



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Pluvicto (lutetu (^{177}Lu) wipiwotyld-tetraksetan)
w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez
inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego**

we wskazaniu:

leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 21/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	13
2.1 Informacje podstawowe	13
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	16
2.2.1. Przeciwwskazania.....	16
2.2.2. Diagnostyka	16
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	18
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	18
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	18
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	20
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	22
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	24
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	29
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	32
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	32
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	33
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	34
3.6 Horizon scanning	35
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	38
4.1 Szacowanie wielkości populacji	38
4.1.1. Opis metodyki	38
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	39
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	39
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	40
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
5.2 Opis badań	40
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	46
5.4 Ocena jakości badań.....	51
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	51
5.4.2. Opis komparatora.....	51
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	51
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	53
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	53
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	53
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	53
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	54

6.1	Charakterystyka badania rejestracyjnego	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.2	Ocena skuteczności klinicznej	54
6.3	Ocena bezpieczeństwa stosowania	61
6.4	Podsumowanie siły interwencji	63
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	65
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	65
7.1.1.	<i>Założenia</i>	65
7.1.2.	<i>Dane wejściowe</i>	66
7.1.3.	<i>Wyniki</i>	66
7.2.	Model farmakoekonomiczny	67
7.2.1.	<i>Założenia</i>	67
7.2.2.	<i>Dane wejściowe</i>	69
7.2.3.	<i>Wyniki</i>	70
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	73
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	76
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	80
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	80
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	80
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	80
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	80
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	80
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	80
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	81
9.1.	Populacja docelowa	81
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	81
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	82
10.	PIŚMIENNICTWO	83
11.	ZAŁĄCZNIKI	86
11.1.	Fragmenty EPAR	86
11.2.	Strategie wyszukiwania	89
11.3.	Diagramy selekcji publikacji	91

WYKAZ SKRÓTÓW

ADT	terapia deprivacji androgenów (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	kryterium informacyjnego Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> lub <i>acquired immune deficiency syndrome</i>)
AIAT	transaminaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	receptor androgenowy (ang. <i>androgen receptor</i>)
ARDT	terapia ukierunkowana na receptor androgenowy (ang. <i>androgen receptor-directed therapy</i>)
ARTA	czynnik celowany na receptor androgenowy (ang. <i>androgen receptor targeted agent</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	transaminaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. <i>area under the curve</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	Ogólnowalijska Grupa ds. Strategii Leków (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BD	brak danych
BICR	zaślepiąca niezależna ocena centralna (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BPI-SF	Zwięzły Kwestionariusz Bólu – Forma Skrócona (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>)
Bq	Bekereł
BSoC	najlepsze leczenie standardowe (ang. <i>Best Standard of Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCO	Opieka Onkologiczna Ontario (ang. <i>Cancer Care Ontario</i>)
CEA	antygen karcynoembrionalny (ang. <i>carcino-embryonic antigen</i>)
CEA	analiza efektywności kosztowej (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIOMS	Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>)

CLcr	klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DDR	naprawa uszkodzeń DNA (ang. <i>DNA damage repair</i>)
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiation therapy</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka dot. jakości życia pacjentów (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPIC	Rozszerzony Złożony Indeks Raka Prostaty (ang. <i>Expanded Prostate Cancer Index Composite</i>)
EQ-5D-3L	kwestionariusz dot. jakości życia pacjentów (ang. <i>EQ-5D-3L descriptive system</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESMO-MCBS	skala wielkości korzyści klinicznych ESMO (ang. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
FACT-P	funkcjonalna ocena terapii nowotworowej dla raka prostaty (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw do analiz (ang. <i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Wspólna Komisja Federalna (niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschusse</i>)
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GBq	Gigabekerel
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górna granica normy
GnRH	gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)

GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIS	Szkocka organizacja Poprawy Opieki zdrowotnej (ang. <i>Healthcare Improvement Scotland</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HRR	naprawa na drodze rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHME	Instytut Metryk Zdrowia i Ewaluacji (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
IPD	dane poszczególnych pacjentów (ang. <i>individual patient data</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRT	technologia interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCI	dolna granica przedziału ufności (ang. <i>lower confidence interval</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinising hormone-releasing hormone</i>)
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MBq	Megabekerelel
mCRPC	przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MeV	megaelektronowolt
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
NAAD	nowoczesny lek androgenowego szlaku sygnałowego (ang. <i>novel androgen axis drug</i>)
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI CTCAE	Standardowe Kryteria Terminologiczne Zdarzeń Niepożądanych opracowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ND	nie dotyczy
NE	nie osiągnięto

NEPC	neuroendokryny nowotwór gruczołu krokowego (ang. <i>neuroendocrine prostate cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Doskonałości w zakresie Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy) (ang. <i>poly (ADP-ribose) polymerase</i>)
PCWG3	grupa robocza ds. raka gruczołu krokowego 3 (ang. <i>Prostate Cancer Working Group 3</i>)
PET	pozytonowa emisyjna tomografia (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PET/CT	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emission tomography/computed tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	opinia uczestników badania (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
PSA	antygen gruczołu krokowego (ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
PSADT	czas podwojenia stężenia PSA (ang. <i>prostate-specific antigen doubling time</i>)
PSMA	antygen błonowy gruczołu krokowego (ang. <i>prostate-specific membrane antigen</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QALYs	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria Oceny Odpowiedzi na Leczenie Guzów Litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RMST	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
rPFS	przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (ang. <i>radiographic progression-free survival</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

SOD	suma średnic (ang. <i>sum of the diameter</i>)
SSE	objawowe zdarzenie w obrębie kośćca (ang. <i>symptomatic skeletal event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TK	tomografia komputerowa
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TLK	technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej
TMB	obciążenie mutacyjne nowotworu (ang. <i>tumor mutational burden</i>)
UCI	górną granicą przedziału ufności (ang. <i>upper confidence interval</i>)
ULN	górną granicą normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UN	niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>)
WTP	próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Pluvicto (lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach.

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (±1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne. Na podstawie przeprowadzonych wcześniej wyników badań laboratoryjnych dopuszczalna jest możliwość zmodyfikowania dawki.

Cząsteczka czynna, radionuklid lutet-177, jest powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowił 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Według danych KRN za rok 2019 standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 48,9/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków). W 2019 r. nowotwór gruczołu krokowego był jednym z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków) (KRN 2019).

Dziesięć do dwudziestu procent pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami staje się opornych na kastrację w ciągu 5 lat, a >50% umiera w ciągu 3 lat przy zastosowaniu standardowego leczenia historycznego. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 30% w stadium raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC).

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na raka gruczołu krokowego, na rok 2019, wynosił 112 704,8 (95% CI: 70 836,1; 142 245,5). Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 105 575,3 (95% CI: 66 061,2; 134 963,9).

Dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 12,80. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 11,27, w przypadku komparatora 11,65. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,38, co stanowi 3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Komentarz Analityków:

W opinii Analityków komparatorem dla części analizowanej populacji mogłaby być terapia Radem-223, który jest w Polsce refundowany dla pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz jest dla nich zalecany przez wytyczne kliniczne. Pacjenci kwalifikujący się do terapii radem w ramach programu lekowego muszą spełnić kryterium wystąpienia co najmniej 6 zmian przerzutowych w kościach, natomiast w przypadku Pluvicto wymagane jest wystąpienie co najmniej 1 zmiany - może to skutkować kwalifikowaniem się do terapii radem części populacji kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Pluvicto.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz oszacowania) zawarte w analizie weryfikacyjnej dla leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) – wniosek o objęcie refundacją w

ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”¹.

W związku z brakiem dokładniejszych informacji na temat pacjentów tj. stopnia zaawansowania choroby, sekwencji stosowanych leków oraz danych dotyczących obecności antygenu błonowego gruczołu krokowego u chorych na raka stercza, przyjęto, że maksymalna liczba osób jaka będzie się kwalifikować do leczenia lekiem Pluvicto będzie tożsama z liczbą pacjentów leczonych radem-233 i będzie mogła wynosić ok. 240. Liczba ta jednak będzie się odnosić do wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia jednym z radiofarmaceutyków, przy czym terapię lutetem można rozpocząć wcześniej, zatem prawdopodobnie populacja ogólna będzie większa i prawdopodobnie będzie liczyć ok. 300 os.

Biorąc pod uwagę dawkowanie ocenianej technologii, pacjenci będą leczeni krócej niż rok (maksymalnie 6 dawkami leku w odstępie ok. 6 tygodni) zatem ich liczba nie będzie ulegała kumulacji, pozostanie stała.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione badanie kliniczne VISION było badaniem fazy III, wielośrodkowym, prospektywnym, dwuramiennym, typu otwartego. Przeprowadzono ocenę jakości badania z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen. Ryzyko w domenie błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Ogólne ryzyko określono jako niejasne.

Istotną przeszkodą we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Pluvicto jest podawanie ocenianej interwencji w skojarzeniu z innymi lekami, brak konkretnego komparatora oraz różne czasy ekspozycji i obserwacji na leczenie w obu ramionach. Ogranicza to również wiarygodne obliczenie LYG.

Dodatkowo jedynie ok. 50% pacjentów przyjęło pełen cykl leczenia tj. 6 podań w zalecanej dawce, co również nie odzwierciedla w pełni ryzyka związanego z leczeniem i może prowadzić do niedoszacowania w zakresie toksyczności związanej z podaniem leku.

Otwarta formuła badania pierwotnego mogła wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa oraz wpływu na ocenę jakości życia.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem leku Pluvicto.

1.5 Ocena siły interwencji

Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez radiologicznej progresji choroby stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy badania rejestracyjnego VISION. Przeżycie wolne od progresji stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania. Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 19,8; 21,0), a w ramieniu kontroli: 19,8 miesiąca (95% CI: 18,3; 20,8). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie OS, prawdopodobieństwo pozostania przy życiu było wyższe przez cały okres obserwacji dla ramienia interwencji. Mediana rPFS w ramieniu interwencji wyniosła 8,7 miesiąca (99,2% CI: 7,9; 10,8), a w ramieniu kontroli: 3,4 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,0). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie rPFS, przez cały okres obserwacji prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji radiologicznej pozostało wyższe dla ramienia interwencji. W zakresie PFS, oszacowano 70% redukcję ryzyka progresji choroby radiologicznej według BICR, progresji klinicznej, progresji PSA lub zgonu (HR=0,30; 95% CI: 0,24, 0,38) na korzyść ramienia interwencyjnego. Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 6,6) w ramieniu interwencyjnym, natomiast w ramieniu kontrolnym: 2,4 miesiąca (95% CI: 2,2; 3,0).

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przedstawiona w dokumencie EPAR w formie opinii uczestników badania (ang. *patient-reported outcome*, PRO), stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania. Wyniki kwestionariusza FACT-P wykazały redukcję ryzyka pogorszenia od poziomu wyjściowego w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontroli. Zgodnie z wynikami kwestionariusza BPI-SF w zakresie natężenia bólu, mediana czasu do poprawy po pogorszeniu była krótsza dla ramienia interwencyjnego. Natomiast w zakresie czasu do pogorszenia natężenia bólu, kwestionariusz ten wykazał opóźnioną medianę dla ramienia interwencyjnego.

Zajęcie kości w przerzutowym CRPC wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 3 listopada 2022 r., str. 19 – 20.

W dokumencie EPAR Pluvicto oszacowano 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SSE lub zgonu (HR= 0,50; 95% CI: 0,40; 0,62; stratyfikowana log-rank dwustronna wartość p: < 0.001) dla grupy interwencyjnej. Mediana czasu do pierwszego SSE była opóźniona o 4,7 miesiąca: z 6,8 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,5) w ramieniu kontrolnym do 11,5 miesięcy (95% CI: 10,3; 13,2) w ramieniu interwencyjnym.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu interwencji niż komparatora. Największe różnice ($\geq 20\%$) pomiędzy dwoma ramionami leczenia (ramię ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC vs. ramię BSC/BSoC) zaobserwowano w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 75,4% vs. 31,7% pacjentów), zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (61,2% vs. 38,5% pacjentów) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (47,8% vs. 18,0% pacjentów).

Chociaż TEAE stopnia ≥ 3 ogólnie były stosunkowo rzadkie ($< 5,0\%$ w obu ramionach), zauważa się pewne różnice, w szczególności w odniesieniu do zdarzeń związanych z mielosupresją (niedokrwistość, małopłytkowość i limfocytopenia), które były częstsze w ramieniu interwencji.

Ogółem w trakcie leczenia zmarło 85 chorych: 66 (12,5%) chorych w ramieniu ^{177}Lu PSMA 617 oraz 19 (9,3%) chorych w ramieniu BSC. Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby w obu ramionach (odpowiednio 8,3% vs. 6,8%). Należy zaznaczyć, że zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia zostały określone jako te, które występują do 30 dni po zakończeniu leczenia.

Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Pluvicto może wynikać z różnych czasów ekspozycji na leczenie w obu ramionach jak również stosowania ocenianej interwencji w skojarzeniu z dodatkowym leczeniem.

Ponadto należy zaznaczyć, że profil toksyczności może być niedoszacowany ze uwagi na informację, że jedynie ok. połowa pacjentów przyjęła pełny schemat leczenia tj. 6 dawek w 6-tygoniowych odstępach.

Dodatkowo trzeba podkreślić, że zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako występujące w okresie leczenia tylko do 30 dni po ostatniej dawce dozwolonego protokołem leczenia standardowego lub ^{177}Lu -PSMA-617, w zależności od tego, co było późniejsze zatem mogło to również prowadzić do niedoszacowania toksyczności.

Nie można wykluczyć, że otwarta konstrukcja badania oraz brak placebo mogły wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa.

1.6 Ocena ekonomiczna

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta i wyniosły one ████████ PLN.

Ze względu na fakt, że leczenie jest przeprowadzone jednorazowo, koszty terapii będą stałe, niezależnie od rozpatrywanego horyzontu czasowego.

Stosowanie ocenianej interwencji w skojarzeniu, różne czasy ekspozycji na leczenie i obserwacji dla obu ramion, jak również fakt, że pacjenci w grupie interwencji zaledwie w połowie zostali poddani pełnemu cyklowi leczenia oraz ████████ cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pluvicto.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii lekiem Pluvicto (terapia ostatniej szansy) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,38 (ok. 4,56 mies.).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio ocenianego leku z konkretnymi terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowefektywności (ICER) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tego wskaźnika.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER dla horyzontu dożywotnego wyniósł [REDACTED]

W publikacji Mahrens 2023, dotyczącej leku Pluvicto, przedstawiono analizę użyteczności kosztów z perspektywy USA jako płatnika. Efekty inkrementalne obliczone przez autorów wynosiły 0,42 QALYs, natomiast wskaźnik ICUR kształtował się na poziomie ok. 200 tys. USD/ QALY (\approx 870 tys. PLN/QALY). Przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 200 tys. USD/QALYs, terapia z użyciem ^{177}Lu -PSMA-617 była efektywna kosztowa w 37,14% przypadków po przeprowadzeniu symulacji Monte Carlo (10 000 prób).

Odnaleziono jedną rekomendację kanadyjską, pozytywną warunkowo. Jako uzasadnienie wskazuje się lepsze przeżycie całkowite w porównaniu do BSoC/BSC jak również lepszą odpowiedź w zakresie obniżenia stężenia PSA, przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od progresji radiograficznej oraz przeżycia wolnego od bólu w stosunku do kabazytakselu. Nie podano efektów inkrementalnych, natomiast przedstawiony ICUR wyniósł 451 407 CAD/QALY (\approx 1 458 993 PLN/QALY) co znacznie przekraczało próg gotowości do zapłaty wynoszący 50 tys. CAD. CADTH zwróciło uwagę, że aby oceniana technologia była efektywna kosztowo, należałoby obniżyć cenę leku o co najmniej 92%.

Komentarz Analityków:

W opinii Analityków komparatorem dla części analizowanej populacji mogłaby być terapia Radem-223. Roczny koszt leczenia pacjenta produktem leczniczym Xofigo (dichlorek radu-223) został oszacowany na 65 317,56 zł. W zestawieniu z kosztem terapii lekiem Pluvicto, koszt leczenia Xofigo jest [REDACTED].

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Pluvicto, 1 000 MBq/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji. Każda fio ka zawiera objętość roztworu z zakresu od 7,5 ml do 12,5 ml odpowiadającą aktywności 7 400 MBq \pm 10% w dniu i godzinie kalibracji Numer GTIN: 05909991502836
Substancja czynna	lutetu (¹⁷⁷ Lu) wipiwotydyd-tetraksetan
Oceniane wskazanie	leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. <i>prostate-specific membrane antigen</i> , PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. <i>androgen receptor</i> , AR) i chemioterapią opartą na taksanach. ICD-10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ang. <i>malignant neoplasm of prostate</i>) ICD-11: 2C82 – Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ang. <i>malignant neoplasms of prostate</i>), 2E06 – Nowotwory złośliwe z przerzutami w męskich narządach płciowych (ang. <i>malignant neoplasm metastasis in male genital organs</i>).
Kryteria diagnostyczne	Pacjenci powinni być wyznaczani do rozpoczęcia leczenia na podstawie obrazowania PSMA (skan PET/CT z gozetotydem galu (⁶⁸ Ga): ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak

Dawkowanie	<p>Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne.</p> <p><u>Dodatkowa farmakoterapia</u></p> <p>U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną przy użyciu analogu gonadoliberyny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>, GnRH).</p> <p><u>Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>Przed i podczas leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba białych krwinek, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi); • czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, wyliczony klirens kreatyniny [CLCr]); • czynność wątroby (aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, stężenie albuminy w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej we krwi). <p>Na podstawie wyników tych badań może zająć potrzeba zmodyfikowania dawki.</p> <p>Postępowanie z ciężkimi lub nietolerowanymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania produktu (wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami o 4 tygodnie: z 6 tygodni do maksymalnie 10 tygodni), zmniejszenia dawki lub definitywnego zakończenia leczenia produktem leczniczym Pluvicto. Jeśli opóźnienie spowodowane działaniem niepożądanym utrzymuje się przez >4 tygodnie, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć. Dawkę produktu leczniczego Pluvicto można zmniejszyć jednorazowo o 20%; dawki nie należy ponownie zwiększać. Jeśli u pacjenta wystąpią dalsze działania niepożądane wymagające dodatkowego zmniejszenia dawki, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Pluvicto z powodu działań niepożądanych.</p>																					
	<p>Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Pluvicto z powodu działań niepożądanych</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Działanie niepożądane</th> <th>Nasilenie działania niepożądanego^a</th> <th>Modyfikacja dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suchość w ustach</td> <td>Stopień 3</td> <td>Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.</td> </tr> <tr> <td>Toksyczne działanie na układ pokarmowy</td> <td>Toksyczne działanie na układ pokarmowy</td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, pancytopenia</td> <td>Stopień 2</td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Wdrożyć odpowiednie postępowanie. Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu, jednak należy je odstawić po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 lub do wartości początkowych. Zaleca się sprawdzenie czynników poprawiających wytwarzanie hemoglobiny (żelazo, witamina B12 i kwas foliowy) i zastosowanie suplementacji. W zależności od wskazań klinicznych można podać transfuzję krwi.</td> </tr> <tr> <td>Stopień ≥ 3</td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Toksyczne działanie na nerki</td> <td>Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (stopnia ≥ 2); • potwierdzona wartość CLCr <50 ml/min; obliczona ze wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta </td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do uzyskania poprawy.</td> </tr> <tr> <td>Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych ↓ • potwierdzone zmniejszenie CLCr </td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto do uzyskania poprawy lub powrotu do wartości początkowych. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.</td> </tr> </tbody> </table>			Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego ^a	Modyfikacja dawki	Suchość w ustach	Stopień 3	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.	Toksyczne działanie na układ pokarmowy	Toksyczne działanie na układ pokarmowy	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.	Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Wdrożyć odpowiednie postępowanie. Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu, jednak należy je odstawić po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 lub do wartości początkowych. Zaleca się sprawdzenie czynników poprawiających wytwarzanie hemoglobiny (żelazo, witamina B12 i kwas foliowy) i zastosowanie suplementacji. W zależności od wskazań klinicznych można podać transfuzję krwi.	Stopień ≥ 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.	Toksyczne działanie na nerki	Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (stopnia ≥ 2); • potwierdzona wartość CLCr <50 ml/min; obliczona ze wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta 	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do uzyskania poprawy.	Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych ↓ • potwierdzone zmniejszenie CLCr 	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto do uzyskania poprawy lub powrotu do wartości początkowych. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.
	Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego ^a	Modyfikacja dawki																			
	Suchość w ustach	Stopień 3	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.																			
	Toksyczne działanie na układ pokarmowy	Toksyczne działanie na układ pokarmowy	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.																			
	Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Wdrożyć odpowiednie postępowanie. Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu, jednak należy je odstawić po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 lub do wartości początkowych. Zaleca się sprawdzenie czynników poprawiających wytwarzanie hemoglobiny (żelazo, witamina B12 i kwas foliowy) i zastosowanie suplementacji. W zależności od wskazań klinicznych można podać transfuzję krwi.																			
		Stopień ≥ 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.																			
	Toksyczne działanie na nerki	Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (stopnia ≥ 2); • potwierdzona wartość CLCr <50 ml/min; obliczona ze wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta 	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do uzyskania poprawy.																			
		Definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych ↓ • potwierdzone zmniejszenie CLCr 	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto do uzyskania poprawy lub powrotu do wartości początkowych. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Pluvicto o 20%.																			

		o >40% względem wyjściowej wartości początkowej; obliczony z wzoru Cockcrofta-Gaulta z podstawieniem rzeczywistej masy ciała pacjenta	
		Nawrót toksycznych działań na nerki (stopnia ≥ 3)	Definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Pluvicto.
	Ucisk na rdzeń kręgowy	Dowolne	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do czasu, gdy ucisk będzie odpowiednio leczony, a wszelkie następstwa neurologiczne ustabilizują się i stan sprawności według ECOG będzie stabilny.
	Złamania obciążanych kości	Dowolne	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do czasu, gdy złamanie zostanie odpowiednio ustabilizowane/lezione i stan sprawności według ECOG będzie stabilny.
	Uczucie zmęczenia	Stopień ≥ 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 2 lub do stanu początkowego.
	Zaburzenia równowagi elektrolitowej lub metabolizmu	Stopień ≥ 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego.
	Niehematologiczne działania toksyczne (klinicznie istotne, niewymienione gdzie indziej)	Stopień ≥ 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Pluvicto aż do zmniejszenia nasilenia do stopnia 1 lub do stanu początkowego.
	Zwiększenie aktywności AspAT lub AIAT	Aktywność AspAT lub AIAT >5 razy GGN przy braku przerzutów do wątroby	Definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Pluvicto.
<p>Skróty: CLcr, klirens kreatyniny; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AspAT, transaminaza asparaginianowa; AIAT, transaminaza alaninowa; GGN, górna granica normy.</p> <p>^aTe same wartości progowe mają również zastosowanie wobec wartości początkowych w chwili rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Pluvicto.</p> <p>Modyfikacje dawki - szczególnie populacje pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych; nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego z wyjściową wartością CLcr ≥ 50 ml/min obliczoną z wzoru Cockcrofta-Gaulta; nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby 			
Droga podania	Produkt leczniczy Pluvicto jest gotowym do podania roztworem do wstrzykiwań / do infuzji, wyłącznie do jednorazowego użycia.		
Mechanizm działania	<p>Cząsteczką czynną w produkcie leczniczym Pluvicto jest radionuklid lutet-177, powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki.</p> <p>Lutet-177 ulega rozpadowi do stabilnego hafnu-177 z okresem półtrwania wynoszącym 6,647 dni, któremu towarzyszy emisja cząstek β- o maksymalnej energii 0,498 MeV (79%) i promieniowanie fotonowe (γ) wynoszące 0,208 MeV (11%) i 0,113 MeV (6,4%).</p> <p>Okres półtrwania cząsteczki ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w zmianie nowotworowej wynosi od 60 do 160 godzin, co jest porównywalne z 161-godzinnym fizycznym okresem półtrwania Lu-177.</p>		
Grupa ATC	Kod ATC: V10XX - różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne (ang. <i>various therapeutic radiopharmaceuticals</i>)		
Status leku sierocego	NIE		
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports, PSURs</i>).		
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej: 09/12/2022 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1703/001		

Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
-------------------------------	--

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Pluvicto oraz informacji na temat produktu leczniczego Pluvicto na stronie Europejskiej Agencji Leków (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto> [dostęp: 09.01.2023])

Komentarz analityków :

Zgodnie z ChPL Pluvicto, okres ważności preparatu wynosi 120 godzin (5 dni), od momentu kalibracji.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Pluvicto przyczynia się do zwiększenia całkowitego skumulowanego, długoterminowego narażenia pacjenta na promieniowanie. Długotrwałe skumulowane narażenie na promieniowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej.

