCN 2024</b></p>	<p>Schematy leczenia M1 CRPC</p> <p><i>Brak wcześniejszej terapii docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron [1]</li> <li>• Docetaksel [1]</li> <li>• Enzalutamid [1]</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niraparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [1]</li> <li>• Olaparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [1]</li> <li>• Pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR [2B]</li> <li>• <b>Rad-223</b> w przypadku objawowych przerzutów do kości [1]</li> <li>• Sipuleucel-T [1]</li> <li>• Talazoparib/enzalutamid w przypadku mutacji HRR [1]</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne wtórne leczenie hormonalne [2A]</li> </ul> <p><i>Progresja po wcześniejszej terapii docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron [1]</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabazytaksel [2A]</li> <li>• Enzalutamid [1]</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabazytaksel/karboplatyna [2A]</li> <li>• Mitoksantron do leczenia paliatywnego u pacjentów z objawami, którzy nie tolerują innych terapii [2A]</li> <li>• Niraparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [2A]</li> <li>• Olaparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [2A]</li> <li>• Pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR [2B]</li> <li>• <b>Rad-223</b> w przypadku objawowych przerzutów do kości [1]</li> <li>• Sipuleucel-T [2A]</li> <li>• Talazoparib/enzalutamid w przypadku mutacji HRR [2A]</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne wtórne leczenie hormonalne [2A]</li> </ul> <p><i>Progresja po wcześniejszej nowej terapii hormonalnej/brak wcześniejszego docetakselu</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel [1]</li> <li>• Olaparib w przypadku mutacji BRCA [1]</li> <li>• Rucaparib w przypadku mutacji BRCA [1]</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabazytaksel/karboplatyna [2A]</li> <li>• Niraparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [2B]</li> <li>• Olaparib w przypadku mutacji HRR innej niż BRCA1/2 [2A]</li> <li>• Pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR [2B]</li> <li>• <b>Rad-223</b> w przypadku objawowych przerzutów do kości [1]</li> <li>• Sipuleucel-T [2A]</li> <li>• Talazoparib/enzalutamid w przypadku mutacji HRR [2B]</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne wtórne leczenie hormonalne [2A]</li> </ul> <p><i>Progresja po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu i nowej terapii hormonalnej</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabazytaksel [1]</li> <li>• Docetaxel rechallenge [2A]</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabazytaksel/karboplatyna [2A]</li> <li>• Lutetu(177Lu) wipiwotydu-tetraksetan (Lu-177-PSMA-617) w przypadku PSMA-dodatnich przerzutów [1]</li> <li>• Mitoksantron w leczeniu paliatywnym u pacjentów objawowych, którzy nie tolerują innych terapii [2A]</li> <li>• Olaparyb w przypadku mutacji HRR [1]</li> <li>• Pembrolizumab w przypadku MSI-H. dMMR lub TMB <math>\geq 10</math> mut/Mb [2A]</li> <li>• <b>Rad-223</b> w przypadku objawowych przerzutów do kości [1]</li> <li>• Rucaparib w przypadku mutacji BRCA [2A]</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne wtórne leczenie hormonalne [2A]</li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</li> </ul>

ADT- Terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy); mCRPC- oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer); BRCA- gen raka piersi (ang. breast cancer gene) ; MSI-H- niestabilność mikrosatelitarna (ang. Microsatellite Instability Biomarker); dMMR- Badanie antygenów (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2); HRR- gen rekombinacji homologicznej (ang homologous recombination repair)

## 4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy obowiązującego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” z zaproponowanymi zapisami nowego załącznika katalogu chemioterapii.

**Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii**

Kategoria	Zapisy PL B.56	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
<b>Wskazanie do stosowania</b>	<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: (...)</p> <p>6) dichlorek radu-223.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo <b>dichlorek radu-223</b>.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem, kabazytakselem, olaparybem i <b>dichlorkiem radu-223</b>.</p>	<p>W leczeniu pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.</p>	<p>Zgodnie z obowiązującym ChPL, produkt leczniczy Xofigo 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, 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.</p> <p>Leczenie będzie stosowane u pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po uprzednim leczeniu.</p> <p>Zapis odnoszący się do wcześniej zastosowanej terapii nowym antyandrogenem lub octanem abirateronu i chemioterapią znajduje się również w zapisie PL (patrz „Kryteria kwalifikacji”).</p>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) ukończony 18. rok życia;</li> <li>3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC) albo mCRPC przed podaniem docetakselu);</li> <li>albo</li> <li>b) <b>0-2 według ECOG w przypadku leczenia</b> apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem) kabazytakselem, olaparybem, <b>dichlorkiem radu-223</b>;</li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> </ol> </li> </ol>	<p>Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności przynajmniej 6 przerzutów w kościach (w szczególnych przypadkach włączenie leczenia może dotyczyć chorych z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania po ocenie stanu układu kostnego (scyntygrafia i pomiar gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań).</p> <p>Nieobecność przerzutów w narządach wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów w węzłach chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym niż 3 cm w osi krótkiej.</p>	<p>Oba zapisy proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii odnoszące się do potwierdzenia obecności przynajmniej 6 przerzutów w kościach oraz nieobecności przerzutów w narządach wewnętrznych, znajdują się również w zapisach PL.</p>