Podczas i po leczeniu produktem leczniczym Pluvicto należy minimalizować narażenie na promieniowanie pacjentów, personelu medycznego i osób z gospodarstwa domowego pacjenta, zgodnie z dobrymi praktykami bezpieczeństwa radiologicznego obowiązującymi w danej instytucji, procedurami postępowania z pacjentem i wskazówkami udzielonymi pacjentowi w zakresie dalszej ochrony przed promieniowaniem w domu.

Po każdym podaniu produktu leczniczego Pluvicto, oprócz przestrzegania krajowych, lokalnych oraz instytucjonalnych procedur i regulacji, można rozważyć podane niżej ogólne zalecenia dla pacjentów.

- Ograniczyć bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 metr) z innymi osobami z tego samego gospodarstwa domowego przez 2 dni, a z dziećmi i kobietami w ciąży przez 7 dni.
- Powstrzymać się od współżycia seksualnego przez 7 dni.
- Spać w oddzielnej sypialni niż inne osoby z tego samego gospodarstwa domowego przez 3 dni; pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi przez 7 dni, a z kobietami w ciąży przez 15 dni.

2.2.2. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas octowy, octan sodu, kwas gentyzynowy, askorbinian sodu, kwas pentetynowy, woda do wstrzykiwań).

2.2.3. Diagnostyka

2.2.3.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Pacjenci powinni być wyznaczani do rozpoczęcia leczenia na podstawie obrazowania antygenu błony komórkowej komórek stercza (PSMA). W tym celu u pacjentów należy wykonać pozytonową tomografię emisyjną (ang. *positron emission tomography*, PET) z gozetotydem galu (⁶⁸Ga) w celu oceny ekspresji PSMA w zmianach definiowanych według centralnie oznaczanych kryteriów.

Komentarz analityków:

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 1 z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (z późniejszymi aktualizacjami) Pozytonowa Tomografia Emisyjna (PET) z zastosowaniem innych radiofarmaceutyków we wskazaniach onkologicznych w widnieje na liście świadczeń gwarantowanych.²

Diagnostyka przy kwalifikacji z badania rejestracyjnego – nieuwzględnione w ChPL (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *histologiczne, patologiczne i/lub cytologiczne potwierdzenie raka prostaty;*

²Dz.U.2016.357.

-
- pomiar kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy/osoczu;
 - potwierdzenie postępującego opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami (mCRPC) na podstawie 1 z poniższych badań:
 - pomiar PSA w surowicy/osoczu;
 - ocena progresji do tkanek miękkich (określenie czy doszło do zwiększenia $\geq 20\%$ sumy średnic (SOD) wszystkich zmian docelowych w oparciu o najmniejszą SOD od rozpoczęcia leczenia lub stwierdzenie pojawienia się jednej lub więcej nowych zmian);
 - ocena progresji choroby kości: możliwa do oceny choroba lub nowe zmiany kostne wykryte podczas badania;
 - potwierdzenie zmian przerzutowych obecnych na wyjściowym obrazie tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (MRI) lub badaniu kości wykonanym ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia;
 - ocena funkcji narządów:
 - szpik kostny:
 - pomiar liczby białych krwinek;
 - pomiar liczby płytek krwi;
 - pomiar stężenia hemoglobiny;
 - wątroba:
 - pomiar stężenia bilirubiny całkowitej;
 - pomiar stężenia aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej;
 - nerki:
 - pomiar stężenia kreatyniny w surowicy/osoczu;
 - pomiar stężenia albuminy;
 - u pacjentów z zakażeniem HIV w wywiadzie – ocena stanu zdrowia i określenie ryzyka wystąpienia objawów związanych z AIDS.

2.2.3.2. Monitorowanie

Zarówno przed jak i podczas leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać badania laboratoryjne. Na podstawie wyników tych badań może zajść potrzeba zmodyfikowania dawki.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, monitorowanie podczas leczenia powinno obejmować:

- badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba białych krwinek, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi);
- kontrolę czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, wyliczony klirens kreatyniny [CLcr]);
- kontrolę czynność wątroby (aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, stężenie albuminy w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej we krwi).

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Pluvicto tj. leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antygen, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR) i chemioterapią opartą na taksanach klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Rak gruczołu krokowego C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 32,1/100 tys. ludności (95% CI: 20,6-41,9) nowych przypadków, chorobowość związana z: Rak gruczołu krokowego C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46 wynosiła odpowiednio 213,3/100 tys. ludności (95% CI: 137,2-279,8) u obu płci.

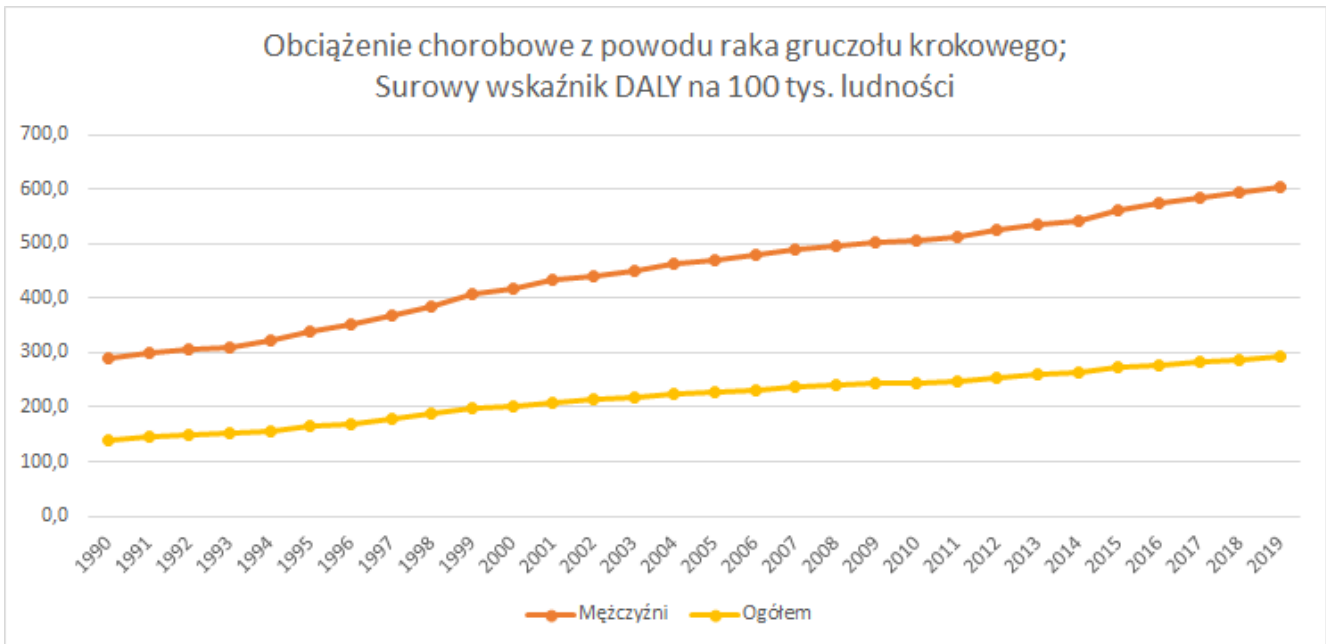
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 112 704,8 (70 836,1; 142 245,5);
 - Kobiety: 0,0;
 - Mężczyźni: 112 704,8 (70 836,1; 142 245,5);

W tym:

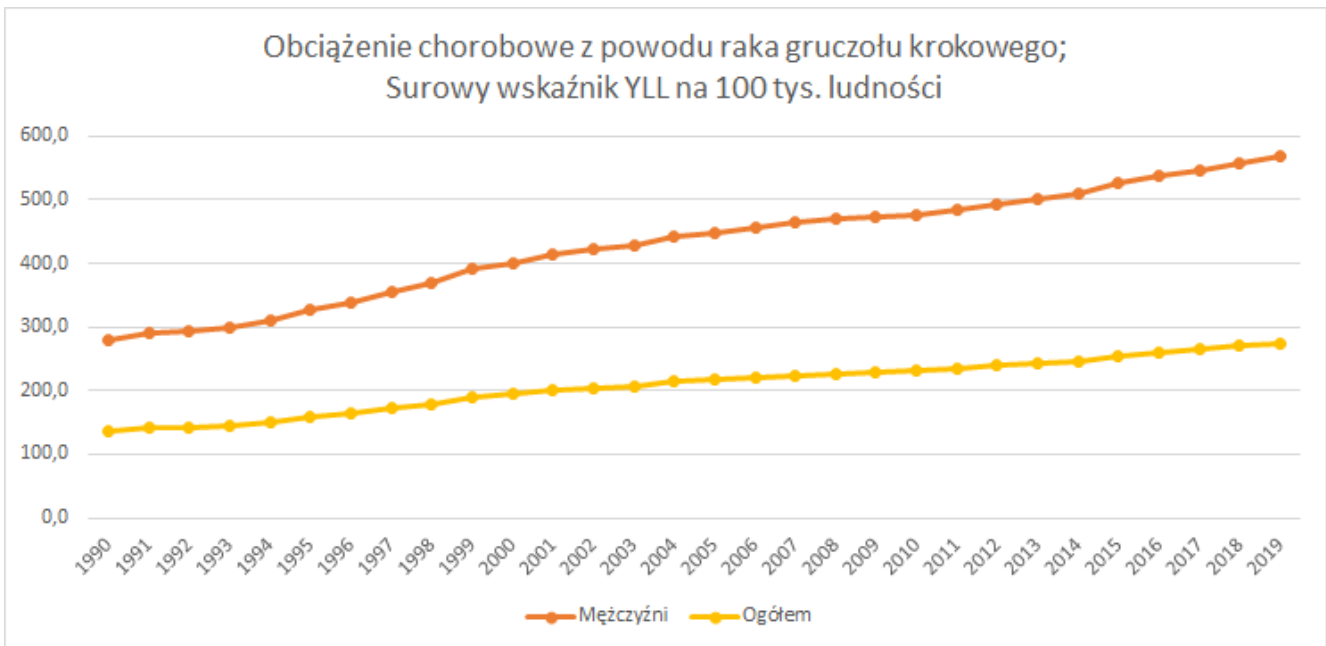
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost, YLL**), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 105 575,3 (66 061,2; 134 963,9);
 - Kobiety: 0,0;
 - Mężczyźni: 105 575,3 (66 061,2; 134 963,9);

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019. Bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem gruczołu krokowego przedstawia Tabela 3.



Rys. 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 03.01.2023].



Rys. 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 03.01.2023].

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dotyczącym globalnego obciążenia chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka gruczołu krokowego zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak gruczołu krokowego	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp:03.01.2023].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	0,0	105 575,3	105 575,3
DALY	0,0	112 704,8	112 704,8

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp:03.01.2023].

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ang. *malignant neoplasm of prostate*)

ICD-11: 2C82 – Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ang. *malignant neoplasms of prostate*), 2E06 – Nowotwory złośliwe z przerzutami w męskich narządach płciowych (ang. *malignant neoplasm metastasis in male genital organs*).

Definicja^{3,4}

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy wynosi <50ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściowa), gdzie PSA >2ng/ml;
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Antygen błonowy specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific membrane antigen*, PSMA) jest białkiem transmembranowym typu II, znanym również jako hydrolaza folianowa I lub karboksypeptydaza glutaminianowa II i stanowi cel biologiczny dla diagnostyki obrazowej i terapii w raku gruczołu krokowego. PSMA ulega wysokiej ekspresji w prawie wszystkich nowotworach prostaty, w tym w gruczolakoraku, natomiast wykazuje ograniczoną i kilkuset krotnie niższą ekspresję w niektórych tkankach prawidłowych, takich jak błona śluzowa dwunastnicy, kanaliki proksymalne nerek czy ślinianki.

³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 3 listopada 2022 r., str. 18.

⁴ EPAR Pluvicto, str. 10.

Dodatkowo nadekspresja PSMA jest skorelowana z zaawansowanym, przerzutowym, niezależnym od androgenów rakiem prostaty wysokiego ryzyka.

Epidemiologia^{5,6}

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowił 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Według danych KRN za rok 2019 standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 48,9/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków). W 2019 r. nowotwór gruczołu krokowego był jednym z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków) (KRN 2019). Rak gruczołu krokowego jest globalnie drugim najczęstszym nowotworem u mężczyzn i piątą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn, z szacunkową liczbą 1,4 miliona nowych przypadków i 375 304 zgonów z powodu nowotworów w 2020 roku na całym świecie. Jest drugą wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn w USA, a trzecią w Europie. W USA oszacowano na rok 2020 około 191 930 nowych przypadków raka stercza i 33 330 zgonów, a w Europie analogiczne szacunki wynosiły 473 344 nowych przypadków i 108 088 zgonów. Mediana wieku w momencie rozpoznania mCRPC wynosi 70 lat.

Obraz kliniczny, powikłania, diagnostyka i rokowanie^{7,8}

Choroba w wielu przypadkach rozwija się stopniowo i ma charakter przewlekły, a część przypadków jest nieistotna klinicznie.⁹ Potwierdzają to dane uzyskane z badań autopsyjnych, które wskazują, że wśród mężczyzn zmarłych z przyczyn innych niż RGK, nowotwór ten jest stwierdzany w ponad 20% przypadków, a odsetek ten wzrasta wraz z wiekiem. Przeglądy wyników 19 badań autopsyjnych ponad 6 000 mężczyzn zmarłych z przyczyn innych niż RGK, wskazują, że wśród mężczyzn rasy białej w grupie wiekowej 40–59 lat nowotwór stwierdza się w 22-23%. W starszych grupach wiekowych odsetek osiąga: 29% w grupie 60–69, 36% w grupie 70-79 oraz 47% u mężczyzn powyżej 80 r.ż.¹⁰ Dane z ponad 29 tys. autopsji wskazują, że częstość występowania RGK we wszystkich grupach wiekowych mężczyzn wynosiła 21%, natomiast u mężczyzn powyżej 90 r.ż. był wykrywany w ponad połowie autopsji.¹¹

Większość pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem choroby poddawana jest wstępnemu leczeniu chirurgicznemu i/lub radiologicznemu, z jednoczesnym lub następczym stosowaniem terapii deprywacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT). Po wystąpieniu przerzutów, ADT jest kontynuowana i wykazuje skuteczność w wywoływaniu odpowiedzi w PSA. Dziesięć do dwudziestu procent pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami staje się opornych na kastrację w ciągu 5 lat, a >50% umiera w ciągu 3 lat przy zastosowaniu standardowego leczenia historycznego. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 30% w stadium raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC). Oczekiwane całkowite przeżycie pozostaje na niskim poziomie.

Wśród mężczyzn, u których rozwija się choroba przerzutowa, najczęściej dochodzi do zajęcia kości, co dotyczy około 90% tej populacji. Wiąże się to ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia (ang. *quality of life*, QoL). Powszechne objawy obejmują ból kości, niewydolność szpiku kostnego, zmęczenie lub powikłania, takie jak złamania i ucisk rdzenia kręgowego.

Rozpoznanie CRPC opiera się na stałym wzroście stężenia antygenu swoistego dla prostaty (PSA) w surowicy, progresji istniejącej wcześniej choroby, rozwoju nowych przerzutów lub kombinacji tych cech, pomimo leczenia ADT. Jeśli rozpoznanie mCRPC jest opóźnione, objawy mogą pozostać nieopanowane lub niewłaściwie leczone, co wpływa na QoL.

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 3 listopada 2022 r., str. 19.

⁶ EPAR Pluvicto, str. 10.

⁷ EPAR Pluvicto, str. 11.

⁸ F. Saad et al., *Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration-resistant prostate cancer: Expert opinion and review of the evidence*, Canadian Urological Association, September 2018, Volume 12, Issue 9.

⁹ M. T. Rosenberg et al., *Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention*, Int J Clin Pract, December 2010, Volume 64, Issue 13, Pages 1746–1753.

¹⁰ L. J. Jahn, E. L. Giovannucci, M. J. Stampfer, *The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era*. International journal of cancer, 2015, Volume 137, Issue 12, Pages 2795–2802.

¹¹ C. Jacklin et al., *“More men die with prostate cancer than because of it” - an old adage that still holds true in the 21st century*, Cancer Treat Res Commun., 2021, Volume 26:100225.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej Pluvicto oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania</u></p> <p>Produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antygen, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.</p> <p><u>Identyfikacja pacjenta</u></p> <p>Pacjenci powinni być wyznaczani do rozpoczęcia leczenia na podstawie obrazowania PSMA.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne.</p> <p>U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną przy użyciu analogu gonadoliberyny (ang. gonadotropin-releasing hormone, GnRH).</p> <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Przed i podczas leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać badania laboratoryjne. Na podstawie wyników tych badań może zająć potrzeba zmodyfikowania dawki (patrz Tabela 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba białych krwinek, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi); • Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, wyliczony klirens kreatyniny [CLCr]); • Czynność wątroby (aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, stężenie albuminy w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej we krwi). <p><u>Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>W Tabeli 1 przedstawiono zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Pluvicto z powodu działań niepożądanych. Postępowanie z ciężkimi lub nietolerowanymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania produktu (wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami o 4 tygodnie z 6 tygodni maksymalnie do 10 tygodni), zmniejszenia dawki lub definitywnego zakończenia leczenia produktem leczniczym Pluvicto. Jeśli opóźnienie spowodowane działaniem niepożądanym utrzymuje się przez >4 tygodnie, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć. Dawkę produktu leczniczego Pluvicto można zmniejszyć jednorazowo o 20%; dawki nie należy ponownie zwiększać. Jeśli u pacjenta wystąpią dalsze działania niepożądane wymagające dodatkowego zmniejszenia dawki, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego z wyjściową wartością CLCr ≥ 50 ml/min obliczoną z wzoru Cockcrofta-Gaulta. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Pluvicto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z wyjściową wartością CLCr <50 ml/min lub schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ nie badano profilu farmakokinetycznego ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pluvicto u tych pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p>	<p><u>Rozpoznanie i kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdolność do zrozumienia i podpisania zatwierzonego formularza świadomej zgody. • Zrozumienie i przestrzeganie wszystkich wymagań protokołu. • Wiek ≥ 18 lat. • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 2. • Przewidywana długość życia >6 miesięcy. • Histologiczne, patologiczne i/lub cytologiczne potwierdzenie raka prostaty. • Dodatni wynik badania pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. <i>positron emission tomography</i>, PET)/tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography</i>, CT) z użyciem 68Ga-PSMA-11 i kwalifikować się do badania zgodnie z ustaleniami sponsora. • Kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy/osoczu (<50 ng/dL lub <1,7 nmol/L). • Wcześniejsza terapia co najmniej jednym nowoczesnym lekiem androgenowego szlaku sygnałowego (ang. <i>novel androgen axis drug</i>, NAAD), takim jak enzalutamid i/lub abirateron. • Wcześniejsze leczenie co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 schematami taksanowymi. Schemat taksanowy jest definiowany jako minimalna ekspozycja na 2 cykle taksanu. Jeśli pacjent otrzymał tylko 1 schemat taksanowy, kwalifikuje się, jeśli lekarz pacjenta uzna, że nie nadaje się on do otrzymania drugiego schematu taksanowego (np. osłabienie oceniana na podstawie oceny geriatrycznej lub oceny stanu zdrowia, nietolerancja itp.) • Postępujący oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>, mCRPC). Udokumentowany postępujący mCRPC jest oparty na co najmniej 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Progresja PSA w surowicy/osoczu zdefiniowana jako 2 kolejne wzrosty PSA w stosunku do poprzedniej wartości referencyjnej mierzonej co najmniej 1 tydzień wcześniej. Minimalna wartość początkowa wynosi 2,0 ng/ml. ○ Progresja do tkanek miękkich zdefiniowana jako zwiększenie $\geq 20\%$ sumy średnic (ang. <i>sum of the diameter</i>, SOD) (oś krótka dla zmian węzłowych i oś długa dla zmian niewęzłowych) wszystkich zmian docelowych w oparciu o najmniejszą SOD od rozpoczęcia leczenia lub pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian. ○ Progresja choroby kości: możliwa do oceny choroba lub nowe zmiany kostne wykryte podczas badania. • Co najmniej 1 zmiana przerzutowa, która jest obecna na wyjściowym obrazie tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>, MRI) lub badaniu kości wykonanym ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia. • Wyleczenie ze wszystkich klinicznie istotnych toksyczności związanych z wcześniejszymi terapiami (tj. wcześniejszą chemioterapią, radioterapią, immunoterapią itp.) do \leq stopnia 2. • Odpowiednia funkcja narządów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Szpik kostny: <ul style="list-style-type: none"> – liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>, WBC) $\geq 2,5 \times 10^9/L$ ($2,5 \times 10^9/L$ odpowiada $2,5 \times 10^3/\mu L$ i $2,5 \times K/\mu L$ oraz $2,5 \times 10^3/cumm$ i $2500/\mu L$) LUB bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($1,5 \times 10^9/L$ jest równoważne $1,5 \times 10^3/\mu L$ i $1,5 \times K/\mu L$ i $1,5 \times 10^3/cumm$ i $1500/\mu L$); – płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^9/L$ jest równoważne $100 \times 10^3/\mu L$ i $100 \times K/\mu L$ i $100 \times 10^3/cumm$ i $100,000/\mu L$); – hemoglobina ≥ 9 g/dL (9 g/dL jest równoważne 90 g/L i 5,59 mmol/L). ○ Wątroba:

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
<p>Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Pluvicto nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież Stosowanie produktu leczniczego Pluvicto u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenie raka gruczołu krokowego z ekspresją PSMA.</p> <p>Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas octowy, octan sodu, kwas gentyzynowy, askorbinian sodu, kwas pentetynowy, woda do wstrzykiwań).</p> <p>Mielosupresja Przed i po leczeniu produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać hematologiczne badania laboratoryjne, w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby białych krwinek, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i liczby płytek krwi. W zależności od nasilenia mielosupresji podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie, a pacjentów należy leczyć odpowiednio do stanu klinicznego.</p> <p>Toksyczny wpływ na nerki Przed i po podaniu produktu leczniczego Pluvicto, należy zachęcać pacjentów, aby zwiększyli doustne przyjmowanie płynów i jak najczęściej oddawali mocz, zwłaszcza po podaniu dużej dawki, np. w przypadku terapii radionuklidem. Przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonywać badania laboratoryjne oceniające czynność nerek, w tym oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i wyliczony CLcr. W zależności od nasilenia toksycznych działań na nerki podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek/wątroby Należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów ponieważ możliwe jest zwiększone narażenie na promieniowanie. Oczekuje się, że ekspozycja (AUC) na lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydy-tetraksetan będzie wzrastać wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia działań toksycznych. Należy często monitorować czynność nerek i działania niepożądane u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Pluvicto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z wyjściową wartością CLcr <50 ml/min lub schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>Plodność Promieniowanie lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydy-tetraksetanu może potencjalnie wywierać działanie toksyczne na gonady męskie i spermatogenezę. Zalecana skumulowana dawka 44 400 MBq produktu leczniczego Pluvicto skutkuje dawką promieniowania pochłonięta przez jądra mieszczącą się w zakresie, w którym produkt leczniczy Pluvicto może powodować bezpłodność. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Zamrożenie nasienia może być omówione jako opcja dla pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Antykoncepcja mężczyzn Należy doradzić pacjentom, by nie płodzili potomstwa i używali prezerwatywy podczas stosunków płciowych w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto i przez 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x instytucjonalna górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN). Dla pacjentów ze znanym zespołem Gilberta dopuszcza się ≤ 3 x ULN. - Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 3,0$ x ULN LUB $\leq 5,0$ x ULN dla pacjentów z przerzutami do wątroby. o Nerki: <ul style="list-style-type: none"> - Kreatynina w surowicy/osoczu $\leq 1,5$ x ULN lub klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min. • Albumina $>3,0$ g/dL (3,0 g/dL jest równoważne 30 g/L). • Do badania włączani są pacjenci zakażeni HIV, którzy są zdrowi i mają niskie ryzyko wystąpienia objawów związanych z AIDS. • Dla pacjentów, którzy mają partnerów w wieku rozrodczym: partnerka i/lub pacjentka muszą stosować metodę antykoncepcji, uznaną za akceptowalną przez głównego badacza w trakcie badania i przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu leku badawczego. • Najlepsze opcje opieki standardowej/najlepszej opieki wspomagającej zaplanowane dla tego pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> o są dozwolone przez protokół; o zostały uzgodnione przez badacza prowadzącego leczenie oraz przez pacjenta; o umożliwiają prowadzenie pacjenta bez ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie którymkolwiek z poniższych w ciągu 6 miesięcy od randomizacji: Stront-89, Samarium-153, Ren-186, Ren-188, Rad-223, napromienianie połowy ciała. Nie dopuszcza się wcześniejszej terapii radioligandem ukierunkowanym na PSMA. • Jakakolwiek systemowa terapia przeciwnowotworowa (np. chemioterapia, immunoterapia lub terapia biologiczna [w tym przeciwciała monoklonalne]) w ciągu 28 dni przed dniem randomizacji. • Jakiegokolwiek badane środki w ciągu 28 dni przed dniem randomizacji. • Znana nadwrażliwość na składniki badanej terapii lub jej analogi. • Inna równoległa chemioterapia cytotoksyczna, immunoterapia, terapia z użyciem radioligandów lub terapia badana. • Transfuzja wyłącznie w celu umożliwienia włączenia uczestnika do badania. • Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w wywiadzie muszą być poddani leczeniu (operacja, radioterapia, gamma knife) i muszą być stabilni neurologicznie, bezobjawowi i nie mogą otrzymywać kortykosteroidów w celu utrzymania stabilności neurologicznej. Pacjenci z chorobą zewnątrzoponową, chorobą kanału i wcześniejszym zajęciem rdzenia kwalifikują się, jeśli te obszary były leczone, są stabilne i nie są neurologicznie upośledzone. W przypadku pacjentów z mięszszowymi przerzutami do OUN (lub przerzutami do OUN w wywiadzie), podstawowe i kolejne obrazowanie radiologiczne musi obejmować ocenę mózgu (preferowany MRI lub CT z kontrastem). • superscan widoczny w wyjściowym badaniu kości. • Objawowy ucisk rdzenia albo kliniczne lub radiologiczne wyn ki wskazujące na zbliżający się ucisk rdzenia. • Współistniejące poważne (określone przez głównego badacza) stany chorobowe, w tym m.in. zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association, wrodzony zespół wydłużonego QT w wywiadzie, niekontrolowane zakażenia, znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub inne istotne schorzenia współistniejące, które w opinii badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział w badaniu lub współpracę. • Zdiagnozowane inne nowotwory złośliwe, które prawdopodobnie zmienią oczekiwaną długość życia lub mogą zakłócić ocenę choroby. Jednakże pacjenci z wcześniejszym wywiadem dotyczącym nowotworu złośliwego, który był odpowiednio leczony i którzy byli wolni od choroby przez ponad 3 lata są

Wskazanie ChPL	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego
	kwalifikowani, podobnie jak pacjenci z odpowiednio leczonym nieczerniakowym rakiem skóry i powierzchownym rakiem pęcherza moczowego.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie CHPL Pluvicto oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664?term=PSMA-617-01&draw=2&rank=1> [dostęp: 10.01.2023].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTU (<https://pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>);
- European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.01.2023 r. Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych. Wytyczne PTU, NICE oraz ESMO zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku, a wytyczne EAU, NCCN i ASCO już po jego rejestracji. Wytyczne PTU odrzucono, gdyż zalecenia w nich zawarte dotyczyły populacji innej niż oceniana. Natomiast wytyczne PTOK, z racji opublikowania w roku 2013, uznane zostały za nieaktualne i ich zaleceń nie włączono do niniejszego raportu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>European Association of Urology EAU 2022 Europa</p> <p>https://d56bochluxe.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf</p>	<p>Wytyczne EAU w zakresie postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Co należy zaznaczyć, autorzy niniejszych wytycznych opierają się na dowodach w postaci wyników bezpośrednio pochodzących z przeprowadzanych badań klinicznych.</p> <p><u>Wytyczne EAU, jako leczenie po zastosowaniu docetakselu i jednej linii leczenia hormonalnego dla pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (oceniata technologia) <p>¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest rekomendowany dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, należy jednak wskazać, że wśród badań klinicznych, na których wynikach autorzy wytycznych oparli niniejsze rekomendacje, było także badanie rejestracyjne ocenianej technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabazitaxel <p>Cabazitaxel jest rekomendowany jako leczenie po wcześniejszym przyjmowaniu przez pacjenta docetaxelu i czynnik celowanego na receptor androgenowy (ang. <i>androgen receptor targeted agent</i>, ARTA), bez względu na kolejność ich przyjmowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. <i>poly (ADP-ribose) polymerase</i>, PARP) <p>Niniejsze wytyczne wskazują, że pacjenci z somatycznym deficytem genu naprawy na drodze rekombinacji homologicznej (ang. <i>somatic homologous recombination repair (HRR) deficiency</i>), którzy byli leczeni docetakselem i co najmniej jednym ARTA, wykazują korzystną odpowiedź na leczenie inhibitorami PARP.</p> <p>Autorzy wytycznych wskazują, że FDA spośród inhibitorów PARP zatwierdziła dwa: olaparib i rucaparib. Olaparib dla pacjentów z przerzutowym CRPC z delecyjnym lub podejrzanym o delecyjność germinalnym lub somatycznym zmutowanym genem HRR, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub abirateronem. Rucaparib został zatwierdzony dla pacjentów z delecyjnymi mutacjami BRCA (germinalnymi i/lub somatycznymi), którzy byli leczeni ARTA i chemioterapią opartą na taksanach. Natomiast EMA zatwierdziła olaparib dla pacjentów z przerzutowym CRPC z mutacjami BRCA1 i BRCA2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARTA-ARTA <p>ARTA-ARTA jest podejściem opierającym się na poddaniu pacjenta drugiej linii leczenia ARTA. Schemat ten jest zalecany dla pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii ani do leczenia inhibitorami PARP. Autorzy wytycznych zaznaczają, że u pacjentów z przerzutowym CRPC, którzy mieli krótką odpowiedź na pierwszy ARTA (<12 miesięcy), należy unikać tego schematu ze względu na znaną oporność krzyżową. Autorzy podkreślają, że sekwencja ARTA-ARTA nigdy nie powinna być opcją preferowaną, ale może być rozważona, jeśli stan pacjenta nadal pozwala na aktywne leczenie, a potencjalne działania niepożądane wydają się możliwe do opanowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabazitaxel + karboplatyna

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>Autorzy wytycznych wskazują, że pacjenci z przerzutowym CRPC i obecnymi mutacjami w genach naprawy uszkodzeń DNA (ang. <i>DNA damage repair</i>, DDR) są bardziej wrażliwi na chemioterapię platyną niż pacjenci niewyselekcjonowani. Wrażliwość na tę kombinację leków występuje także u pacjentów po progresji na inhibitorach PARP. Wytyczne stwierdzają, że wobec doskonałej tolerancji karboplatyny w monoterapii, powyższą metodę leczenia można zaproponować chorym z daleko zaawansowanym przerzutowym CRPC posiadającym aberracje genów DDR, po wystąpieniu progresji przy standardowych metodach leczenia.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021/2019 Europa https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133</p>	<p>Wytyczne NICE w zakresie diagnostyki i postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Data publikacji wytycznych: 09.05.2019 r. Data aktualizacji wytycznych: 15.12.2021 r. <u>Wytyczne NICE, dla pacjentów z nawrotem przerzutowego raka prostaty po terapii hormonalnej, zalecają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie kortykosteroidu, takiego jak deksametazon (0,5 mg na dobę), jako terapię hormonalną trzeciej linii po terapii deprywacji androgenów (ADT) i terapii antyandrogenowej; • stosowanie docetakselu (tylko wtedy, gdy wynik Karnofsky Performance-Status u pacjenta wynosi 60% lub więcej). <p>Autorzy wytycznych wskazują ponadto, że powtarzanie cykli leczenia docetaksem nie jest zalecane w przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanego przebiegu chemioterapii.</p>
<p>European Society for Medical Oncology ESMO 2020 Europa https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2020)2939898-7</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej ESMO dotyczące diagnostyki, leczenia i dalszego postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. <u>Wytyczne ESMO, jako leczenie drugiej linii lub leczenie po uprzednim podawaniu docetakselu u pacjentów z przerzutowym CRPC, rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] (poziom dowodu: I, A); • enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] (poziom dowodu: I, A); <p>Autorzy wytycznych wskazują, że stosowanie inhibitorów androgenowych drugiej linii (abirateronu po enzalutamidzie i <i>vice versa</i>) nie jest zalecane (poziom dowodu: II, D);</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabazitaxel [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] (poziom dowodu: I, A); • ²²³Ra [ESMO-MCBS v1.1 score: 5]: <p>²²³Ra jest zalecany dla mężczyzn z dominującym w kościach, objawowym przerzutowym CRPC, bez przerzutów trzewnych (poziom dowodu: I, B). ²²³Ra nie jest zalecany w połączeniu z abirateronem i prednizolonem (poziom dowodu: I, E).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego z dobrej jakości metodologią (z niskim ryzykiem błędu systematycznego) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza tego rodzaju badań z obecną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną; silnie zalecane;</i></p> <p><i>B – silny lub umiarkowany dowód na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty); opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; ogólnie niezalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; nigdy niezalecane.</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2022 Świat https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</p>	<p>Wytyczne NCCN dotyczące praktyki klinicznej w onkologii - rak gruczołu krokowego. <u>Dla pacjentów z przerzutowym CRPC, którzy przyjmowali uprzednio docetaksel oraz innowacyjną terapię hormonalną^a, NCCN rekomenduje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ cabazitaxel (kategoria dowodu: 1 jeśli brak przerzutów trzewnych); ○ ponowna próba podania docetaxelu (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne); • schematy leczenia użyteczne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ lutet Lu 177 vipivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) (oceniaina technologia) dla pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty PSMA-dodatnim (kategoria dowodu: 1); <p>Autorzy wytycznych wskazują, że Lu-177-PSMA-617 jest opcją leczenia dla pacjentów ze zmianą ≥1 PSMA-dodatnią i/lub chorobą przerzutową, która jest głównie PSMA-dodatnia i bez dominujących zmian przerzutowych PSMA-ujemnych, którzy byli wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na receptory androgenowe i chemioterapią opartą na taksanach. Panel NCCN uważa, że zarówno obrazowanie Ga-68 PSMA-11, jak i F-18 Piiflufolastat PSMA może być stosowane w celu określenia kwalifikacji do leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ cabazitaxel + karboplatyna (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne);

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>Autorzy wytycznych wskazują, że cabazitaxel 20 mg/m² plus karboplatyna AUC 4 mg/mL na min z czynnikiem wzrostu jest zalecany do rozważenia u sprawnych fizycznie pacjentów z agresywnym wariantem raka gruczołu krokowego (przerzuty trzewne, niskie PSA i duża objętość guza, wysokie LDH (dehydrogenaza mleczanowa), wysokie CEA (antygen karcynoembrionalny), lityczne przerzuty do kości, histologia neuroendokrynnego nowotworu gruczołu krokowego (ang. <i>neuroendocrine prostate cancer</i>, NEPC) lub niekorzystny genom (defekty w co najmniej 2 z: PTEN, TP53 i RB1);</p> <ul style="list-style-type: none"> o mitoksantron do paliatywnego leczenia objawowego u pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne); o olaparib dla pacjentów z mutacjami genów HRR (kategoria dowodu: 1 ty ko jeśli brak przerzutów trzewnych) <p>Autorzy wytycznych wskazują, że olaparib jest opcją leczenia pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i patogenną mutacją (germinalną i/lub somatyczną) w genie naprawy na drodze rekombinacji homologicznej (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, lub RAD54L), którzy byli wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na receptory androgenowe. Skuteczność wydaje się jednak być determinowana przez kohortę pacjentów z co najmniej jedną mutacją w BRCA2, BRCA1 lub ATM, a w szczególności u pacjentów z mutacją BRCA2 lub BRCA1 (w oparciu o analizę eksploracyjną gene-by-gene). Odpowiedź na olaparib w przypadku mutacji innych niż BRCA może być niejednorodna w zależności od konkretnej mutacji genu.</p> <ul style="list-style-type: none"> o pembrolizumab dla pacjentów z rakiem z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H), zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>deficient mismatch repair</i>, dMMR) lub obciążeniem mutacyjnym nowotworu (ang. <i>tumor mutational burden</i>, TMB) ≥ 10 mut/Mb (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne); o rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria dowodu: 1 tylko jeśli brak przerzutów trzewnych); <p>Rad-223 nie jest zalecany do stosowania w połączeniu z docetakselem lub jakąkolwiek inną terapią systemową z wyjątkiem ADT i nie powinien być stosowany u pacjentów z przerzutami do trzewi. Zaleca się jednoczesne stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> o rucaparib dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRCA (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne); <p>Autorzy wytycznych wskazują, że rucaparib jest opcją leczenia dla pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i patogenną mutacją (germinalną i/lub somatyczną) BRCA1 lub BRCA2, którzy byli leczeni terapią ukierunkowaną na receptory androgenowe i chemioterapią opartą na taksanach. Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii, można rozważyć zastosowanie rucaparibu, nawet jeśli nie stosowano terapii opartej na taksanach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne rekomendowane schematy leczenia (kategoria dowodu: 2B tylko jeśli obecne są przerzuty trzewne): <ul style="list-style-type: none"> o abirateron; o enzalutamid; o inne terapie hormonalne drugiej linii. <p><i>Poziom dowodów:</i> 1 - na podstawie dowodów wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A - na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; 2B - na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; 3 - w oparciu o dowody dowolnego poziomu istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>American Society of Clinical Oncology ASCO 2022/2014 Świat wytyczne z roku 2014 https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8404?role=tab aktualizacja z roku 2022 https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.01865?role=tab</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej ASCO i Cancer Care Ontario (CCO) w zakresie terapii systemowej u mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Niniejsze wytyczne są oparte na standaryzowanych ocenach korzyści klinicznych, szkód, siły dowodów i siły zaleceń.</p> <p>Data publikacji wytycznych: 08.12.2014 r. Data aktualizacji wytycznych: 15.08.2022 r.</p> <p><u>Wytyczne ASCO i CCO dla pacjentów z przerzutowym CRPC rekomendują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia deprywacji androgenów (ADT) Zgodnie z wytycznymi ciągła deprywacja androgenów (farmakologiczna lub chirurgiczna) powinna być kontynuowana bezterminowo, niezależnie od dodatkowych terapii. (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: umiarkowana; siła dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana) • terapie uzupełniające ADT o wykazanej korzyści w zakresie przeżycia i jakości życia pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> o octan abirateronu + prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: niska; siła dowodów: silna; siła zalecenia: silna); o enzalutamid (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: niska; siła dowodów: silna; siła zalecenia: silna); o rad-223 u pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do kości (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: niska; jakość dowodów: silna; siła zalecenia: silna); o docetaksel + prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: umiarkowana; siła dowodów: silna; siła zalecenia: umiarkowana); • terapie uzupełniające ADT o wykazanej korzyści w zakresie przeżycia i niejasnej korzyści w zakresie jakości życia pacjentów:

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ sipuleucel-T u pacjentów bezobjawowych lub z minimalnymi objawami (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkoda: mała; siła dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba); ○ cabazitaxel + prednizon u pacjentów, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu docetakselu. (korzyść kliniczna: umiarkowana; szkodliwość: umiarkowana do wysokiej; siła dowodów: silna; siła zalecenia: umiarkowana); ● terapie uzupełniające ADT o wykazanej korzyści w zakresie jakości życia pacjentów, bez wykazanej korzyści w zakresie przeżycia pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ miksantron + prednizon (korzyść kliniczna: niska; szkoda: wysoka; siła dowodów: słaba; siła zalecenia: słaba). <p>Wytyczne ASCO i CCO <u>dla pacjentów z PSMA PET/CT-pozytywnym przerzutowym CRPC, którzy doświadczyli progresji po jednej wcześniejszej linii terapii inhibitorem receptora szlaku androgenowego i co najmniej jednej linii chemioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (oceniaina technologia) w infuzji dożylniej raz co 6 tygodni przez 4-6 cykli (typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zaleceń: silne) <p>Panel ASCO zaleca, aby do kwalifikacji chorych stosować PSMA PET. (typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zaleceń: silne)</p> <p>Panel ASCO zaleca, aby Ga-68 PSMA-11 lub F-18 piflufolostat stosować jako radio-markery do kwalifikacji pacjentów. (typ rekomendacji: konsensus; korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: niska; siła zaleceń: słabe)</p>

^aNCCN za innowacyjną terapię hormonalną uznaje abirateron, enzalutamid, darolutamid lub apalutamid. Abirateron podawany jako część neoadjuwantowej/towarzyszącej/adjuwantowej terapii deprywacji androgenów (ADT) z radioterapią wiązką zewnętrzną (EBRT) nie jest uznawany za wcześniejszą innowacyjną terapię hormonalną;

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli

PODSUMOWANIE

Odnalezione wytyczne kliniczne, dla pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których stosowano uprzednio terapię hormonalną i chemioterapię, zalecają:

- ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹²) [EAU 2022, NCCN 2022, ASCO 2022/2014];
- cabazitaxel (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹³) [EAU 2022, NCCN 2022];
- inhibitory PARP: olaparib (2 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁴), rucaparib (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁵) [EAU 2022, NCCN 2022];
- cabazitaxel + karboplatyna (brak przyznanej punktacji wg skali ESMO-MCBS v1.1) [EAU 2022, NCCN 2022];
- ARTA: enzalutamid (4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁶) lub abirateron (4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁷) [EAU 2022, NCCN 2022].

Zalecenia wytycznych NICE 2021/2019 dla pacjentów po uprzedniej terapii hormonalnej:

- stosowanie kortykosteroidu, takiego jak deksametazon (brak przyznanej punktacji wg skali ESMO-MCBS v1.1), jako terapię hormonalną trzeciej linii po terapii deprywacji androgenów (ADT) i terapii antyandrogenowej;
- docetaksel (4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁸) – tylko wtedy, gdy wynik Karnofsky Performance-Status u pacjenta wynosi 60% lub więcej. Wytyczne NICE 2021/2019 wskazują ponadto, że powtarzanie cykli leczenia docetakselem nie jest zalecane w przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanego przebiegu chemioterapii (informacja istotna dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, z uwagi na ich wcześniejszą chemioterapię opartą na taksanach).

¹² <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-329-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹³ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-139-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-365-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹⁵ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-230-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹⁶ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-99-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-98-1> [dostęp: 16.01.2023]

¹⁸ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-180-1> [dostęp: 16.01.2023]

W przypadku wystąpienia przerzutów do kości, wytyczne zalecają stosowanie ^{223}Ra (5 punktów wg skali ESMO-MCBS v1.1¹⁹) [ESMO 2020, NCCN 2022, ASCO 2022/2014], przy czym ^{223}Ra nie jest zalecany w połączeniu z abirateronem i prednizolonem [ESMO 2020].