	<p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</p> <p>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji:</p> <p>Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dichlorkiem radu-223</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml,</p> <p>lub progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania;</p> <p>4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu dichlorku radu-223 u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafia, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;</p> <p>5) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>6) brak klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223 po wcześniejszym leczeniu chemioterapią lub olaparybem;</p> <p>7) bóle kostne wymagające:</p> <p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny</p>		
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

	<p>z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona nie później niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>8) niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>9) niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);</p> <p>10) nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);</p> <p>11) nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących:</p> <p>a) niekontrolowana infekcja,</p> <p>b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,</p> <p>c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</p> <p>d) zespół mielodysplastyczny,</p> <p>e) problemy z utrzymaniem stolca.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii lub</p>	<p>Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie, jednak nie dłużej niż 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni.</p>	<p>Zgodnie z zapisami proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii, wprowadza się ograniczenie stosowania leku do maksymalnie 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni.</p> <p>Wyżej wspomniane ograniczenie liczby podań jest zgodne z zapisami ChPL dotyczącymi dawkowania, z jednoczesnym podkreśleniem, że nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xofigo powyżej 6 wstrzyknięć.</p>

	<p>b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>		
<b>Dawkowanie</b>	<p>Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, w odstępach 4-tygodniowych łącznie 6 razy.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia chemioterapii powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp do rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej</p>	Brak informacji.	Brak uwag.

	<p>dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p>		
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

## 5. Analiza wpływu na budżet

### 5.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.56 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.56 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023) [zł]

Świadczenie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>03.0000.356.02</b>										
5.08.07.0000001	130 860	150 363	185 049	243 731	393 985	377 860	354 965	337 768	395 941	812 499
5.08.07.0000003	131 904	247 932	338 256	484 099	521 024	566 470	871 152	1 132 595	1 715 495	4 582 291
5.08.07.0000004	195 238	375 645	465 291	658 754	1 107 346	1 586 378	1 999 881	2 485 028	3 541 757	4 809 330
5.08.07.0000021	---	---	---	---	264 228	471 120	455 700	409 080	573 966	496 513
5.08.08.0000063	384 379	746 144	818 211	1 343 852	2 230 254	3 096 916	4 173 404	5 283 850	7 746 586	11 156 713
<b>03.0001.356.02</b>										
5.08.09.0000083	16 155 656	29 178 304	35 191 821	49 226 256	60 365 236	63 868 142	51 841 383	50 195 241	42 537 635	2 886 996
5.08.09.0000131	---	---	---	46 603	20 799 834	48 628 196	130 386 694	184 879 596	241 173 382	293 495 123
5.08.09.0000134	---	---	---	1	3 087 200	5 870 632	6 217 169	6 199 645	6 374 157	4 674 663
5.08.09.0000201	---	---	---	---	---	---	---	---	---	3 491 097
5.08.09.0000219	---	---	---	---	---	---	---	---	4 427 041	19 514 238
5.08.09.0000221	---	---	---	---	---	---	---	---	2 036 206	8 284 327
5.08.09.0000264	---	---	---	---	---	---	---	---	---	9 050 417

### 5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

#### Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających dichlorek radu-223.

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

#### Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

#### Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której dichlorek radu-223 refundowany jest w ramach programu lekowego B.56. Scenariusz nowy zakłada refundację dichlorku radu-223 w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

#### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

#### Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

### 5.2.1. Dane wejściowe

#### Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych dichlorkiem radu-223 w ramach programu lekowego B.56 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000042) w latach 2017-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej. Testowano również dolny i górny zakres przedziału ufności dla predykcji.

**Tabela 5. Liczba pacjentów stosujących dichlorek radu 223 w PL B.56 oraz prognoza (95% CI) na lata 2024-2025**

Liczba pacjentów stosujących dichlorek radu 223 w PL B.56							Prognoza (95% CI)	
2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
1	130	227	242	238	237	164	304 (263 - 353)	353 (294 - 423)

#### Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

##### Koszty leku

Koszt dichlorku radu-223 przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.56 w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.56 w latach 2017-2023.