¹⁹ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-97-1> [dostęp: 16.01.2023]

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2016-2022

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Wykaz TLK 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf	[...] W wyniku tego procesu, z ok. 390 pozycji, Rada rekomenduje 20 technologii medycznych. W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: [...] II. w drugiej kolejności (w porządku alfabetycznym): [...] 4. kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord]. [...] Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekových: [...] 4. cabazitaxel: lek jest skuteczny u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego, u których wcześniej stosowano chemioterapię opartą o docetaksel. Wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji. [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord, Jevtana]
70/2022	Rekomendacja nr 103/2022 z dnia 15 listopada 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/REK/2022_11_15_BP_RP_nr_103_2022_Cabazitaxel_BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.
49/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 roku Opinia nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/049/ORP/u_12_99_190325_o_80_jevtana_kabazitaxel_rdtl.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/049/REK/rdt_28_2019_jevtana_kw.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka a 60 mg/1,5 ml we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
210/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku Rekomendacja nr 35/2019 z dnia 13 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii	Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/210/SRP/u_18_166_190513_s_37_jevtana_cabazitaxelum_w_ref_zacz.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/210/REK/RP_35_2019_Jevtana.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg/1,5 ml, EAN: 5909990850501, w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem włączenia kabazytakselu do istniejącego programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

	Medycznych i Taryf kacji			
8/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/008/ORP/U_6_43_08022021_o_28_Lynparza_olaparibum_RD_TL_zacz_REOPT_R.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum), kapsułki twarde á 50 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację u pacjenta z mutacją genu BRCA.
	Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/008/REK/13_2021_Lynparza.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) z mutacją BRCA2 po niepowodzenie dwóch linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
12/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku	Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/SRP/U_14_91_11042022_s_33_Lynparza_olaparibum_w_ref_zacz_REOPT_R.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325, • Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318, w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości uznaje za niezbędne zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego.
	Rekomendacja nr 35/2022 z dnia 14 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/REK/2022%2004%2014%20BP%20Rekomendacja%2035-2022%20Lynparza_egz%20do%20wysy ki%20RTM_czarna REOPTR .pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w istniejącej grupie limitowej(1149,0, Olaparyb) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie jeśli spełni określone warunki.
008/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 r.	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/SRP/U_11_94_170320_stanowisko_28_X_TANDI art.35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach osobnej grupy limitowej, wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie, uwzględniając rzeczywisty koszt leczenia z zastosowaniem komparatora oraz uwzględnienia proponowanych zmian w programie lekowym [...].
	Rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/REK/RP_19_2017_Xtandi.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne oraz opinie eksperckie, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione .
117/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 183/2019 z dnia	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid),

	24 czerwca 2019 r.	10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	2019/117/ORP/U_24_235_190624_o_183_Xtandi_enzalutamid_RDTL.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/117/REK/RDTL_50_2019_Xtandi_KW_czarna.pdf	kapsułki miękkie, 40 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
	Opinia nr 50/2019 z dnia 27 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych			
132/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/132/ORP/u_26_195_200629_o_156_xtandi_enzalutamid_rdtl.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) kapsułka 40 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia.
	Opinia nr 76/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/132/REK/RDTL_76_2020_Xtandi_zaczerniona.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia.
60/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/060/SRP/U_25_152_140620_21_s_75_Xtandi_enzalutamidum_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Xtandi (enzalutamid), kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938, • Xtandi (enzalutamid), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod EAN: 05909991415242, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości postuluje o taką modyfikację, aby nie finansować ze środków publicznych leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność krzyżowa w czasie pierwszego miesiąca. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego
	Rekomendacja nr 75/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfacji		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/060/REK/2021%2006%2018%20BP%20RP%2075-2021%20Xtandi%20publikacja.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Xtandi (enzalutamid), kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod EAN: 05909991080938, • Xtandi (enzalutamid), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod EAN: 05909991415242, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” pod określonym warunkiem i finansowania leku ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów nie wykazujących oporności krzyżowej w oparciu o odpowiedni instrument dzielenia ryzyka polegający na finansowaniu terapii tylko u chorych, którzy po okresie pierwszego miesiąca terapii odpowiedzieli na to leczenie (i nie spełniają kryteriów wyłączenia z programu lekowego).
251/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 289/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku	Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/251/ORP/U_45_372_021120	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości.

		ratunkowego dostępu do technologii lekowej	20 o 289 Zytiga .pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/251/REK/2020%2011%2006%20BP%20Opinia%20RDTL%20nr_143_2020_Zytiga%20BIP.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność octanu abirateronu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia enzalutamidem oraz docetakselem. Dostępne są dane pochodzą z zidentyfikowanych badań retrospektywnych, które stanowią dowody naukowe o niższej wiarygodności.
--	--	--	---	---

Źródło: Opracowanie własnie AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 10.01.2023].

Dodatkowo w 2015 r. oceniany był lek Xofigo (dichlorek radu-223), w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołukrokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61). Rada Przejrzystości uważała za zasadne objęcie refundacją dichloru radu-223 pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego. Z kolei Prezes Agencji nie zarekomendował refundacji leku Xofigo. Jako uzasadnienie podano niską jakość dowodów naukowych oraz wysokie koszty wnioskowanej technologii.^{20,21}

PODSUMOWANIE:

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły innej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Odnalezione oceny dla raka gruczołu krokowego dotyczyły leków z grup innych niż omawiana technologia. Zdecydowana większość leków otrzymała pozytywne opinie zarówno ze strony Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji.

Żadna z analizowanych ocen nie dotyczyła leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR) i chemioterapią opartą na taksanach.

Lek Pluvicto nie był dotychczas oceniany w AOTMiT.

Komentarz analityków:

W opinii Analityków dichlorek radu-223 mógłby stanowić opcję alternatywną dla leczenia ocenianą technologią w wybranych przypadkach.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

²⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223), EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”. Warszawa, 2015.

²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo; dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiołka 6 ml; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)", Warszawa, 2015.

- wg EPAR: abirateron, cabazitaxel, docetaksel, enzalutamid, radioterapia ukierunkowana na kości z użyciem chlorku ²²³Ra (dla pacjentów z objawową chorobą dominującą w kościach), inhibitory PARP (dla pacjentów z określonymi defektami genu HRR);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, cabazitaxel, cabazitaxel + karboplatyna, inhibitory PARP (olaparib, rucaparib), ARTA (enzalutamid, abirateron – leki te kwalifikują się również do grupy NAAD), ²²³Ra (przy wystąpieniu przerzutów do kości);
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: BSoC podawane według uznania lekarza obejmowało: leczenie podtrzymujące w tym leki stosowane w postępowaniu z bólem, nawadnianie, transfuzje krwi, itp.; ketokonazol; radioterapię (w tym radioterapię z implantacją ziaren zawierających źródła promieniotwórcze lub dowolną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych [w tym stereotaktyczną radioterapię pozaczaszkową i paliatywną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych]) na zlokalizowane zmiany docelowe raka gruczołu krokowego; leki ukierunkowane na kości, w tym kwas zoledronowy, denosumab i dowolne bisfosfoniary; leki zmniejszające stężenie androgenów, w tym analogi GnRH, dowolne kortykosteroidy i 5-alfa reduktazy; inhibitory szlaku sygnałowego AR; BSoC wykluczało podawanie leków eksperymentalnych, chemioterapii cytotoksycznej, immunoterapii, innych radioizotopów systemowych i leczenia radioterapią obejmującego połowę ciała.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach” refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: analogi GnRH: goserelina, leuprorelina i triptorelina;
- w ramach programu lekowego: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223 w ramach programu lekowego B.56. LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10:C61); denosumab w ramach programu lekowego B.134. ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM PROCESEM NOWOTWOROWYM OBEJMUJĄCYM KOŚCI Z ZASTOSOWANIEM DENOSUMABU (ICD-10:C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0);
- w ramach chemioterapii: karboplatyna, bicalutamidum, kwas zoledronowy.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Dostęp do ocenianej technologii nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych.

Trzy spośród opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne dostępne są w ramach programu lekowego: enzalutamid, abirateron i dichlorek radu Ra-223. W ramach chemioterapii dla pacjentów z analizowanym wskazaniem jest dostępna karboplatyna. Substancja ta jest jednak rekomendowana tylko w połączeniu z cabazitaxelem, który nie jest dostępny w ramach refundacji.

Olaparyb, należący do inhibitorów PARP, jest przez wytyczne kliniczne zalecany u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących uprzednio terapię hormonalną i chemioterapię, u których obecne są określone defekty genu HRR. Olaparyb jest w Polsce dostępny w ramach programów lekowych: B.50. LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10:C56, C57, C48) oraz B.85. LECZENIE PACJENTÓW Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9), które nie obejmują pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych w badaniu jako standardowa opieka i niewymienionych powyżej, w Polsce ze środków publicznych finansowane są również analogi GnRH, radioterapia, bisfosfoniary oraz denosumab.

PODSUMOWANIE:

W ramach programu lekowego B.56. LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10:C61) dla pacjentów z analizowanym wskazaniem dostępne są: octan abirateronu, enzalutamid oraz dichlorek radu Ra-223.

Jako że kryterium populacji docelowej stanowi wcześniejsza terapia abirateronem lub enzalutamidem, ponowne zastosowanie jednego z tych czynników oznaczałoby podjęcie podejścia ARTA-ARTA. Sekwencja ta, według autorów wytycznych EAU 2022, nigdy nie powinna być opcją preferowaną, ale może być rozważona u pacjentów

niekwalifikujących się do chemioterapii i stosowania inhibitorów PARP, których stan nadal pozwala na aktywne leczenie, a potencjalne działania niepożądane wydają się możliwe do opanowania.

Stosowanie chlorku radu Ra-223 jest rekomendowane u pacjentów z przerzutowym CRPC, leczonych wcześniej docetakselem oraz innowacyjną terapią hormonalną, u których wystąpiły przerzuty do kości. Jako że jednym z kryteriów populacji docelowej pacjentów jest obecność co najmniej jednej zmiany przerzutowej w kościach, w opinii Analityków ²²³Ra mógłby zostać uznany za opcję terapeutyczną odpowiednią dla części pacjentów z ocenianym wskazaniem.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy wynosi <50ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych i radiologicznych.

Według danych KRN za rok 2019, rak gruczołu krokowego zajmował 1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe, z liczbą 17 638 przypadków i standaryzowanym współczynnikiem zachorowalności na poziomie 48,9/100 tys. W roku 2019 nowotwór gruczołu krokowego był również jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków). W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych rak ten jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Rak prostaty rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż. Dziesięć do dwudziestu procent pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami staje się opornych na kastrację w ciągu 5 lat, a >50% umiera w ciągu 3 lat przy zastosowaniu standardowego leczenia. Wśród mężczyzn, u których rozwija się choroba przerzutowa, najczęściej dochodzi do zajęcia kości, co dotyczy około 90% tej populacji. Wiąże się to ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia.

Ocena obciążenia stanem klinicznym

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na raka gruczołu krokowego, na rok 2019, wynosił 112 704,8 (70 836,1-142 245,5). Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 105 575,3 (66 061,2 – 134 963,9).

Dodatkowo w Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

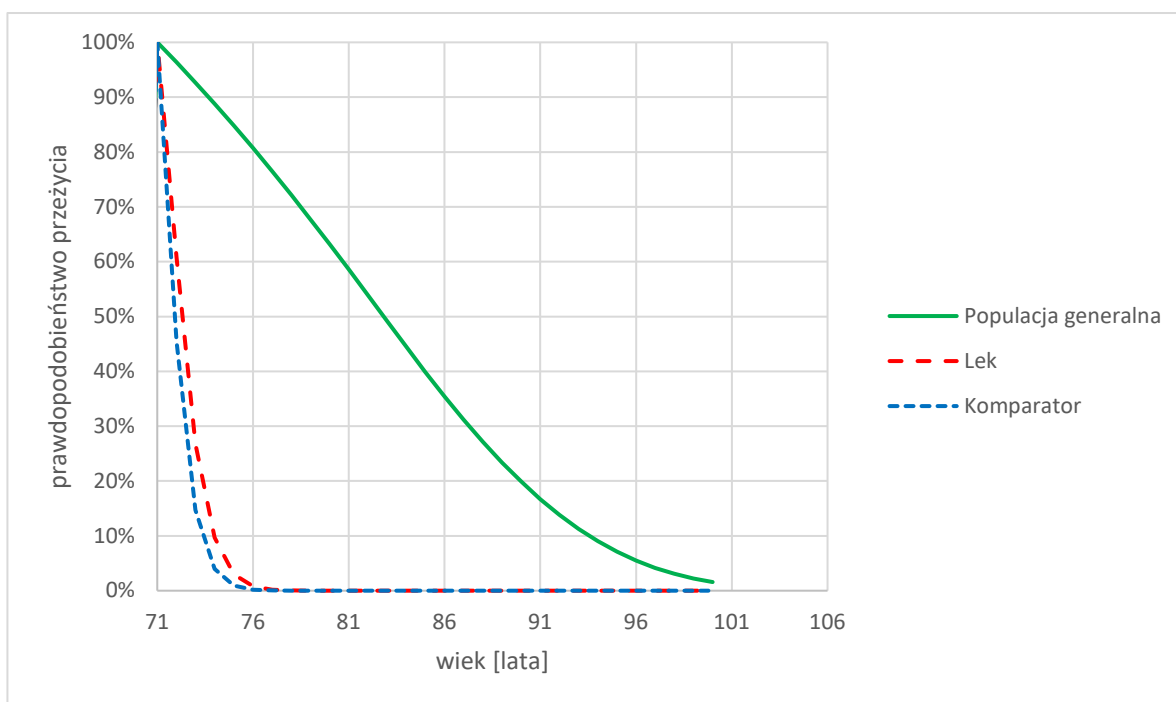
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły **12,80**. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby **11,27**, w przypadku komparatora **11,65**. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby **0,38**, co stanowi **3%** zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	12,80	1,53	1,15
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	11,27	11,65
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,38	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	3%	ND

ND – Nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Krzywe przeżycia

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wytyczne praktyki klinicznej i dostępność rekomendowanych opcji terapeutycznych w Polsce

W ramach programu lekowego B.56. LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10:C61) dla pacjentów z analizowanym wskazaniem dostępne są: octan abirateronu, enzalutamid oraz dichlorek radu Ra-223.

Jako że kryterium populacji docelowej stanowi wcześniejsza terapia arbirateronem lub ezanalutamidem, ponowne zastosowanie jednego z tych czynników oznaczałoby podjęcie podejścia ARTA-ARTA. Sekwencja ta, według autorów wytycznych EAU 2022, nigdy nie powinna być opcją preferowaną, ale może być rozważona u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii i stosowania inhibitorów PARP, których stan nadal pozwala na aktywne leczenie, a potencjalne działania niepożądane wydają się możliwe do opanowania.

Stosowanie chlorku radu Ra-223 jest rekomendowane u pacjentów z przerzutowym CRPC leczonych wcześniej docetakselem oraz innowacyjną terapię hormonalną, u których wystąpiły przerzuty do kości.

Komentarz Analityków:

Jako że jednym z kryteriów populacji docelowej pacjentów jest obecność co najmniej jednej zmiany przerzutowej w kościach, w opinii Analityków ²²³Ra mógłby zostać uznany za opcję terapeutyczną odpowiednią dla części populacji z analizowanym wskazaniem. Pacjenci kwalifikujący się do terapii radem w ramach programu lekowego muszą spełnić kryterium wystąpienia co najmniej 6 zmian przerzutowych w kościach, natomiast w przypadku Pluvicto wymagane jest wystąpienie co najmniej 1 zmiany - może to skutkować kwalifikowaniem się do terapii radem części populacji kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Pluvicto.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Prostate cancer”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był rak stercza, oraz ich celem terapeutycznym był antygen błonowy gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific membrane antygen*, PSMA). Dodatkowo wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszono, wycofane bądź są w fazie przedklinicznej, oraz te które są opracowywane poza USA. Żaden z odnalezionych leków nie ma zaplanowanej daty wprowadzenia na rynek.

Tabela 88. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Lu-177-PSMA-I&T	Curium Pharma	<ul style="list-style-type: none"> Antygen błony komórkowej komórek stercza (PSMA) Radiofarmaceutyk 	Nie sprecyzowano	III	44%	12%	–
PNT2002	Lantheus Holdings, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Receptory androgenowe Receptor folanowy 1 (FOLR1) PSMA Radiofarmaceutyk 	Nowa jednostka molekularna	III	46%	52%	–
I-131 1095	Lantheus Holdings, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> PSMA Radiofarmaceutyk 	Nowa jednostka molekularna	II	11%	1%	–
INO-5151	Inovio Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> IL-12 oraz receptor IL-12 Układ immunologiczny Swoisty antygen sterczowy (PSA) PSMA 	Nowa jednostka molekularna	II	5%	1%	–
ATL101	Telix Pharmaceuticals Limited	<ul style="list-style-type: none"> PSMA Radiofarmaceutyk 	Ciało monoklonalne	II	11%	1%	03/31/2023
225Ac-PSMA I&T	Fusion Pharmaceuticals Inc.	<ul style="list-style-type: none"> PSMA Radiofarmaceutyk 	Nowa jednostka molekularna	II	11%	–	–
REGN-4336	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CD3 PSMA 	Biologiczna	I/II	11%	2%	01/01/2024 – 12/31/2025
LAVA-1207	Lava Therapeutics NV	<ul style="list-style-type: none"> PSMA 	Ciało monoklonalne	I/II	11%	1%	07/01/2023 – 12/31/2023
¹⁷⁷ Lu-rhPSMA-10.1	Blue Earth Diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> PSMA Radiofarmaceutyk 	Nie sprecyzowano	I/II	11%	1%	–
CONV 01-α	Dominari Holdings Inc.	<ul style="list-style-type: none"> PSMA 	Ciało monoklonalne	I/II	11%	1%	–
REGN5678	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CD28/ICOS oraz szlak B7RP-1 System immunologiczny PSMA 	Ciało monoklonalne	I/II	11%	2%	–
CCW702	The California Institute for Biomedical Research	<ul style="list-style-type: none"> CD3 PSMA 	Biologiczna	I	5%	1%	–
JANX007	Janux Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> PSMA 	Biologiczna	I	5%	1%	–
BAY-2315497	Bayer AG	<ul style="list-style-type: none"> PSMA 	Ciało monoklonalne	I	5%	1%	–

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
P-PSMA-101	Poseida Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • PSMA • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe 	Biologiczna	I	5%	1%	–
TmPSMA-02	Tmunity Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T • PSMA • Komórki macierzyste/inne terapie komórkowe • Limfocyty T • Układ immunologiczny 	Biologiczna	I	5%	1%	03/31/2023
AMG-340	Amgen, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD3 • PSMA 	Ciało monoklonalne	I	5%	1%	04/30/2023

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=215> [dostęp: 20.02.2023 r.].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych.

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz oszacowania) zawarte w analizie weryfikacyjnej dla leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) – wniosek o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”²².

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji pacjentów do głównego badania klinicznego, dostępność technologii lekowych oraz wytyczne kliniczne, można założyć, iż populacja docelowa dla produktu leczniczego Pluvicto będzie obejmować pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, których poprzednią terapię stanowiły taksany oraz inhibitory szlaku sygnałowego receptora androgenowego.

Wg opinii eksperta jedynym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. Wskazuje jednak, że w tym rejestrze nie ma danych określających stopnia zaawansowania nowotworów, dodatkowo nie dostarcza on informacji dotyczących sekwencji stosowanych leków u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania raka stercza.

Według danych NFZ, zaprezentowanych w AWA Cabazitaxel, liczba pacjentów płci męskiej z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61 wyniosła odpowiednio: 132 485 pacjentów w 2018 r., 142 606 w 2019 r., 143 653 w 2020 r., i 150 291 w 2021 roku. Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” wyniosła kolejno: 2 180 pacjentów w 2018 r., 2 907 w 2019 r., 3 751 w 2020 r. i 4 298 pacjentów w 2021 roku.

Dalsze szacunki pokazują liczbę mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” oraz ze wskazaniem głównym i/lub współistniejącym C61, u których zastosowano w ramach chemioterapii docetaksel. Należy podkreślić, iż do marca 2022 r. w ramach PL B.56 dostępne były takie technologie lekowe jak: octan abirateronu, enzalutamid (oba leki należą do inhibitorów szlaku androgenowego) i rad-233 jedynie dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast od marca 2022 r. do programu włączono terapię dla pacjentów bez przerzutów tj. apalutamid, darolutamid i enzalutamid.

Tabela 99. Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C61)

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.56				
Octan Abirateronu	1 498	1 423	1 171	1 084
Enzalutamid	552	1 257	2 339	2 976
Rad-233	130	227	242	238
W ramach chemioterapii				
Docetaksel	2 725	2 905	2 440	2 809

Źródło: AWA Cabazitaxel, str. 20.

Wskazanie produktu leczniczego rad-233 tj. w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z objawowymi przerzutami

²² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 3 listopada 2022 r., str. 19 – 20.

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, pokrywa się częściowo z ocenianym wskazaniem.

W związku z brakiem dokładniejszych informacji na temat pacjentów tj. stopnia zaawansowania choroby, sekwencji stosowanych leków oraz danych dotyczących obecności antygenu błonowego gruczołu krokowego u chorych na raka stercza, przyjęto, że maksymalna liczba osób jaka będzie się kwalifikować do leczenia lekiem Pluvicto będzie tożsama z liczbą pacjentów leczonych radem-223 i może wynosić ok. 240. Należy jednak zauważyć, że będzie to sumaryczna liczba pacjentów kwalifikująca się do terapii jednym z wymienionych radiofarmaceutyków, przy czym dla ocenianej technologii kryteria kwalifikacji są mniej restrykcyjne niż w przypadku radu, w związku z czym docelowa populacja może być większa i wynosić ok. 300 osób.

Biorąc pod uwagę dawkowanie ocenianej technologii, pacjenci będą leczeni maksymalnie 6 dawkami leku w odstępie ok. 6 tygodni zatem ich liczba nie będzie ulegała kumulacji, pozostanie stała.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: ok. 300.

Liczba osób leczonych rocznie: ok. 300.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 300.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie danych z KRN i NFZ to w wariancie maksymalnym ok. 300 osób.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- brak danych określających stopień zaawansowania nowotworów;
- brak informacji na temat wcześniejszych schematów leczenia zastosowanych u pacjentów.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

Komentarz Analityków:

W AWA Xofigo (dichlorek radu-223) dla wskazania: w leczeniu chorych opornych na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, nie wskazano konkretnej liczby pacjentów która mogłaby się kwalifikować do terapii dichlorkiem radu-223. Eksperti oraz organizacje pacjenckie podają rozbieżne liczby bądź wskazują na brak wiarygodnych danych w tym zakresie.²³

²³ AWA Xofigo, str. 14.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Pluvicto we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR) i chemioterapią opartą na taksanach, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13 stycznia 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1010. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. <i>prostate-specific membrane antigen</i> , PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. <i>androgen receptor</i> , AR) i chemioterapią opartą na taksanach.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Pluvicto + BsoC	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące leczenie produktem leczniczym Pluvicto w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (ang. *best standard of care*, BSoC) do BSoC. W wyniku przeszukiwania medycznych baz informacji odnaleziono 8 publikacji opisujących wspomniane badanie, z czego 7 było doniesieniami konferencyjnymi, zatem zostały odrzucone. Włączono jedną publikację pełnotekstową

(Sartor 2021). Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dodatkowo jedno badanie wspierające dla produktu leczniczego Pluvicto – badanie RESIST-PC fazy 2, randomizowane, dwuośrodkowe, prospektywne, przeprowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena dwóch dawek leku: 6,0 GBq i 7,4 GBq. Dostarczało ono jedynie informacji uzupełniających ponieważ po jego zakończeniu zebrano jedynie ograniczone dane dotyczące skuteczności. Charakterystykę głównego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>VISION PSMA-617-01 Sartor 2021</p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Endocyte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie III fazy, • wielośrodkowe, • dwuramienne, • randomizowane, • otwarte <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediany czasu obserwacji dla OS w FAS były podobne pomiędzy ramionami leczenia (20,3 miesiąca [95% CI: 19,8, 21,0] vs. 19,8 miesiąca [95% CI: 18,3, 20,8] odpowiednio dla interwencji i komparatora); • mediana czasu obserwacji dla rPFS w PFS-FAS różniła się pomiędzy ramionami leczenia (16,4 miesiąca w ramieniu interwencji i 3,9 miesiąca w ramieniu komparatora). • czas trwania badania: 38 miesięcy: (okres leczenia/oceny i długoterminowa ocena kontrolna); • data odcięcia danych: 27.01.2021r. <p>Randomizacja uczestników badania odbywała się centralnie za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>, IRT).</p> <p>Pacjenci byli losowo przydzielani (w stosunku 2:1) do leczenia produktem leczniczym Pluvicto w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (ang. <i>Best Standard of Care</i>, BSoC) lub do grupy otrzymującej tylko BSoC.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdolność do zrozumienia i podpisania zatwierzonego formularza świadomej zgody. • Zrozumienie i przestrzeganie wszystkich wymagań protokołu. • Wiek \geq 18 lat. • Stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 2. • Przewidywana długość życia $>$6 miesięcy. • Histologiczne, patologiczne i/lub cytologiczne potwierdzenie raka prostaty. • Dodatni wynik badania pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. <i>positron emission tomography</i>, PET)/tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography</i>, CT) z użyciem 68Ga-PSMA-11 i kwalifikować się do badania zgodnie z ustaleniami sponsora. • Kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy/osoczu ($<$50 ng/dL lub $<$1,7 nmol/L). • Wcześniejsza terapia co najmniej jednym nowoczesnym lekiem androgenowego szlaku sygnałowego (ang. <i>novel androgen axis drug</i>, NAAD), takim jak enzalutamid i/lub abirateron. • Wcześniejsze leczenie co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 schematami taksanowymi. Schemat taksanowy jest definiowany jako minimalna ekspozycja na 2 cykle taksanu. Jeśli pacjent otrzymał tyko 1 schemat taksanowy, kwalifikuje się, jeśli lekarz pacjenta uzna, że nie nadaje się on do otrzymania drugiego schematu taksanowego (np. osłabienie oceniana na podstawie oceny geriatrycznej lub oceny stanu zdrowia, nietolerancja itp.) • Postępujący oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>, mCRPC). Udokumentowany postępujący mCRPC jest oparty na co najmniej 1 z następujących kryteriów: 	<p><u>Interwencja:</u> Pluvicto w dawce 7 400 MBq co 6 tygodni aż do podania maksymalnie 6 dawek, w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (BSoC). Pacjenci, którzy otrzymali 4 dawki produktu leczniczego Pluvicto zostali poddani ponownej ocenie pod kątem dowodów na wystąpienie odpowiedzi, oznak choroby resztkowej i tolerancji leczenia i mogli oni otrzymać maksymalnie 2 dodatkowe dawki według uznania lekarza.</p> <p><u>Komparator:</u> najlepsze leczeniem standardowe (BSoC)</p> <p>W przypadku ramienia referencyjnego (tylko BSC/BSoC) nie było predefiniowanej liczby cykli, a pacjenci mogli kontynuować BSC/BSoC do momentu spełnienia jednego z kryteriów przerwania leczenia.</p> <p>Najlepsze leczenie standardowe zostało dopasowane indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Wykluczono: leki doświadczone, chemioterapię cytotoksyczną, immunoterapię, inne ogólnoustrojowe izotopy promieniotwórcze (np. rad-223) lub leczenie radioterapią połowy ciała.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>, OS); • Przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (ang. <i>radiographic progression-free survival</i>, rPFS). <p><u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>Objective Response Rate</i>, ORR); • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>Disease Control Rate</i>, DCR); • Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (ang. <i>symptomatic skeletal event</i>, SSE) • ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L; • liczba uczestników z niepożądanymi zdarzeniami związanymi z leczeniem; • liczba uczestników w poszczególnych stanach sprawności skali ECOG. <p>W drugorzędowych punktach końcowych (ORR, DCR) do oceny odpowiedzi zastosowano kryteria RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) v.1.1.</p> <p><u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>, PFS);

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>Randomizacja była stratyfikowana według następujących 4 czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L); • Obecność przerzutów do wątroby (tak vs. nie); • Wynik w skali ECOG (0 lub 1 vs. 2); • Włączenie NAAD do BSC/BSoc w momencie randomizacji (tak vs. nie). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Progresa PSA w surowicy/osoczu zdefiniowana jako 2 kolejne wzrosty PSA w stosunku do poprzedniej wartości referencyjnej mierzonej co najmniej 1 tydzień wcześniej. Minimalna wartość początkowa wynosi 2,0 ng/ml. ○ Progresa do tkanek miękkich zdefiniowana jako zwiększenie $\geq 20\%$ sumy średnic (ang. <i>sum of the diameter</i>, SOD) (oś krótka dla zmian węzłowych i oś długa dla zmian niewęzłowych) wszystkich zmian docelowych w oparciu o najmniejszą SOD od rozpoczęcia leczenia lub pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian. ○ Progresa choroby do kości: możliwa do oceny choroba lub nowe zmiany w kości w badaniu kości (kryteria 2+2 PCWG3). • Co najmniej 1 zmiana przerzutowa, która jest obecna na podstawowym obrazie tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>, MRI) lub skanu kości wykonanym ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia. • Wyleczenie ze wszystkich klinicznie istotnych toksyczności związanych z wcześniejszymi terapiami (tj. wcześniejszą chemioterapią, radioterapią, immunoterapią itp.) do \leq stopnia 2. • Odpowiednia funkcja narządów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Szpik kostny: <ul style="list-style-type: none"> – liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>, WBC) $\geq 2,5 \times 10^9/L$ ($2,5 \times 10^9/L$ odpowiada $2,5 \times 10^3/\mu L$ i $2,5 \times K/\mu L$ oraz $2,5 \times 10^3/cumm$ i $2500/\mu L$) LUB bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ($1,5 \times 10^9/L$ jest równoważne $1,5 \times 10^3/\mu L$ i $1,5 \times K/\mu L$ i $1,5 \times 10^3/cumm$ i $1500/\mu L$); – płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^9/L$ jest równoważne $100 \times 10^3/\mu L$ i $100 \times K/\mu L$ i $100 \times 10^3/cumm$ i $100,000/\mu L$); – hemoglobina ≥ 9 g/dL (9 g/dL jest równoważne 90 g/L i $5,59$ mmol/L). ○ Wątroba: <ul style="list-style-type: none"> – Bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x instytucjonalna górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN). Dla pacjentów ze znanym zespołem Gilberta dopuszcza się ≤ 3 x ULN. – Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 3,0$ 		<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo i tolerancja ^{177}Lu-PSMA-617; • okresowa ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL) w celu oceny wpływu interwencji na samopoczucie pacjenta za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, kwestionariusza funkcjonalnej oceny leczenia raka prostaty (FACT-P) oraz krótkiego kwestionariusza oceny bólu (BPI-SF); • ekonomika zdrowia; • odpowiedź biochemiczna mierzona za pomocą stężenia antygenu swoistego dla prostaty (PSA); badano również stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>x ULN LUB $\leq 5,0$ x ULN dla pacjentów z przerzutami do wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> o Nerki: <ul style="list-style-type: none"> – Kreatynina w surowicy/osoczu $\leq 1,5$ x ULN lub klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min • Albumina $>3,0$ g/dL (3,0 g/dL jest równoważne 30 g/L). • Do badania włączani są pacjenci zakażeni HIV, którzy są zdrowi i mają niskie ryzyko wystąpienia objawów związanych z AIDS. • Dla pacjentów, którzy mają partnerów w wieku rozrodczym: partnerka i/lub pacjentka muszą stosować metodę antykoncepcji, uznaną za akceptowalną przez głównego badacza w trakcie badania i przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu leku badawczego. • Najlepsze opcje opieki standardowej/najlepszej opieki wspomagającej zaplanowane dla tego pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> o są dozwolone przez protokół; o zostały uzgodnione przez badacza prowadzącego leczenie oraz przez pacjenta o umożliwiają prowadzenie pacjenta bez ^{177}Lu-PSMA-617. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie którymkolwiek z poniższych w ciągu 6 miesięcy od randomizacji: Stront-89, Samarium-153, Ren-186, Ren-188, Rad-223, napromienianie połowy ciała. Nie dopuszcza się wcześniejszej terapii radioligandem ukierunkowanym na PSMA. • Jakakolwiek systemowa terapia przeciwnowotworowa (np. chemioterapia, immunoterapia lub terapia biologiczna [w tym przeciwciała monoklonalne]) w ciągu 28 dni przed dniem randomizacji. • Jakiegokolwiek badane środki w ciągu 28 dni przed dniem randomizacji. • Znana nadwrażliwość na składniki badanej terapii lub jej analogi. • Inna równoległa chemioterapia cytotoksyczna, immunoterapia, terapia z użyciem radioligandów lub terapia badana. • Transfuzja wyłącznie w celu umożliwienia włączenia uczestnika do badania. 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w wywiadzie muszą być poddani leczeniu (operacja, radioterapia, gamma knife) i muszą być stabilni neurologicznie, bezobjawowi i nie mogą otrzymywać kortykosteroidów w celu utrzymania stabilności neurologicznej. Pacjenci z chorobą zewnątrzoponową, chorobą kanału i wcześniejszym zajęciem rdzenia kwalifikują się, jeśli te obszary były leczone, są stabilne i nie są neurologicznie upośledzone. W przypadku pacjentów z miększowymi przerzutami do OUN (lub przerzutami do OUN w wywiadzie), podstawowe i kolejne obrazowanie radiologiczne musi obejmować ocenę mózgu (preferowany MRI lub CT z kontrastem). • Supresja widoczna w wyjściowym badaniu kości. • Objawowy ucisk rdzenia a bo kliniczne lub radiologiczne wyniki wskazujące na zbliżający się ucisk rdzenia. • Współistniejące poważne (określone przez głównego badacza) stany chorobowe, w tym m.in. zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association, wrodzony zespół wydłużonego QT w wywiadzie, niekontrolowane zakażenia, znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub inne istotne schorzenia współistniejące, które w opinii badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział w badaniu lub współpracę. <p>Zdiagnozowane inne nowotwory złośliwe, które prawdopodobnie zmienią oczekiwaną długość życia lub mogą zakłócić ocenę choroby. Jednakże pacjenci z wcześniejszym wywiadem dotyczącym nowotworu złośliwego, który był odpowiednio leczony i którzy byli wolni od choroby przez ponad 3 lata są kwalifikowani, podobnie jak pacjenci z odpowiednio leczonym nieczerniakowym rakiem skóry i powierzchownym rakiem pęcherza moczowego.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 831 Interwencja: 551 Komparator: 280</p>		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Pluvicto, CHPL Pluvicto oraz <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 16.01.2023].

Charakterystyka badania rejestracyjnego VISION

Badanie rejestracyjne VISION miało na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydu-tetraksetanu w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego, w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach.

VISION jest trwającym międzynarodowym, prospektywnym, otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, które prowadzone jest w krajach Europy Zachodniej (Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Królestwo Niderlandów, Wielka Brytania), Szwecji, Kanadzie oraz Stanach Zjednoczonych. W toku badania łącznie 831 uczestników zostało poddanych randomizacji do grupy interwencji lub do grupy kontrolnej w stosunku 2:1 (551:280). Badaną interwencją stanowił lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydu-tetraksetan w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (ang. *best standard of care*, BSoC), natomiast grupa kontrolna otrzymywała BSoC. Nadmienić należy, że schemat BSoC mógł ulegać zmianie w trakcie trwania badania, w celu dostosowania do najlepszego interesu pacjenta według uznania badacza.

Randomizacja była stratyfikowana przez następujące czynniki:

- stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH): ≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L;
- obecność przerzutów do wątroby: tak vs. nie;
- sprawność wg skali ECOG: 0 lub 1 vs. 2;
- włączenie nowoczesnego leku androgenowego szlaku sygnałowego (ang. *novel androgen axis drug*, NAAD) do BSoC w momencie randomizacji: tak vs. nie.

Wiek zrandomizowanych uczestników badania mieścił się w zakresie 40-94 lata, ze średnią wynoszącą 70,0 lat. W obrębie populacji pacjentów zrandomizowanych wyszczególnione zostały następujące populacje oceny skuteczności:

- Populacja FAS (Full Analysis Set): wszyscy randomizowani pacjenci. Pacjenci byli oceniani według ramienia leczenia, do którego zostali przydzieleni w wyniku randomizacji, niezależnie od faktycznie otrzymanego leczenia. Populacja FAS stanowi populację ITT. Na podstawie wyników w tej populacji badacze analizowali przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Populacja PFS-FAS (PFS Full Analysis Set): wszyscy pacjenci randomizowani w dniu 05.03.2019 lub później. Pacjenci byli oceniani według ramienia leczenia, do którego zostali przydzieleni w wyniku randomizacji, niezależnie od faktycznie otrzymanego leczenia. Na podstawie wyników w tej populacji badacze analizowali przeżycie wolne od progresji radiologicznej (ang. *radiographic- progression-free survival*, rPFS) i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe z wyjątkiem ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) i wskaźnika kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).
- Populacja oceny odpowiedzi (Response Evaluable Analysis Set): podzbiór pacjentów z PFS-FAS z chorobą możliwą do oceny na wstępie badania według RECIST (tj. co najmniej jedna zmiana celowana i/lub niecelowana na niezależną ocenę w centralnym przeglądzie radiologicznym, wykorzystywanym jako ostateczna ocena radiologiczna). Pacjenci byli oceniani według ramienia leczenia, do którego zostali zrandomizowani. W tym zestawie danych oceniano odpowiedź tkanek miękkich mierzoną według RECIST. Na podstawie wyników w tej populacji badacze analizowali ORR i DCR.
- Populacja analizy bezpieczeństwa FAS: podzbiór pacjentów z FAS, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia przyznanego w toku randomizacji. Pacjenci byli oceniani według ramienia leczenia odpowiadającego faktycznie otrzymanemu leczeniu.

Liczbę uczestników przynależnych do każdej z wymienionych wyżej populacji ukazuje Tabela 14.

Tabela 12. Przynależność uczestników badania rejestracyjnego do poszczególnych populacji oceny skuteczności

Populacja	Interwencja (Pluvicto + BSoC) n (%)	Kontrola (BSoC) n (%)	Razem n (%)
FAS	551 (100)	280 (100)	831 (100)
PFS-FAS	385 (69,9)	196 (70,0)	581 (69,9)
Populacja oceny odpowiedzi	319 (57,9)	120 (42,9)	439 (52,8)
Populacja analizy bezpieczeństwa FAS ^a	529 (96,0)	205 (73,2)	734 (88,3)

^aW przypadku populacji analizy bezpieczeństwa FAS, pacjenci byli oceniani według ramienia leczenia odpowiadającego faktycznie otrzymanemu leczeniu.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Pluvicto str. 59

Autorzy dokumentu EPAR Pluvicto wskazali, że wyższy odsetek pacjentów z ramienia interwencji włączonych do Populacji oceny odpowiedzi (57,9% vs. 42,9%) oraz do Populacji analizy bezpieczeństwa FAS (96,0% vs. 73,2%) może być związany z wyższym odsetkiem wczesnych rezygnacji u pacjentów randomizowanych wyłącznie do BSoC, co może wskazywać na wpływ braku zaślepienia na decyzje pacjentów odnośnie do pozostania w badaniu.

Wśród 831 pacjentów zrandomizowanych i włączonych do populacji FAS, 92,4% miało wynik ECOG PS 0-1. Mediana czasu od pierwotnej diagnozy wynosiła u nich 7,4 roku (zakres: 0,7, 28,9). Prawie wszyscy uczestnicy (96,3%) mieli co najmniej jedną operację związaną z rakiem gruczołu krokowego (w tym biopsję), a 43,2% było w przeszłości poddanych operacji o charakterze terapeutycznym. Większość chorych (76,1%) miała również co najmniej jedną radioterapię związaną z rakiem prostaty, a 79,1% otrzymało więcej niż 3 różne schematy wcześniejszej terapii systemowej. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie taksanami oraz inhibitorem szlaku receptora androgenowego. Wśród uczestników badania była niska reprezentacja pacjentów rasy czarnej (6,6%) oraz azjatyckiej (2,4%).

Dnia 27.01.2021 r. wśród uczestników badania VISION osiągnięta została wymagana liczba zdarzeń dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w celu rozpoczęcia ostatecznej analizy OS i pierwotnej analizy rPFS (końcowe analizy OS i rPFS były zależne od zdarzeń i zostały przeprowadzone po wystąpieniu odpowiednio 530 zgonów i 347 zdarzeń). Rekrutacja uczestników została zakończona, ale badanie wciąż jest trwające. Przewidywana data zakończenia badania została wyznaczona na 30.11.2023 r.²⁴

Poziom dowodów naukowych określono kategorią C (RCT z nielicznymi [≥2] ograniczeniami metodycznymi [brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników [mIIT]).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Pluvicto w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
–	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	1	Aktywne, nie rekrutuje	BD	10.05.2019	–	30.04.2024	43	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T03805594	–

²⁴<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664> [dostęp: 10.01.2023].

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	NCT03805594									
–	Abemaciclib Before ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 for the Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer NCT05113537	1/2	Rekrutuje	BD	08.07.2022	31.12.2025	31.07.2027	30	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05113537	–
–	A Study of Stereotactic Body Radiotherapy and ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 for the Treatment of Prostate Cancer NCT05079698	1	Aktywne, nie rekrutuje	BD	01.10.2021	–	Październik 2024	6	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05079698	–
–	Phase I Dose-escalation Study of Fractionated ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 for Progressive Metastatic CRPC NCT03042468	1/2	Aktywne, nie rekrutuje	BD	Grudzień 2016	30.09.2021	Wrzesień 2023	50	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042468	13.12.2022
–	Study of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Japan NCT05114746	2	Rekrutuje	BD	25.01.2022	01.01.2024	01.04.2026	28	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05114746	–
TAK	Study of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer VISION NCT03511664	3	Aktywne, nie rekrutuje	BD	29.05.2018	27.01.2021	30.11.2023	831	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664	09.05.2022
–	Cabazitaxel in Combination With ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer NCT05340374	1/2	Rekrutuje	BD	14.07.2022	20.06.2026	Grudzień 2026	44	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05340374	–
–	Dosimetry, Safety and Potential Benefit of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Prior to Prostatectomy NCT04430192	1/2	Aktywne, nie rekrutuje	BD	06.08.2020	07.08.2022	30.06.2023	20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430192	–
–	¹⁷⁷ Lu-J591 and ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Combination for mCRPC NCT03545165	1/2	Zakończone	BD	18.04.2018	–	15.07.2020	6	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03545165	24.08.2021

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	A Trial of ¹⁷⁷ Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer NCT03392428	2	Zakończone	BD	29.01.2018	31.12.2019	31.12.2021	201	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392428	–
NIE	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. Androgen Receptor-directed Therapy in the Treatment of Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer NCT04689828	3	Aktywne, nie rekrutuje	BD	15.06.2021	03.10.2022	29.01.2025	470	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04689828	–
NIE	An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 in Combination With SoC, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC NCT04720157	3	Rekrutuje	BD	09.06.2021	28.08.2024	11.02.2026	1126	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720157	–
–	Lutetium-177-PSMA-617 in Low Volume Metastatic Prostate Cancer NCT03828838	1/2	Zakończone	BD	01.07.2018	–	1.11.2019	10	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828838	–
–	In Men With Metastatic Prostate Cancer, What is the Safety and Benefit of Lutetium-177 PSMA Radionuclide Treatment in Addition to Chemotherapy NCT04343885	2	Rekrutuje	BD	21.04.2020	–	Kwiecień 2024	140	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343885	–
NIE	Lutetium-177 (Lu177) Prostate-Specific Antigen (PSMA)-Directed EndoRadiotherapy RESIST-PC NCT03042312	2	Zakończone	BD	12.07.2017	–	15.01.2020	71	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042312	24.03.2021
–	¹⁷⁷ LuPSMA-617 vs Docetaxel in Metastatic Castration Resistant and PSMA-Positive Prostate Cancer	2	Rekrutuje	BD	17.12.2020	31.07.2024	31.07.2025	200	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663997	–

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	NCT04663997									
–	Radiometabolic Therapy (RMT) With ¹⁷⁷ Lu PSMA 617 in Advanced Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) NCT03454750	2	Rekrutuje	BD	19.04.2017	–	Sierpień 2022	210	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454750	–
–	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer NCT03874884	1	Rekrutuje	BD	09.07.2019	Maj 2023	Grudzień 2023	52	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03874884	–
–	Lutetium-177-PSMA-617 in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer NCT04443062	2	Rekrutuje	BD	20.07.2020	01.01.2023	01.01.2024	58	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04443062	–
–	EBRT + Lu-PSMA for N1M0 Prostate Cancer NCT05162573	1	Rekrutuje	BD	20.12.2021	Wrzesień 2023	Grudzień 2023	18	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05162573	–
–	EVOLUTION: ¹⁷⁷ Lu-PSMA Therapy Versus ¹⁷⁷ Lu-PSMA in Combination With Ipilimumab and Nivolumab for Men With mCRPC NCT05150236	2	Rekrutuje	BD	29.04.2022	Lipiec 2024	Grudzień 2024	110	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05150236	–
–	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Dosimetry of [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 in Chinese Adult Male Patients With Progressive PSMA-Positive mCRPC NCT05670106	2	Jeszcze nie rekrutuje	BD	17.03.2023	06.05.2027	13.01.2028	60	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05670106	–

BD– brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 12.01.2023].

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Pluvicto (lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 22 badania w tym 1 badanie rejestracyjne (NCT03511664) dotyczące postępującego, przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC). Dla większości odnalezionych badań, wyniki nie zostały

jeszcze opublikowane. Kilka badań zostało zakończonych, jednak nie dla wszystkich są dostępne wyniki. Rezultaty zostały przedstawione dla badania rejestracyjnego VISION oraz towarzyszącego mu badania 2 fazy, RESIST-PC.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badania włączonego do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

W związku z faktem, iż badanie RESISC-PC stanowi jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (VISION) produktu leczniczego Pluvicto, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego VISION.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niejasne

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Pluvicto.

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania VISION z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen. Ryzyko w domenie błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Wynika to z różnych czasów obserwacji oraz eskpozycji na leczenia w obu ramionach, jak również zdefiniowania zdarzenia niepożądanego oraz braku konkretnego komparatora.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu jako komparator przyjęto najlepsze leczenie standardowe (ang. *best standard of care*, BSoC). BSoC podawane według uznania lekarza obejmowało: leczenie podtrzymujące w tym leki stosowane w postępowaniu z bólem, nawadnianie, transfuzje krwi, itp.; ketokonazol; radioterapię (w tym radioterapię z implantacją ziaren zawierających źródła promieniotwórcze lub dowolną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych [w tym stereotaktyczną radioterapię pozaczaszkową i paliatywną radioterapię z użyciem wiązek zewnętrznych]) na zlokalizowane zmiany docelowe raka gruczołu krokowego; leki ukierunkowane na kości, w tym kwas zoledronowy, denosumab i dowolne bisfosfoniany; leki zmniejszające stężenie androgenów, w tym analogi GnRH, dowolne kortykosteroidy i 5-alfa reduktazy; inhibitory szlaku sygnałowego AR. BSoC wykluczało podawanie leków eksperymentalnych, chemioterapii cytotoksycznej, immunoterapii, innych radioizotopów systemowych i leczenia radioterapią obejmującego połowę ciała.