**Tabela 6. Ceny leków uwzględnione w analizie**

Parametr	Wartość
Cena	██████████
Dawkowanie	██████████

##### Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000021 – przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu Ra-223
- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjny m związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowy m związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.56 w latach 2017-2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.56 w latach 2017-2023.

**Tabela 7. Koszty podania uwzględnione w analizie**

Parametr	Mediana
5.08.07.0000021	2,94
5.08.07.0000004	0,54



5.08.07.0000003	0,06
5.08.07.0000001	0,01

**Tabela 8. Koszty podania uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Koszt
<b>Istniejący</b>	
5.08.07.0000021	600,00
5.08.07.0000004	108,16
5.08.07.0000003	486,72
5.08.07.0000001	486,72
<b>Nowy</b>	
5.08.07.0000004	390,00
5.08.05.0000175	390,00
5.08.05.0000171	557,00
5.08.05.0000173	181,00

*Koszty diagnostyki i monitorowania*

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000014 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.56 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące.

**Tabela 9. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Ilość
<b>Istniejący</b>	
5.08.08.0000063	0,25 n/rok
<b>Nowy</b>	
5.08.05.0000008	2 n/rok

**Tabela 10. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Koszt
<b>Istniejący</b>	
5.08.08.0000063	3 273,00
<b>Nowy</b>	
5.08.05.0000008	270,40

## 5.2.2. Wyniki

### 5.2.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 11. Wielkość populacji docelowej

Rok	Populacja (min – max)
2024	304 (263 - 353)
2025	353 (294 - 423)

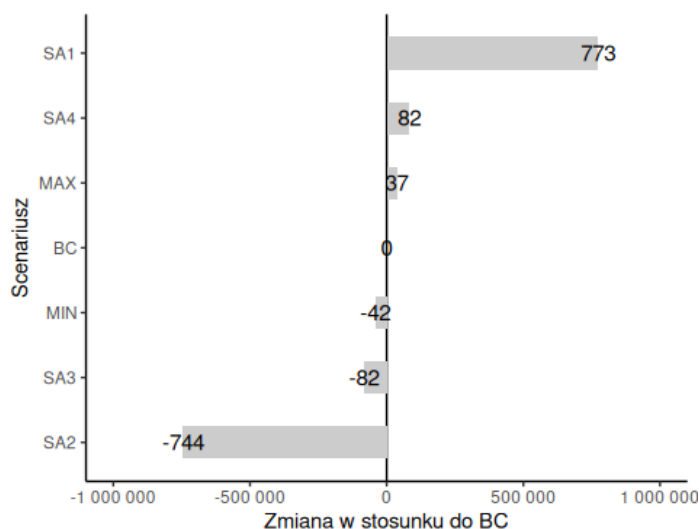
Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	2024	2025
<b>Istniejący</b>		
Koszty leczenia	████████	████████
Koszty podania	565 773	655 124
Koszty diagnostyki	253 593	293 642
Koszty całkowite	████████	████████
<b>Nowy</b>		
Koszty leczenia	████████	████████
Koszty podania	387 921	449 184
Koszty diagnostyki	164 901	190 943
Koszty całkowite	████████	████████
<b>Inkrementalne</b>		
Koszty leczenia	0	0
Koszty podania	-177 852	-205 940
Koszty diagnostyki	-88 692	-102 699
Koszty całkowite	-266 544	-308 639

### 5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 13. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
<b>MAX</b>	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
<b>MIN</b>	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
<b>SA1</b>	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
<b>SA2</b>	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
<b>SA3</b>	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
<b>SA4</b>	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące



Rysunek 1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 14. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty podania	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
<b>MAX</b>						
Istniejący	2024	353	████████	655 818	293 953	████████
Istniejący	2025	423	████████	785 291	351 986	████████
Nowy	2024	353	████████	449 660	191 145	████████
Nowy	2025	423	████████	538 432	228 882	████████
Inkrementalne	2024	0	0	-206 158	-102 808	-308 966
Inkrementalne	2025	0	0	-246 859	-123 104	-369 963
<b>MIN</b>						
Istniejący	2024	263	████████	488 092	218 774	████████
Istniejący	2025	295	████████	546 533	244 969	████████
Nowy	2024	263	████████	334 659	142 260	████████
Nowy	2025	295	████████	374 728	159 293	████████
Inkrementalne	2024	0	0	-153 433	-76 514	-229 948
Inkrementalne	2025	0	0	-171 804	-85 676	-257 480
<b>SA1</b>						
Istniejący	2024	305	████████	565 773	253 593	████████
Istniejący	2025	353	████████	655 124	293 642	████████
Nowy	2024	335	████████	426 713	181 391	████████
Nowy	2025	388	████████	494 102	210 037	████████
Inkrementalne	2024	30	████████	-139 060	-72 202	████████
Inkrementalne	2025	35	████████	-161 022	-83 604	████████
<b>SA2</b>						
Istniejący	2024	305	████████	565 773	998 004	████████
Istniejący	2025	353	████████	655 124	1 155 615	████████
Nowy	2024	305	████████	387 921	164 901	████████
Nowy	2025	353	████████	449 184	190 943	████████
Inkrementalne	2024	0	0	-177 852	-833 103	-1 010 956