Według wytycznych ESMO 2020, NCCN 2022 oraz ASCO 2022/2014, dla pacjentów, którzy przeszli chemioterapię oraz wystąpiły przerzuty do kości, wytyczne zalecają stosowanie Radu-223.

WNIOSKI:

Biorąc pod uwagę populację docelową, rozpatrywane wskazanie, aktualne wytyczne oraz dostępność opcji terapeutycznych w Polsce, w opinii Analityków dla części ocenianej populacji komparatorem mogłaby być terapia Radem-223.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie VISION

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:

-
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas (w miesiącach) od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jeśli nie było wiadomo, że pacjent zmarł, to OS było cenzurowane. Datą cenzurowania była data ostatniej wizyty w badaniu lub kontaktu do daty odcięcia. Data odcięcia danych nie była stosowana jako data ostatniego kontaktu, chyba że pacjent był widziany lub kontaktował się w tym dniu. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania;
 - Jakości życia:
 - Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL), oceniana przy wykorzystaniu kwestionariusza EuroQol 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L), kwestionariusza funkcjonalnej oceny leczenia raka – dla raka prostaty (FACT-P) oraz zwężonego kwestionariusza oceny bólu - forma skrócona (BPI-SF). Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania;
 - Wyleczenia: brak
 - Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS). Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Progresja może być radiologiczna, kliniczna lub w odniesieniu do PSA:
 - progresja radiologiczna definiowana jako data progresji radiologicznej choroby zgodnie z wytycznymi Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3);
 - jednoznaczne dowody progresji klinicznej definiowane są jako:
 - znaczne nasilenie bólu związanego z chorobą nowotworową, które w ocenie badacza wskazuje na konieczność zastosowania innej chemioterapii systemowej;
 - natychmiastowa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, interwencji chirurgicznej lub radiologicznej z powodu powikłań wynikających z progresji guza, nawet przy braku progresji radiologicznej;
 - wyraźne pogorszenie stanu sprawności ECOG do \geq stopnia 3 i/lub pogorszenie ECOG w opinii badacza wskazujące na progresję kliniczną;
 - ocena badacza, że w najlepszym interesie pacjenta jest przerwanie leczenia z powodu progresji klinicznej;
 - progresja w odniesieniu do PSA definiowana jako data udokumentowania wzrostu PSA o \geq 25% i bezwzględnego wzrostu o 2 ng/ml lub więcej od nadiru, potwierdzonego drugą kolejną wartością uzyskaną 3 lub więcej tygodni później. Wzrost PSA w ciągu pierwszych 12 tygodni jest ignorowany w przypadku braku innych dowodów na progresję choroby (wytyczne PCWG3). Jeżeli nie udokumentowano spadku od wartości wyjściowej, progresję PSA definiuje się jako wzrost o 25% w stosunku do wartości wyjściowej wraz ze wzrostem wartości bezwzględnej o 2 ng/ml lub więcej po 12 tygodniach leczenia;
 - Przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (ang. *radiographic progression-free survival*, rPFS), zdefiniowane jako czas (w miesiącach) od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby na podstawie oceny w ramach centralnego przeglądu według kryteriów PCWG3 lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, którzy żyli bez radiologicznej progresji w momencie odcięcia danych, byli cenzurowani dla rPFS w momencie ich ostatniej możliwej do weryfikacji oceny radiologicznej. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania;
 - Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), zdefiniowany jako suma uczestników z odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) i z odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR), mierzony wg kryteriów RECIST v1.1 w tkankach miękkich, węzłach chłonnych i zmianach narządów trzewnych. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania;
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR), zdefiniowany jako czas od daty pierwszej odpowiedzi do daty progresji wg kryteriów RECIST lub śmierci, mierzony u pacjentów z CR lub PR. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania;
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*, DCR), zdefiniowany jako suma uczestników z odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR), z odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR) i z chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD), mierzony wg kryteriów RECIST v1.1 w tkankach miękkich, węzłach chłonnych i zmianach narządów trzewnych. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania;
 - Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (ang. *symptomatic skeletal event*, SSE) definiowanego jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego nowego objawowego patologicznego złamania kości, ucisku na rdzeń kręgowy, ortopedycznej interwencji chirurgicznej związanej z guzem, konieczności zastosowania radioterapii w celu złagodzenia bólu

kostnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania;

- Odpowiedź biochemiczna:
 - mierzona antygenem swoistym dla prostaty (PSA), definiowana jako odsetek uczestników odpowiadających na leczenie PSA, a więc takich, którzy uzyskali zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, potwierdzone drugim pomiarem PSA ≥ 4 tygodni;
 - zbierano również dane dotyczące stężeń fosfatazy alkalicznej (ALP) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Profil bezpieczeństwa oraz ocena skuteczności uzyskane w badaniu głównym pochodzi z badania ^{177}Lu -PSMA-617 podawanego w skojarzeniu, a nie w monoterapii.

Nie wykazano jednorodności i spójności alternatywnych pierwszorzędowych punktów końcowych rPFS i OS w podgrupach Azjatów, Afroamerykanów lub Czarnych oraz wyjściowego PSADT >9 miesięcy ze względu na zbyt małą liczbę włączonych pacjentów.

Różnica w czasie ekspozycji na leczenie (interwencja: 7,8 miesiąca vs komparator: 2,1 miesiąca) mogła istotnie wpłynąć na wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Jedynie ok. 50% pacjentów przyjęło pełen cykl leczenia tj. 6 podań w zalecanej dawce, co również nie odzwierciedla w pełni ryzyka związanego z leczeniem i może prowadzić do niedoszacowania w zakresie toksyczności związanej z podaniem leku.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Otwarta formuła badania pierwotnego mogła wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa oraz wpływu na ocenę jakości życia.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Jako interwencję przedstawiono lek Pluvicto w skojarzeniu z najlepszą standardową opieką zamiast w monoterapii, co może wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, jak również ogranicza wiarygodne obliczenie LYG.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie VISION było badaniem wielośrodkowym, prospektywnym, dwuramiennym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. dla badań RCT. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Istotną przeszkodą we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Pluvicto jest podawanie ocenianej interwencji w skojarzeniu z innymi lekami oraz różne czasy ekspozycji na leczenie w obu ramionach.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem leku Pluvicto w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach. Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do alternatywnej opcji terapeutycznej, jaką jest terapia radem- 233.

Poziom dowodów naukowych określono kategorią C (RCT z nielicznymi ≥ 2] ograniczeniami metodycznymi [brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników [mITT]).

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

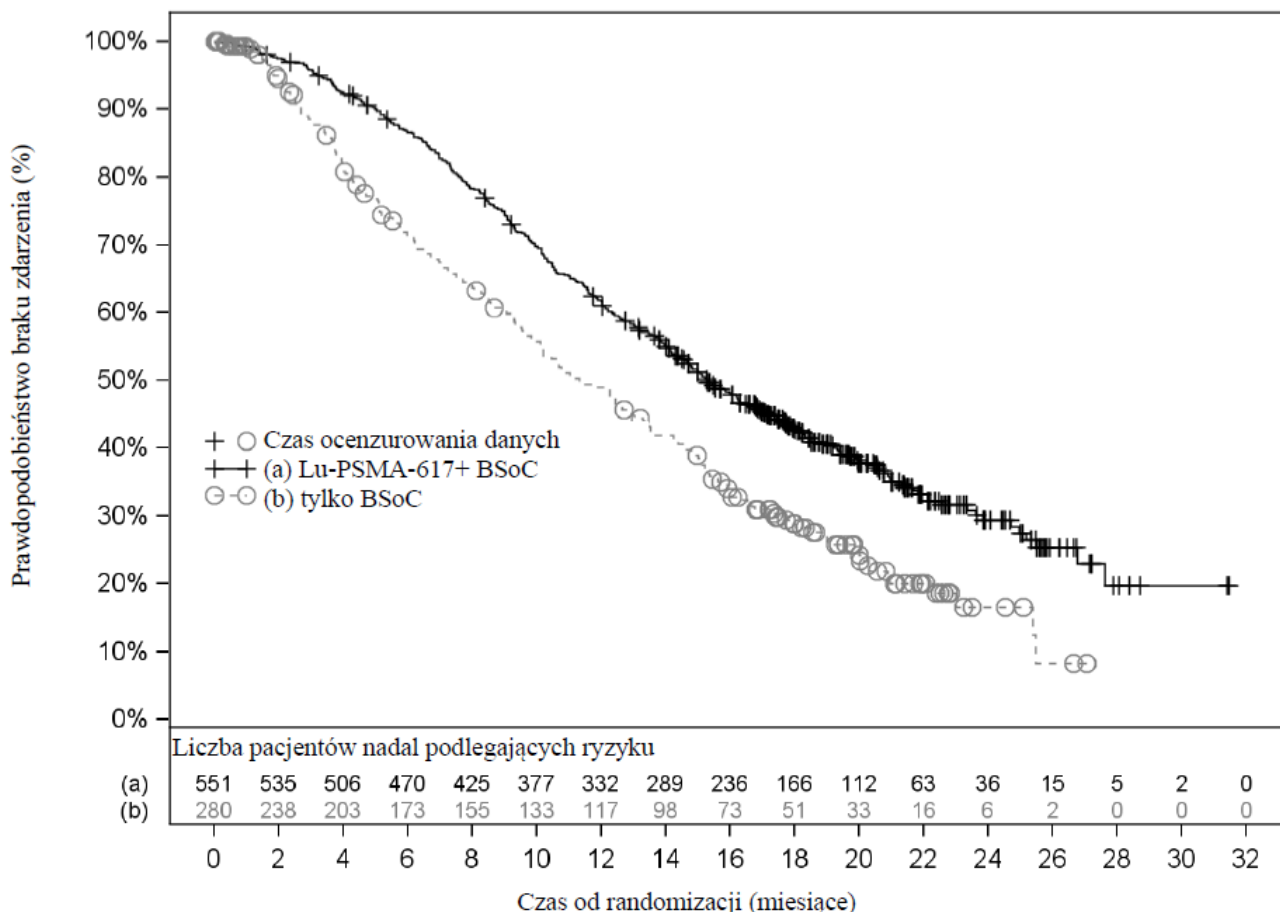
6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

Zaobserwowano szacunkową 38% redukcję ryzyka zgonu w ramieniu interwencyjnym w porównaniu z ramieniem kontrolnym (HR=0,62, 95% CI: 0,52; 0,74).

Mediana OS wydłużyła się o 4,0 miesiące, z 11,3 miesiąca (95% CI: 9,8; 13,5) w ramieniu kontrolnym do 15,3 miesiąca (95% CI: 14,2; 16,9) w ramieniu interwencyjnym.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla OS

Test log-rank ze stratyfikacją i model Coxa ze stratyfikacją uwzględniający podział warstwowy według interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *Interactive Response System*, IRT) określany przez aktywność LDH, obecność przerzutów do wątroby, wynik ECOG oraz włączenie inhibitora szlaku sygnałowego AR do BSoC w chwili randomizacji.

Źródło: ChPL Pluvicto s. 16

Rozdział krzywych Kaplana-Meiera dla OS nastąpił po około 2 miesiącach. Po tym czasie przebieg krzywych jest zbliżony, co może wskazywać na krótkotrwały efekt terapii. Prawdopodobieństwo pozostania przy życiu było wyższe przez cały okres obserwacji dla ramienia interwencji (Lu-PSMA-617+BSoC) niż dla ramienia kontroli (tylko BSoC).

Tabela 15. Wyniki w zakresie OS u uczestników badania rejestracyjnego VISION

	Interwencja (¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+BSoC) N=551	Kontrola (BSoC) N=280
OS, n (%)		
Zgon	343 (62,3)	187 (66,8)

	Interwencja (¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSoC) N=551	Kontrola (BSoC) N=280
Cenzurowanie	208 (37,7)	93 (33,2)
Przyczyna cenzurowania, n (%)		
Pacjent żyjący ^a	189 (34,3)	55 (19,6)
Przerwanie obserwacji ^b	4 (0,7)	5 (1,8)
Wycofanie zgody ^c	15 (2,7)	33 (11,8)
Oszacowania Kaplan-Meier (miesiące)		
25 percentyl [95% CI]	9,0 [7,9; 9,7]	5,1 [4,2; 6,3]
Mediana OS [95% CI]	15,3 [14,2; 16,9]	11,3 [9,8; 13,5]
75 percentyl [95% CI]	26,8 [23,9; NE]	19,8 [17,3; 23,0]
Odsetek OS (%)		
6 miesięcy (SE) [95% CI]	86,6 (1,46) [83,5; 89,2]	71,5 (2,86) [65,5; 76,7]
12 miesięcy (SE) [95% CI]	61,7 (2,09) [57,5; 65,6]	49,0 (3,21) [42,6; 55,1]
18 miesięcy (SE) [95% CI]	43,0 (2,18) [38,7; 47,2]	28,8 (2,98) [23,1; 34,7]
HR (stratyfikowany model Cox PH) ^{d,e}	0,62	
95% CI	[0,52; 0,74]	
Stratyfikowany log-rank test jednostronny p-value ^e	<0,001	
Czas obserwacji (miesiące)^f		
Mediana [95% CI]	20,3 [19,8; 21,0]	19,8 [18,3; 20,8]
Minimum-Maksimum	0,0 - 31,5	0,0 - 27,1

NE – nie osiągnięto; SE – błąd standardowy

^aPacjenci bez zdarzenia i nadal w badaniu w dniu odcięcia danych;

^bPacjenci, którzy przegrali badanie z powodów innych niż wycofanie zgody;

^cPacjenci, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu;

^dHR dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC (interwencja) vs. BSC/BSoC (kontrola);

^eZarówno model Cox PH, jak i test Log-rank są stratyfikowane ze względu na: stężenie LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), obecność przerzutów do wątroby (tak vs. nie), sprawność wg skali ECOG (0 lub 1 vs. 2), włączenie NAAD do BSoC w momencie randomizacji (tak vs. nie);

^fCzas obserwacji = (data zdarzenia lub cenzury - data randomizacji + 1)/30,4375 (miesiące), cenzurowanie dla zgonu.

Źródło: EPAR Pluvicto s. 63-64

Dodatkowo, OS analizowano w ramieniu interwencyjnym w populacji FAS również według liczby cykli ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Mediana OS dla pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wyniosła 11,0 miesiące (95% CI: 9,6; 12,6), a mediana OS dla pacjentów, którzy otrzymali 5-6 cykli ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wyniosła 24,7 miesiąca (95% CI: 21,3; 27,6).

Analiza jakości życia

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przedstawiona w dokumencie EPAR w formie opinii uczestników badania (ang. *patient-reported outcome*, PRO), stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

- FACT-P

Autorzy EPAR Pluvicto wskazują, że wyniki PRO potwierdziły wcześniejsze ustalenia dotyczące raka gruczołu krokowego, w którym to przypadku miary specyficzne dla choroby, takie jak FACT-P, są bardziej czułe w uchwyceniu HRQoL. Wyniki oceny jakości życia zostały w EPAR przedstawione właśnie dla tego kwestionariusza.

FACT-P konsekwentnie, w wielu podskalach i komponentach, wykazywał szacunkową 46% redukcję ryzyka pogorszenia od poziomu wyjściowego w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontroli. Mediana czasu do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P była opóźniona o 3,5 miesiąca w ramieniu interwencji (5,7 miesiąca [95% CI: 4,8; 6,6]), w porównaniu z ramieniem kontroli (2,2 miesiąca [95% CI: 1,8; 2,8]).

Należy wskazać, że do 3. Cyklu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 około 84% pacjentów w ramieniu interwencji i 30% w ramieniu kontroli miało dane PRO. Do 5. cyklu odsetek pacjentów z danymi PRO spadł w ramieniu kontroli do około 11%. Analizy PRO powinny być więc interpretowane z ostrożnością, ze względu na znacząco niższy odsetek pacjentów z danymi PRO w ramieniu kontroli niż w ramieniu interwencji, szczególnie po cyklu 3. Autorzy dokumentu EPAR stwierdzają, że jest to związane z krótszym czasem przebywania w badaniu pacjentów z ramienia kontroli (mediana czasu ekspozycji na leczenie: interwencja – 7,8 miesiąca vs kontrola – 2,1 miesiąca).

- BPI-SF skala natężenia bólu (mediana czasu do poprawy po pogorszeniu)

Mediana czasu do poprawy po pogorszeniu dla ramienia interwencyjnego wyniosła 2,8 miesiąca, natomiast dla ramienia kontrolnego: 4,2 miesiąca.

Autorzy dokumentu EPAR wskazują, że stosunek oczekiwanego czasu do poprawy po pogorszeniu u wszystkich randomizowanych pacjentów wyniósł 0,69 (95% CI: 0,54; 0,87, dwustronne $p < 0,001$).

- Czas do pogorszenia natężenia bólu w skali BPI-SF

Mediana czasu do pogorszenia natężenia bólu dla ramienia interwencyjnego wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,9), natomiast dla ramienia kontrolnego: 2,2 miesiąca (95% CI: 1,8; 2,8).

Zgodnie z dokumentem EPAR, oszacowano 48% zmniejszenie ryzyka pogorszenia (HR = 0,52, 95% CI: 0,43; 0,63, dwustronna wartość p Coxa: $< 0,001$) w grupie interwencyjnej w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Czas do pogorszenia był opóźniony o 3,7 miesiąca w ramieniu interwencji.

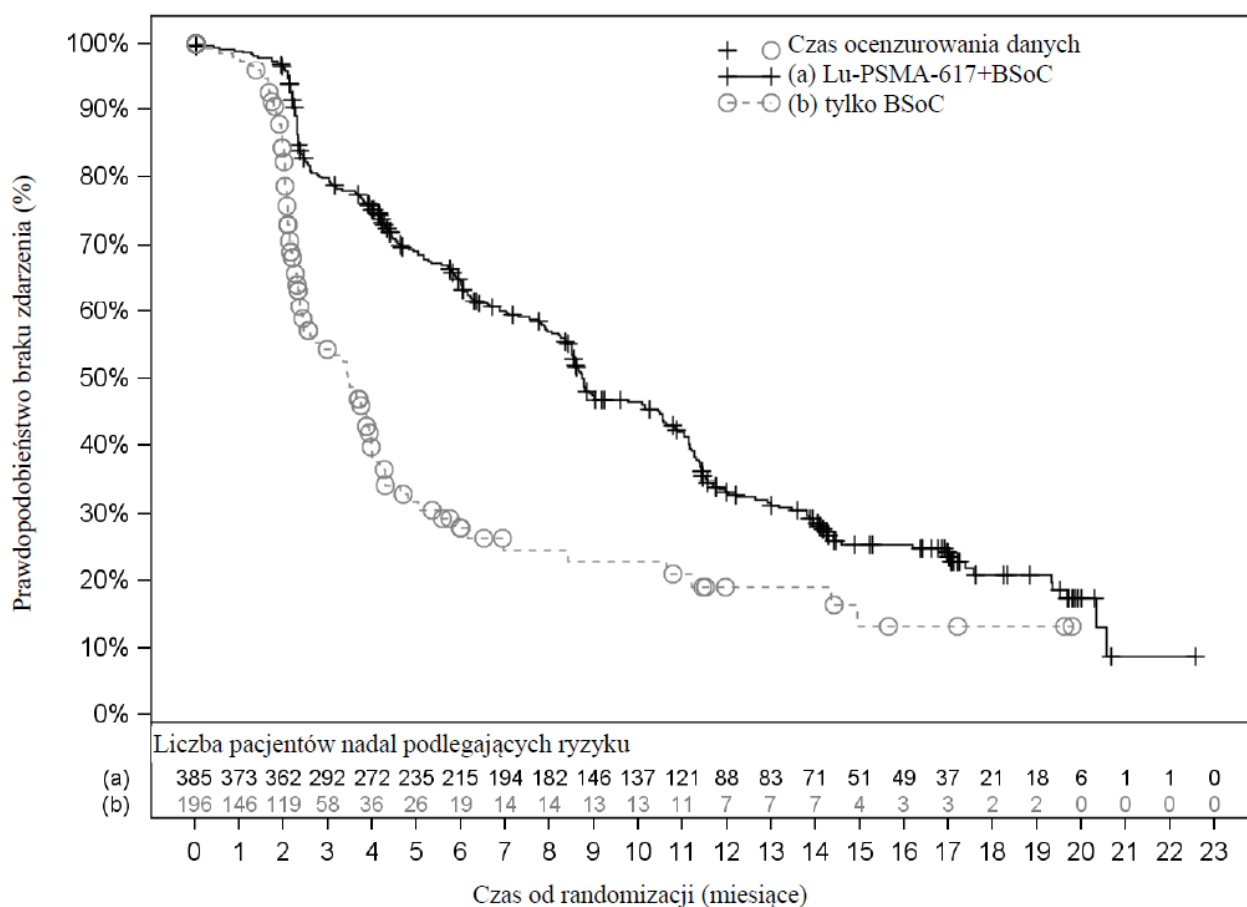
Analiza zastępczych punktów końcowych

- rPFS

Przeżycie bez radiologicznej progresji choroby stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Ocena wyników dla rPFS została przeprowadzona w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *blinded independent central review*, BICR).

Zaobserwowano szacunkową 60% redukcję ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym (HR=0,40; 99,2% CI: 0,29, 0,57).

Mediana rPFS wydłużyła się o 5,3 miesiąca, z 3,4 miesiąca (99,2% CI: 2,4; 4,0) w ramieniu kontrolnym, do 8,7 miesiąca (99,2% CI: 7,9; 10,8) w ramieniu interwencyjnym.



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla rPFS na podstawie BCIR

Test log-rank ze stratyfikacją i model Coxa ze stratyfikacją uwzględniający podział warstwowy według IRT określany przez aktywność LDH, obecność przerzutów do wątroby, wynik ECOG oraz włączenie inhibitora szlaku sygnałowego AR do BSoC w chwili randomizacji.

Rozdział krzywych Kaplana-Meiera dla rPFS nastąpił po około 1 miesiącu. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji radiologicznej pozostało wyższe, podczas całego okresu obserwacji, dla ramienia interwencji (Lu-PSMA-617+BSC/BSoC) niż dla ramienia kontroli (BSC/BSoC only).

Tabela 16. Wyniki w zakresie rPFS według BICR u uczestników badania rejestracyjnego VISION

	Interwencja (¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSoC) N=385	Kontrola (BSoC) N=196
Zdarzenia (progresja lub zgon), n (%)	254 (66,0)	93 (47,4)
Progresja radiologiczna	171 (44,4)	59 (30,1)
Zgony	83 (21,6)	34 (17,3)
Cenzurowanie, n (%)	131 (34,0)	103 (52,6)
Brak zdarzeń	90 (23,4)	24 (12,2)
Zdarzenie udokumentowane po ≥ 2 pominięciach oceny nowotworu	36 (9,4)	44 (22,4)
Odpowiednia ocena nie jest dostępna ^a	5 (1,3)	35 (17,9)
Oszacowania Kaplan-Meier (miesiące)		
25百分yl [99.2% CI]	4,1 [2,6; 4,9]	2,1 [2,0; 2,3]
Mediana rPFS [99.2% CI]	8,7 [7,9; 10,8]	3,4 [2,4; 4,0]
75百分yl [99.2% CI]	16,2 [12,9; NE]	7,0 [4,2; NE]
Odsetek rPFS (%)		
3 miesiące (SE) [99.2% CI]	79,8 (2,09)	54,3 (4,41)
6 miesięcy (SE) [99.2% CI]	64,6 (2,53)	27,8 (4,51)
12 miesięcy (SE) [99.2% CI]	33,2 (2,67)	19,1 (4,50)
HR (stratyfikowany model Cox PH)	0,40	
99.2% CI ^{b,c}	[0,29; 0,57]	
Stratyfikowany log-rank test jednostronny p-value ^c	< 0.001	
Czas obserwacji (miesiące)^d		
Mediana [95% CI]	16.4 [14.3, 17.0]	3,9 [2,4, nie podano]
Minimum-Maksimum	0.0 - 22,6	0,0 - 19,8

NE – nie osiągnięto; SE – błąd standardowy;

^aPacjenci cenzurowani bez odpowiednich ocen po kwalifikacji do badania lub bez odpowiedniej oceny wyjściowej;

^bHR dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC (interwencja) vs. BSC/BSoC (kontrola);

^cZarówno model Cox PH, jak i test Log-rank są stratyfikowane ze względu na: stężenie LDH (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), obecność przerzutów do wątroby (tak vs. nie), sprawność wg skali ECOG (0 lub 1 vs. 2), włączenie NAAD do BSoC w momencie randomizacji (tak vs. nie);

^dCzas obserwacji = (data zdarzenia lub cenzury - data randomizacji + 1)/30,4375 (miesiące), cenzurowanie dla zgonu lub progresji radiologicznej.

Źródło: EPAR Pluvicto s. 60-61

Dodatkowo, rPFS analizowano w ramieniu interwencyjnym w populacji bezpieczeństwa FAS również według liczby cykli ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Mediana rPFS dla pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wyniosła 6,4 miesiąca (95% CI: 4,3; 7,9), a mediana rPFS dla pacjentów, którzy otrzymali 5-6 cykli ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wyniosła 13,8 miesiąca (95% CI: 12,2; 17,0).

Ponadto, zostały przygotowane 4 scenariusze analizy wrażliwości dla rPFS zgodnie z BICR. Dla żadnej z poniższych analiz wrażliwości nie przeprowadzono formalnego testu statystycznego hipotez.

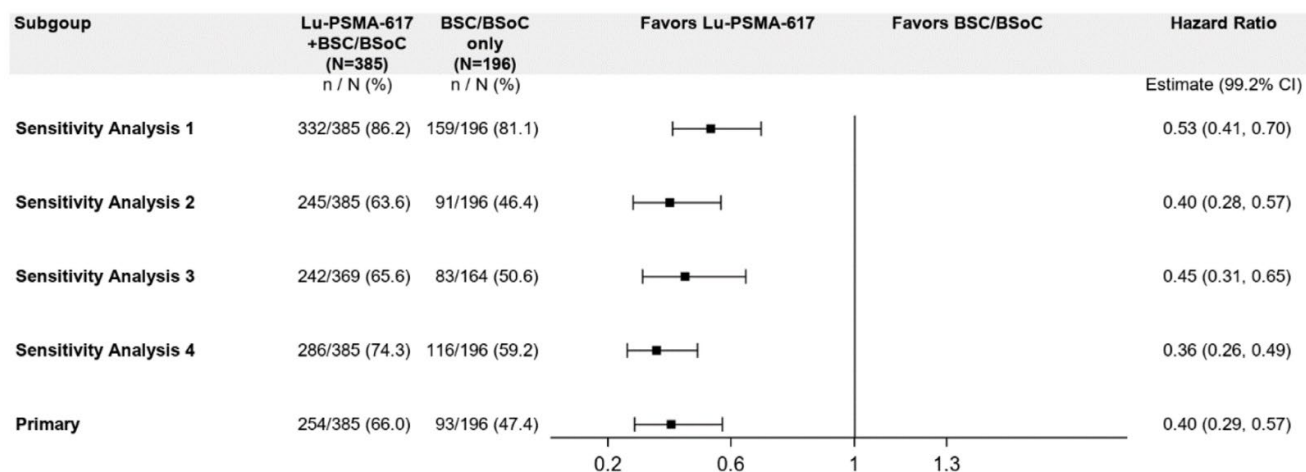
Analiza wrażliwości 1: Obejmuje zdarzenia bez względu na pominięte interwencyjne oceny. Progresja choroby w kościach została wskazana zgodnie z wytycznymi PCWG3 ze zmodyfikowanymi zasadami dotyczącymi potwierdzenia po tygodniu 16. Uwzględniono wszystkie progresje radiologiczne i zgony uchwycone w badaniu, w tym skany nie odczytywane centralnie, które zostały ujęte na stronie CRF dotyczącej przerwania obserwacji.

Analiza wrażliwości 2: Zgony występujące po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej były cenzurowane w dniu rozpoczęcia nowej terapii.

Analiza wrażliwości 3: Zdefiniowano rPFS od daty pierwszej dawki randomizowanego leczenia.

Analiza wrażliwości 4: Zastosowano lokalne oceny badaczy zamiast centralnego odczytu.

Wykres leśny HR z 99,2% CI dla 4 analiz wrażliwości rPFS i analizy pierwotnej ukazuje Rysunek 3.



Rysunek 4. Analizy wrażliwości rPFS na podstawie BICR - wykres leśny HR z 99,2% CI

n/N: liczba zdarzeń/liczba pacjentów w ramieniu leczenia.

Linia pionowa wskazuje punkt braku efektu.

Interwencja: Lu-PSMA-617; kontrola: BSC/BSoC.

Źródło: EPAR Pluvicto str. 62

Wszystkie 4 analizy wrażliwości wspierają analizę pierwotnego punktu końcowego rPFS opartą na populacji PFS-FAS i faworyzują ramię interwencyjne (¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoC).

- PFS

Przeżycie wolne od progresji stanowiło dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

Oszacowano 70% redukcję ryzyka progresji choroby radiologicznej na podstawie BICR, progresji klinicznej, progresji PSA lub zgonu (HR=0,30; 95% CI: 0,24, 0,38) na korzyść ramienia interwencyjnego.

Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 6,6) w ramieniu interwencyjnym, natomiast w ramieniu kontrolnym: 2,4 miesiąca (95% CI: 2,2; 3,0).

Dodatkowo, PFS analizowano w ramieniu interwencyjnym w populacji PFS-FAS również według liczby cykli ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI: 3,3; 4,7) dla pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle oraz 9,9 miesiąca (95% CI: 8,6; 11,3) dla pacjentów, którzy otrzymali 5-6 cykli.

- ORR

Ogólny odsetek odpowiedzi stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

ORR w ramieniu interwencyjnym przyjął wartość 29,8%, a w ramieniu kontrolnym: 1,7% (OR: 24,99, 95% CI: 6,05; 103,24).

- DoR

Czas odpowiedzi na leczenie stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

W ramieniu interwencyjnym mediana DoR u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 9,8 miesiąca (95% CI: 9,1; 11,7). W ramieniu kontrolnym mediana DoR nie była wiarygodna, ponieważ tylko u 1 z 2 pacjentów odpowiadających na leczenie wystąpiła progresja radiologiczna wg kryteriów RECIST lub zgon.

- DCR

Wskaźnik kontroli choroby stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

DCR dla ramienia interwencyjnego wyniósł 89,0%, a dla ramienia kontrolnego: 66,7% (OR: 5,79, 95% CI: 3,18; 10,55).

- Czas do SSE

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

Oszacowano 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SSE lub zgonu, które było istotne statystycznie (HR= 0,50; 95% CI: 0,40; 0,62; stratyfikowana log-rank dwustronna wartość p: < 0.001).

W ramieniu interwencyjnym wystąpiło 256 zdarzeń (66,5%; 60 zdarzeń SSE i 196 zgonów), w ramieniu kontrolnym: 137 zdarzeń (69,9%; 34 zdarzenia SSE i 103 zgony).

Mediana czasu do pierwszego SSE była opóźniona o 4,7 miesiąca: z 6,8 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,5) w ramieniu kontrolnym do 11,5 miesięcy (95% CI: 10,3; 13,2) w ramieniu interwencyjnym.

- Odpowiedź biochemiczna

Odpowiedź biochemiczna stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

- PSA

Stężenie PSA: procentowa spadkowa zmiana od wartości wyjściowej w stężeniu PSA była wyższa w ramieniu interwencyjnym (średni spadek: 20,9%, mediana spadku: 68,6%) niż w ramieniu kontrolnym (średni wzrost: 50,4%, mediana wzrostu: 24,3%).

Odpowiedź PSA, jako $\geq 50\%$ spadek w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpiła u 177/385 (46,0%, 95% CI: 40,9; 51,1) pacjentów w ramieniu interwencji vs. 14/196 (7,1%, 95% CI: 4,0; 11,7) pacjentów w ramieniu kontroli.

- Stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP)

Średnie i mediany wyjściowych stężeń ALP były zbliżone w obu ramionach. Procentowa spadkowa zmiana od wartości wyjściowej w stężeniu ALP była wyższa w ramieniu interwencyjnym (średni spadek: 14,4%, mediana spadku: 17,0%) niż w ramieniu kontrolnym (średni wzrost: 0,6%, mediana spadku: 5,0%).

- Stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

Średnie i mediany wyjściowych stężeń LDH były zbliżone w obu ramionach. Procentowa spadkowa zmiana od wartości wyjściowej w stężeniu ALP była wyższa w ramieniu interwencyjnym (średni spadek: 23,1%, mediana spadku: 23,3%) niż w ramieniu kontrolnym (średni spadek: 9,2%, mediana spadku: 12,6%).

PODSUMOWANIE

Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez radiologicznej progresji choroby stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe badania rejestracyjnego VISION. Przeżycie wolne od progresji stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania.

Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 19,8; 21,0), a w ramieniu kontroli: 19,8 miesiąca (95% CI: 18,3; 20,8). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie OS, prawdopodobieństwo pozostania przy życiu było wyższe przez cały okres obserwacji dla ramienia interwencji.

Mediana rPFS w ramieniu interwencji wyniosła 8,7 miesiąca (99,2% CI: 7,9; 10,8), a w ramieniu kontroli: 3,4 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,0). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie rPFS, przez cały okres obserwacji prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji radiologicznej pozostało wyższe dla ramienia interwencji.

W zakresie PFS, oszacowano 70% redukcję ryzyka progresji choroby radiologicznej na podstawie BICR, progresji klinicznej, progresji PSA lub zgonu (HR=0,30; 95% CI: 0,24; 0,38) na korzyść ramienia interwencyjnego. Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 6,6) w ramieniu interwencyjnym, natomiast w ramieniu kontrolnym: 2,4 miesiąca (95% CI: 2,2; 3,0).

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przedstawiona w dokumencie EPAR w formie opinii uczestników badania (ang. *patient-reported outcome*, PRO), stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

Wyniki kwestionariusza FACT-P wykazały szacunkową 46% redukcję ryzyka pogorszenia od poziomu wyjściowego w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontroli. Mediana czasu do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P była opóźniona o 3,5 miesiąca w ramieniu interwencji (5,7 miesiąca [95% CI: 4,8; 6,6]), w porównaniu z ramieniem kontroli (2,2 miesiąca [95% CI: 1,8; 2,8]).

Zgodnie z wynikami kwestionariusza BPI-SF w zakresie skali natężenia bólu, mediana czasu do poprawy po pogorszeniu dla ramienia interwencyjnego wyniosła 2,8 miesiąca, natomiast dla ramienia kontrolnego: 4,2 miesiąca. Natomiast w zakresie czasu do pogorszenia natężenia bólu, kwestionariusz ten wskazał, że mediana czasu do pogorszenia natężenia bólu dla ramienia interwencyjnego wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,9), natomiast dla ramienia kontrolnego: 2,2 miesiąca (95% CI: 1,8; 2,8).

Zajęcie kości w przerzutowym CRPC wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania. W dokumencie EPAR Pluvicto oszacowano 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SSE lub zgonu (HR= 0,50; 95% CI: 0,40; 0,62; stratyfikowana log-rank dwustronna wartość p: < 0.001) dla grupy interwencyjnej. Mediana czasu do pierwszego SSE była opóźniona o 4,7 miesiąca: z 6,8 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,5) w ramieniu kontrolnym do 11,5 miesięcy (95% CI: 10,3; 13,2) w ramieniu interwencyjnym.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania leku Pluvicto na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Główną ocenę bezpieczeństwa oparto na danych dotyczących bezpieczeństwa z badania VISION, które jest badaniem fazy III, otwartym, randomizowanym, u pacjentów z postępującym mCRPC z dodatnim wynikiem PSMA. Pomocnicze dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania fazy RESIST-PC z zastosowaniem różnego schematu dawkowania (6,0 GBq lub 7,4 GBq, co 8 tygodni przez 4 cykle). Raportowanie bezpieczeństwa dotyczyło pacjentów z FAS, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę randomizowanej terapii (populacja analizy bezpieczeństwa FAS).

Dodanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do BSC prowadzi do bardziej niekorzystnego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z samym BSC. Przykładem tego jest większa liczba wszystkich przypadków AEs związanych z leczeniem, ciężkich AEs, SAEs oraz zgonów związanych z leczeniem.

Największe różnice w AE pomiędzy dwoma ramionami leczenia obserwuje się w obszarze:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (AEs: suchość w ustach, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia),
- zaburzeń ogólnych (AE: zmęczenie),
- zaburzeń krwi i układu chłonnego (AEs: anemia, małopłytkowość, limfopenia i leukopenia).

Na uwagę zasługują AE związane z mielosupresją, które są w większości związane z leczeniem i stanowią główne przyczyny ciężkich AE, SAE, zgonów związanych z leczeniem oraz problemów z tolerancją.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego podczas leczenia była większa w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niż w grupie kontrolnej i należały do nich niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia oraz uczucie zmęczenia. Zmęczenie, suchość w ustach i nudności były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie interwencji, a te zdarzenia były prawie wszystkie stopnia 1 lub 2.

85 pacjentów zmarło w trakcie leczenia (interwencja: 12,5% vs komparator: 9,3%), głównie z powodu progresji choroby (odpowiednio 8,3% vs 6,8%). Jednakże trzy zgony zostały zgłoszone przez badacza jako związane z leczeniem w ramach badania: 2 zgony z powodu pancytopenii i 1 zgon z powodu niewydolności szpiku kostnego, wszystkie tylko w ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC/BSoc. Zdarzeniami niepożądanymi w okresie leczenia były te, które wystąpiły w dniu lub po rozpoczęciu terapii i pojawiły się do 30 dni po ostatnim podaniu leku. Dlatego też liczba ta różni się od całkowitego odsetka zgonów gdzie okres obserwacji był zdecydowanie dłuższy.

W sumie u 5,7% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs), które doprowadziły do zmniejszenia dawki w ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, a 11,9% pacjentów przerwało podawanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z powodu TEAEs. Najczęstsze TEAE prowadzące do przerwania stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 były związane z mielosupresją.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ChPL Pluvicto)

Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych ustalono na podstawie danych z badania VISION, w którym 529 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 7 400 MBq (mediana liczby dawek wyniosła pięć).

Najczęstsze działania niepożądane obejmują: uczucie zmęczenia (43,1%), suchość w ustach (39,3%), nudności (35,3%), niedokrwistość (31,8%), zmniejszone łaknienie (21,2%) i zaparcia (20,2%). Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3 do 4 obejmują: niedokrwistość (12,9%), małopłytkowość (7,9%), limfopenię (7,8%) i uczucie zmęczenia (5,9%).

Działania niepożądane zostały podane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości każdego działania niepożądanego określono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 17. Działania niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoc w porównaniu z samym BSoc w badaniu VISION^a

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Stopień 3 do 4 ^b n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			

Niedokrwistość	Bardzo często	168 (31,8)	68 (12,9)
Małopłytkowość	Bardzo często	91 (17,2)	42 (7,9)
Leukopenia ^c	Bardzo często	83 (15,7)	22 (4,2)
Limfopenia	Bardzo często	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancytopenia ^d	Często	9 (1,7)	7 (1,3) ^b
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	44 (8,3)	5 (0,9)
Ból głowy	Często	37 (7,0)	4 (0,8)
Zaburzenia smaku ^e	Często	37 (7,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
Suchość oka	Często	16 (3,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ucha i błędnika			
Zawroty głowy	Często	11 (2,1)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Suchość w ustach ^f	Bardzo często	208 (39,3)	0 (0,0)
Nudności	Bardzo często	187 (35,3)	7 (1,3)
Zaparcie	Bardzo często	107 (20,2)	6 (1,1)
Wymioty ^g	Bardzo często	101 (19,1)	5 (0,9)
Biegunka	Bardzo często	100 (18,9)	4 (0,8)
Ból brzucha ^h	Bardzo często	59 (11,2)	6 (1,1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zakażenie układu moczowego ⁱ	Bardzo często	61 (11,5)	20 (3,8)
Ostre uszkodzenie nerek ^j	Często	45 (8,5)	17 (3,2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Uczucie zmęczenia	Bardzo często	228 (43,1)	31 (5,9)
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	112 (21,2)	10 (1,9)
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	57 (10,8)	2 (0,4)
Obrzęki obwodowe ^k	Często	52 (9,8)	2 (0,4)
Gorączka	Często	36 (6,8)	2 (0,4)

Skrót: BSoC, standardowe leczenie.

a Standardowe Kryteria Terminologiczne Zdarzeń Niepożądanych opracowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 5.0.

b Obejmuje tylko zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 4 z wyjątkiem pancytopenii. Pancytopenię stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 2 pacjentów, którzy otrzymali Pluvicto + BSoC.

c Leukopenia obejmuje leukopenię i neutropenię.

d Pancytopenia obejmuje pancytopenię i bicytopenię.

e Zaburzenia smaku obejmują zaburzenia smaku i zmiany w odczuwaniu smaku.

f Suchość w ustach obejmuje suchość w ustach, brak wydzielania śliny i suchość w gardle.

g Wymioty obejmują wymioty i odruchy wymiotne.

h Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, tkliwość brzucha oraz ból żołądka i jelit.

i Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza i bakteryjne zapalenie pęcherza.

j Ostre uszkodzenie nerek obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek i zwiększenie stężenia mocznika we krwi.

k Obrzęki obwodowe obejmują obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów i hiperwolemię.

Źródło: CHPL Pluvicto, str. 10.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: 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. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²⁵, na dzień 18.01.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Pluvicto.

²⁵ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 18.01.2023 r.]

W bazie VigiAccess²⁶ prowadzonej przez WHO, na dzień 18.01.2023 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 385 pacjentów. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (216), w tym m. in.: nieokreślone zaburzenia (116), śmierć (59), zmęczenie (16), ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego (10);
- Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (99), w tym m.in.: trombocytopenia (54), anemia (51), neutropenia (17), leukopenia (16), pancytopenia (7);
- Zaburzenia wyników laboratoryjnych (41), w tym m.in.: spadek stężenia hemoglobiny (7), spadek stężenia płytek krwi (7), wzrost stężenia PSA (5);
- Zaburzenia żołądka i jelit (37), w tym m.in.: suchość w ustach (15), nudności (10), wymioty (7).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁷, na dzień 18.01.2023 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pluvicto. Zidentyfikowano 227 przypadków działań niepożądanych, w tym 91 ciężkich, a w tym 47 zgonów.

W bazie EudraVigilance²⁸, na dzień 18.01.2023 r. nie odnotowano zgłoszeń działań niepożądanych.

WNIOSKI:

W badaniu VISION zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSoC w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSoC. Należy zauważyć, że profil bezpieczeństwa uzyskany w tym badaniu nie dotyczy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 podawanego jako monoterapia, ponieważ w trakcie badania dozwolone było stosowanie równoczesnych leków przeciwnowotworowych w związku z czym jego ocena jest obciążona dużą niepewnością

Dodatkowo trzeba podkreślić, że zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako występujące w okresie leczenia tylko do 30 dni po ostatniej dawce dozwolonego protokołem leczenia standardowego lub ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, w zależności od tego, co było późniejsze. Wśród pacjentów w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, którzy kontynuowali standardową opiekę po ostatnim cyklu terapii radioligandem, zdarzenia niepożądane w okresie leczenia były zatem oceniane przez dłużej niż 30 dni po ostatniej dawce ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Niemniej jednak, 30-dniowy okres po podaniu dawki dla takich zdarzeń niepożądanych mógł prowadzić do niedoszacowania toksyczności, biorąc pod uwagę 7-dniowy okres półtrwania ¹⁷⁷Lu.

Częstość występowania działań toksycznych mogła być również przeszacowana w stosunku do grupy kontrolnej, ponieważ pacjenci w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 charakteryzowali się dłuższym czasem leczenia niż pacjenci w grupie kontrolnej (7,6 miesiąca vs 2,1 miesiąca).

Nie można wykluczyć, że otwarta konstrukcja badania oraz brak placebo mogły wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa.

Mediana i średnia czasu trwania ekspozycji w ramieniu interwencji wynosiła jedynie około 6,3 i 7,9 miesiąca. Ponadto, szczegóły dotyczące liczby cykli w ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+BSC ujawniają, że tylko 46,5% pacjentów otrzymało pełne zalecane leczenie 6 cyklami ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, podczas gdy 67,7% otrzymało co najmniej 4 cykle czyli minimum zalecane w protokole. Oznacza to, że ponad połowa populacji bezpieczeństwa FAS nie była narażona na zamierzony pełny cykl leczenia i pełną dawkę ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z powodu decyzji badacza. Można zatem przypuszczać, że profil bezpieczeństwa scharakteryzowany w populacji FAS nie odzwierciedla w pełni ryzyka związanego z leczeniem i może prowadzić do niedoszacowania toksyczności.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez radiologicznej progresji choroby stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy badania rejestracyjnego VISION. Przeżycie wolne od progresji stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania. Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 19,8; 21,0), a w ramieniu kontroli: 19,8 miesiąca (95% CI: 18,3; 20,8). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie OS, prawdopodobieństwo pozostania przy życiu było wyższe przez cały okres obserwacji dla ramienia interwencji. Mediana rPFS w ramieniu interwencji wyniosła 8,7 miesiąca (99,2% CI: 7,9; 10,8), a w ramieniu kontroli: 3,4 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,0). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie rPFS, przez cały okres obserwacji prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji radiologicznej pozostało wyższe dla ramienia interwencji. W zakresie PFS, oszacowano 70% redukcję ryzyka progresji choroby radiologicznej według

²⁶ <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 18.01.2023 r.]

²⁷ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 18.01.2023 r.]

²⁸ <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 18.01.2023 r.]

BICR, progresji klinicznej, progresji PSA lub zgonu (HR=0,30; 95% CI: 0,24, 0,38) na korzyść ramienia interwencyjnego. Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 6,6) w ramieniu interwencyjnym, natomiast w ramieniu kontrolnym: 2,4 miesiąca (95% CI: 2,2; 3,0).