<b>Inkrementalne</b>	2025	0	0	-205 940	-964 672	-1 170 612
<b>SA3</b>						
<b>Istniejący</b>	2024	305	██████	565 773	253 593	██████
<b>Istniejący</b>	2025	353	██████	655 124	293 642	██████
<b>Nowy</b>	2024	305	██████	387 921	82 450	██████
<b>Nowy</b>	2025	353	██████	449 184	95 472	██████
<b>Inkrementalne</b>	2024	0	0	-177 852	-171 142	-348 995
<b>Inkrementalne</b>	2025	0	0	-205 940	-198 170	-404 110
<b>SA4</b>						
<b>Istniejący</b>	2024	305	██████	565 773	253 593	██████
<b>Istniejący</b>	2025	353	██████	655 124	293 642	██████
<b>Nowy</b>	2024	305	██████	387 921	247 351	██████
<b>Nowy</b>	2025	353	██████	449 184	286 415	██████
<b>Inkrementalne</b>	2024	0	0	-177 852	-6 242	-184 094
<b>Inkrementalne</b>	2025	0	0	-205 940	-7 227	-213 167

### 5.2.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Podanie dichloru radu-223 w programie lekowym B.56 rozliczane jest w ramach świadczenia 5.08.07.0000021, którego koszt jest wyraźnie wyższy niż koszt świadczeń, w ramach których podawane są inne leki w programach lekowych. Dla rozliczeń w katalogu chemioterapii aktualnie nie istnieje odpowiednik ww. świadczenia w związku z czym w niniejszej analizie założono, że podanie dichloru radu-223 rozliczone zostanie jako hospitalizacja jednodniowa (świadczenie 5.08.05.0000175).
- Przyjęcie 10% zwiększenia populacji docelowej jest też zgodne z opinią jednego z ekspertów klinicznych konsultowanych przez MZ na etapie tworzenia projektu załącznika do katalogu chemioterapii. Wskazując na fakt, że ocenianej technologii nie podają onkolodzy, w opinii eksperta poszerzenie populacji docelowej dla dichloru radu-223 będzie minimalne (do 10%). W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej liczba chorych nie ulegnie zwiększeniu. W analizie wrażliwości testowano wzrostu populacji związany z przeniesieniem terapii do katalogu chemioterapii o 10% (SA1).
- Prognozy populacji na lata 2024-2025 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2017-2023.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.56 w latach 2017-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

## 6. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.755.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesieniu substancji czynnej dichloru radu-223 z programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)”.

### Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.07.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2024, NCCN 2024 oraz aktualizację wytycznych ESMO 2023 dotyczące leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. W odnalezionych wytycznych PTOK 2024 Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania. Wytyczne NCCN wskazują na zastosowanie Radu-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości. Z kolei według wytycznych ESMO 2023 Rad-223 jest zalecany u dorosłych pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją po 2 wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego lub niekwalifikujący się do żadnego dostępnego leczenia ogólnoustrojowego mCRPC.

### Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji leczonej dichlorem radu-223 wyniesie 304 (95% CI: 263 do 353) pacjentów w pierwszym oraz 353 (95% CI: 294 do 423) pacjentów w drugim roku.

W wariancie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ████████ mln złotych w pierwszym roku oraz ████████ mln zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o 267 tys. zł i 309 tys. zł odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków inkrementalnych wynika ze niższych kosztów podania i diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym scenariuszu analizy wrażliwości, w którym testowano wzrost populacji (o 10%) wynikający z zaproponowanych zmian. Największy wpływ na wyniki miały alternatywne założenia dotyczące kosztów monitorowania terapii w scenariuszu istniejącym.

## 7. Źródła

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Xofigo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 07.08.2024 r.)
<b>PTOK 2024</b>	Wysocki P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Tom 10, Nr 1 (2024).
<b>NCCN 2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. May 17, 2024
<b>ESMO 2023</b>	Fizazi K. at al. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, March 21, 2023; <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015</a>
<b>NFZ 76/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
<b>NFZ 10/2024/DGL</b>	Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

## 8. Załączniki

### 8.1. Załącznik 1

Tabela 15. Technologia medyczna zawierająca substancję czynną dichlorek radu-223 refundowana<sup>1</sup> w ramach programu lekowego B.56

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>1170.0, Dichlorek radu Ra-223</b>					
Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	05908229300176	17729,28	18793,04	18793,04

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>