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przedstawiona w dokumencie EPAR w formie opinii uczestników badania (ang. *patient-reported outcome*, PRO), stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania. Wyniki kwestionariusza FACT-P wykazały redukcję ryzyka pogorszenia od poziomu wyjściowego w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontroli. Zgodnie z wynikami kwestionariusza BPI-SF w zakresie natężenia bólu, mediana czasu do poprawy po pogorszeniu była krótsza dla ramienia interwencyjnego. Natomiast w zakresie czasu do pogorszenia natężenia bólu, kwestionariusz ten wykazał opóźnioną medianę dla ramienia interwencyjnego.

Zajęcie kości w przerzutowym CRPC wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania. W dokumencie EPAR Pluvicto oszacowano 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SSE lub zgonu (HR= 0,50; 95% CI: 0,40; 0,62; stratyfikowana log-rank dwustronna wartość p: < 0.001) dla grupy interwencyjnej. Mediana czasu do pierwszego SSE była opóźniona o 4,7 miesiąca: z 6,8 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,5) w ramieniu kontrolnym do 11,5 miesięcy (95% CI: 10,3; 13,2) w ramieniu interwencyjnym.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu interwencji niż komparatora. Największe różnice ($\geq 20\%$) pomiędzy 2 ramionami leczenia (ramię $^{177}\text{Lu-PSMA-617+BSC/BSoc}$ vs. ramię BSC/BSoc) zaobserwowano w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 75,4% vs. 31,7% pacjentów), zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (61,2% vs. 38,5% pacjentów) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (47,8% vs. 18,0% pacjentów).

Chociaż TEAE stopnia ≥ 3 ogólnie były stosunkowo rzadkie ($< 5,0\%$ w obu ramionach), zauważa się pewne różnice, w szczególności w odniesieniu do zdarzeń związanych z mielosupresją (niedokrwistość, małopłytkowość i limfocytopenia), które były częstsze w ramieniu interwencji.

Ogółem w trakcie leczenia zmarło 85 chorych: 66 (12,5%) chorych w ramieniu $^{177}\text{Lu PSMA 617}$ oraz 19 (9,3%) chorych w ramieniu BSC. Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby w obu ramionach (odpowiednio 8,3% vs. 6,8%). Zdarzeniami niepożądanymi w okresie leczenia były te, które wystąpiły w dniu lub po rozpoczęciu terapii i pojawiły się do 30 dni po ostatnim podaniu leku. Dlatego też liczba ta różni się od całkowitego odsetka zgonów gdzie okres obserwacji był zdecydowanie dłuższy.

Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Pluvicto może wynikać z różnych czasów ekspozycji na leczenie w obu ramionach jak również stosowania ocenianej interwencji w skojarzeniu z dodatkowym leczeniem.

Ponadto należy zaznaczyć, że profil toksyczności może być niedoszacowany ze uwagi na informację, że jedynie ok. połowa pacjentów przyjęła pełny schemat leczenia tj. 6 dawek w 6-tygoniowych odstępach.

Dodatkowo trzeba podkreślić, że zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako występujące w okresie leczenia tylko do 30 dni po ostatniej dawce dozwolonego protokołem leczenia standardowego lub $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, w zależności od tego, co było późniejsze zatem mogło to również prowadzić do niedoszacowania toksyczności.

Nie można wykluczyć, że otwarta konstrukcja badania oraz brak placebo mogły wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne. ”
- Zgodnie z ChPL dawkę produktu leczniczego Pluvicto można zmniejszyć jednorazowo o 20%; dawki nie należy ponownie zwiększać. Jeśli u pacjenta wystąpią dalsze działania niepożądane wymagające dodatkowego zmniejszenia dawki, leczenie produktem leczniczym Pluvicto należy zakończyć.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Pluvicto, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 17.01.2023, dane o cenie leku Pluvicto były dostępne dla jednego kraju europejskiego tj. Wielkiej Brytanii, w których lek jest refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku brytyjskiego, która jako jedyna była raportowana na poziomie ceny *Net retail price (in local currency)*.
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 MBq substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli GBP na złoty polski użyto średniego kursu NBP z dnia 09.01.2023.

Założenia dla komparatorów:

- Zrezygnowano z komparatora, ponieważ nie było określonej terapii stosowanej u pacjentów w tym ramieniu. Dodatkowo BSoC była stosowana w obu ramionach zatem koszty komparatora przyjęto za 0 zł.
- Przyjęto, że leki będą przyjmowane jako terapia ciągła, trwająca do wartości oczekiwanej PFS dla ocenianej interwencji.
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Komentarz analityków:

W opinii analityków jako komparator, mógłby być zastosowany inny radiofarmaceutyk stosowany w programie lekowym dla raka gruczoły krokowego odpornego na kastrację – Rad-223 (Xofigo). Należy jednak podkreślić, że populacje docelowe dla obu technologii nie są identyczne, wskazania w dużej mierze się pokrywają jednakże lek Pluvicto może być zastosowany wcześniej bo już przy jednym przerzucie do kości.

Podjęto się natomiast próby przedstawienia kosztów terapii lekiem Xofigo na jednego pacjenta przy przyjęciu poniższych założeń:

- Zgodnie z ChPL: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc. w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Cenę produktu Xofigo zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.²⁹ Cena zbytu jednej fiołki (1100 kBq/mL) a 6 ml to 18 662,40 PLN. (1 kBq= 2,8276 PLN).

²⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 10.02.2023]

Tabela 18. Dane wejściowe – Xofigo

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka Xofigo zalecana na podanie [MBq]	3 850	CHPL Xofigo
Cykl leczenia [tygodni]	4	CHPL Xofigo
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	CHPL Xofigo
Cena za 1 MBq [PLN]	2,8276	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Oszacowanie kosztów rocznych

Dawka na 1 podanie [MBq]	Cykl [tygodnie]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za MBq [PLN]	Koszt na leczenie [PLN]
1	2	3	4	5	6=1x4x5
Xofigo					
3 850	4	1	6	2,8276	65 317,56

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 GBP [PLN]	5,3515	tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09
Dawka Pluvicto zalecana na podanie [MBq]	7400	CHPL Pluvicto
Cykl leczenia [tygodni]	6±1 tydzień	CHPL Pluvicto
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	CHPL Pluvicto
Cena za 1 MBq [PLN]		Baza EURIPID

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywotnym wyniosła 12,55 miesiąca (95% CI: 11,40; 15,58) tj. 1,05 roku (95% CI: 0,95; 1,30).

7.1.3. Wyniki

Koszty ocenianej technologii

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Pluvicto zgodnie z dawkowaniem leków opisany w ChPL. Obliczono również koszty dla średniej liczby podań (4,5) na podstawie badania VISION.

Tabela 21. Oszacowanie kosztów rocznych

Dawka na 1 podanie [MBq]	Cykl [tygodnie]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za MBq [PLN]	Koszt na leczenie [PLN]
1	2	3	4	5	6=1x4x5
Oceniana technologia					
7400	6	1	6		
7400	6	1	4,5		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego VISION, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 30. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologię i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Pluvicto:

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).

- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*³⁰. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*³¹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla, a także w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu – rozkład Gamma o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*³². Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględni dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

³⁰ Na Liu and J. Jack Lee (2020). *IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data*. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

³¹ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

³² Christopher Jackson (2016). *flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R*. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- Wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

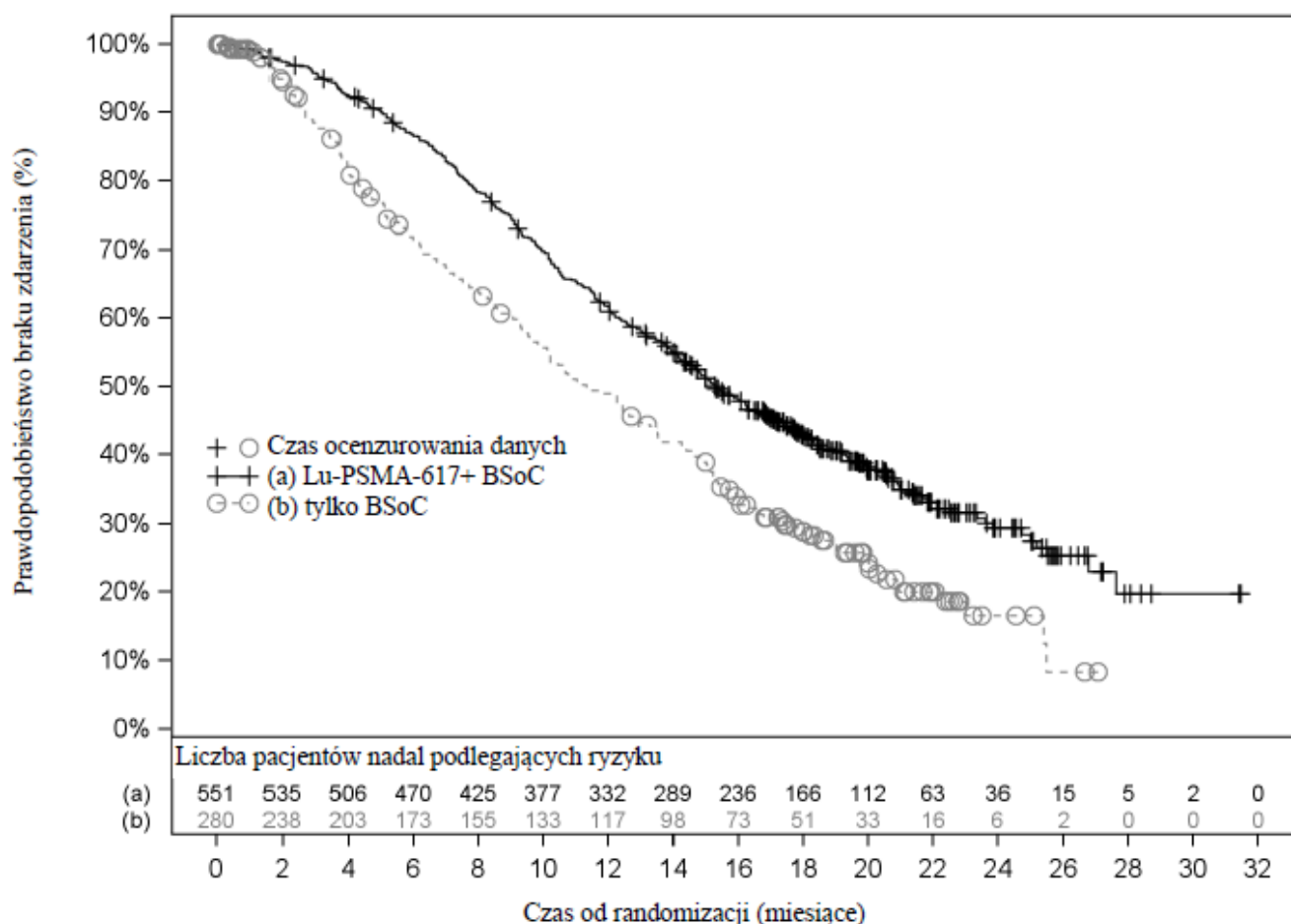
Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.2 dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.



Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu VISION

Źródło: CHPL Pluvicto str. 16.

Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

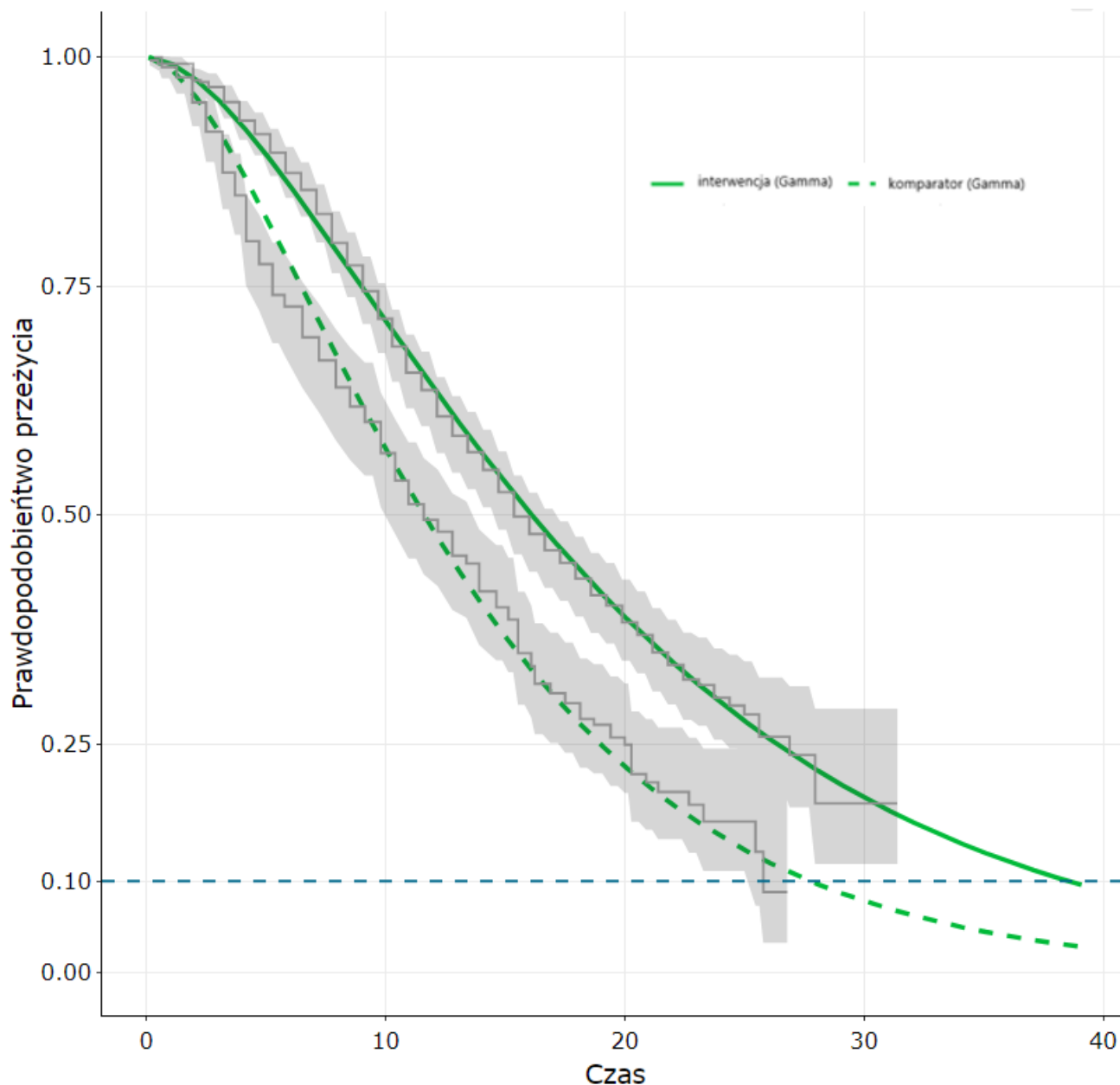
- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i Gamma funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywotniego.

Tabela 22. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim ($\tau = 40$ miesięcy)

	Rozkład Gamma		
	$\tau = 40$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	18,39	17,24	19,5
RMST arm1 [msc]	13,82	12,55	15,34
Δ RMST [msc]	4,57	4,69	4,16
LYG	0,38		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

W przypadku zastosowania rozkładu Weibulla wartość LYG dla $\tau = 40$ msc wyniosła 18,11 (95% CI: 16,99; 19,22). Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gamma.



Rysunek 6. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gamma

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 21) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 23. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Horyzont badania			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,29	0,99	0,30
Oczekiwany	1,35	1,08	0,27
Maksymalny (95%CI)	1,41	1,17	0,24
Optymistyczny	1,41	0,99	0,42
Pesymistyczny	1,29	1,17	0,12
Horyzont dożywni			
Rozkład Gamma			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,44	1,05	0,39
Oczekiwany	1,53	1,15	0,38
Maksymalny (95%CI)	1,63	1,28	0,35
Optymistyczny	1,63	1,05	0,58
Pesymistyczny	1,44	1,28	0,16

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,36 LYG (95%CI: 0,34 – 0,36);
- w wariancie optymistycznym: 0,56 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,16 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu Gamma wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,38 LYG (95%CI: 0,35 – 0,39);
- w wariancie optymistycznym: 0,58 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,16 LYG.

Dla porównania, w analizie podstawowej przeprowadzonej w publikacji *Mehrens 2023* oszacowane QUALYs wyniosło 0,42.

Analiza ekonomiczna

Oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów komparatora. Niezależnie od tego czy rozpatrujemy scenariusz w horyzoncie dożywnim czy badania koszty terapii będą stałe ze względu na dawkowanie leku Pluvicto tj. maksymalnie 6 podań w 6 tygodniowym odstępie. Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego oszacowany, w oparciu ekstrapolację rozkładem Gamma, przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny)		0	
Średni		0	
Maksymalny (+20% ceny)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela (Tabela 26) przedstawia oszacowanie (w oparciu ekstrapolację rozkładem Gamma) inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 25. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla optymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	-	-
Dla oczekiwanego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla oczekiwanego LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dla maksymalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla pesymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	-	-
Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla optymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	-	-
Dla oczekiwanego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla oczekiwanego LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dla maksymalnego kosztu	[redacted]	[redacted]	Dla pesymistycznego LYG	[redacted]	[redacted]	-	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty interwencji uwzględniające +/- 20% ceny podstawowej Pluvicto. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted]. W horyzoncie dożywnim współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted]. W horyzoncie dożywnim współczynnik ten wyniósł w trzech scenariuszach [redacted].

W analizie przeprowadzonej przez CADTH podkreśla się brak efektywności kosztowej dla ocenianej interwencji i wskazane jest obniżenie ceny leku o co najmniej 92%, aby była ona opłacalna. Odnaleziona analiza farmakoekonomiczna *Mehrens 2023* również wskazuje na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii przy niższych progach gotowości do zapłaty.

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 18.01.2023 r., zaktualizowano 07.02.2023 r., przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „pluvicto”, „lutetium vipivotide tetraxetan”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnalezioną jedną zakończoną analizę wykonaną przez CADTH. W Anglii, Szkocji, Irlandii oraz Niemczech i Niderlandach prace są w trakcie. W Szwecji lek Pluvicto jest na liście leków, które będą podlegały ocenie ekonomicznej w 2023 r.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2023 Kanada</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20February%202%2C%202023%20-%20For%20posting.pdf</p>	<p>Populacja: Pacjenci z dodatnim wynikiem badania pozytonowej tomografii emisyjnej antygenu błonowego specyficznego dla prostaty, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), którzy otrzymali chemioterapię opartą na inhibitorze szlaku receptorów androgenowych i taksanach.</p> <p>Leczenie: lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan</p> <p>Kopmarator: • BSC/BSoC (wg. badania VISION) • kabazytaksel 60 mg</p> <p>Typ analizy: Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis), model typu „partitioned survival”</p> <p>Horyzont czasowy: Dożywotni (10 lat).</p> <p>Perspektywa analizy: Kanadyjski płatnik publiczny.</p> <p>Źródła danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie rejestracyjne VISION. • NMA przedłożone przez sponsora. • Badanie NICE TA391. <p>Próg opłacalności: 50 tys. CAD</p> <p>Dyskontowanie: b.d.</p>	<p>lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan VS BSC/BSoC (wg. badania VISION) lub kabazytaksel 60 mg</p>	<p>Efekty inkrementalne: nie podano</p> <p>Analiza firmy: Ocenianą technologię porównywano z najlepszym standardowym leczeniem oraz terapią kabazytakselom. Koszt leczenia lekiem Pluvicto przy zaproponowanej cenie i w oparciu o założenie sponsora (4,54 cykli na pacjenta w badaniu VISION), wyniósł 122 489 CAD (≈395 897 PLN*) na pacjenta. ICUR: 451 407 CAD/QALY (≈1 458 993 PLN/QALY*)</p> <p>Reanaliza CADTH: CADTH zidentyfikował następujące kluczowe ograniczenia analizy sponsora: BIA i ocena ekonomiczna wykluczały istotne komparatory; sponsor niedoszacował udziału rynkowego komparatorów oraz nie uwzględnił kosztów badania; leczenie towarzyszące w ramieniu opieki standardowej, jak również leczenie dodatkowe w ramionach komparatorów, nie były reprezentatywne dla leczenia stosowanego w praktyce klinicznej.</p> <p>Ponowna analiza CADTH obejmowała uaktualnienie odpowiednich kosztów leczenia i dawek, zmianę udziałów rynkowych standardowej opieki i kabazytakselu oraz uaktualnienie schematu standardowej opieki w celu uwzględnienia terapii stosowanych w praktyce klinicznej. W oparciu o te zmiany w reanalizie CADTH stwierdzono, że refundacja leku Pluvicto wiązałaby się ze zwiększeniem budżetu o 13 670 690 CAD (≈44 mln PLN) w roku 1, 23 120 229 CAD (≈75 mln PLN) w roku 2 i 32 793 211 (≈105 mln PLN) CAD w roku 3, przy 3-letnim całkowitym koszcie inkrementalnym wynoszącym 69 584 130 CAD (≈192 mln PLN).</p> <p>W celu opracowania scenariusza podstawowego CADTH dokonano następujących kluczowych zmian: założenie porównywalnej skuteczności lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan i kabazytakselu, zastosowanie alternatywnego modelu przeżycia do prognozowania długoterminowego rPFS i</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			<p>OS, zastosowanie wartości użyteczności specyficznych dla danego stanu.</p> <p>W wyniku analizy lek Pluvicto został zdominowany przez kabazytaksel, ponieważ był droższy i wiązał się z takimi samymi QALY. Aby lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyd-tetraksetan był efektywny kosztowo w porównaniu z BSC/BSoC przy progu gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>, WPT) wynoszącym 50 000 CAD za zyskany QALY, konieczna byłaby redukcja ceny o co najmniej 92%; aby lek Pluvicto osiągnął neutralność kosztową względem kabazytakselu, konieczna byłaby redukcja ceny o około 82%. Efektywność kosztowa lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyd-tetraksetanu była najbardziej wrażliwa na szacunki względnej skuteczności lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyd-tetraksetanu i kabazytakselu.</p> <p>Przeprowadzono analizy eksploracyjne w celu oszacowania wpływu na budżet Pluvicto w populacjach kwalifikujących się i niekwalifikujących się do kabazytakselu; oraz scenariuszy, w których uwzględniono koszty badań. W analizach eksploracyjnych dotyczących populacji pacjentów, w oparciu o założenie, że 65% populacji kwalifikuje się do kabazytakselu, lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyd-tetraksetan wiązał się z wpływem na budżet w wysokości około 45 229 685 CAD. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do kabazytakselu, lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyd-tetraksetan wiązał się z wpływem na budżet w wysokości około 24 354 446 CAD. Po uwzględnieniu kosztów badań, inkrementalny wpływ na budżet refundacji leku Pluvicto może wzrosnąć nawet do 142 924 498 CAD.</p>

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.01.2023 r. (1 CAD = 3,2321 PLN)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Pluvicto we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 18 stycznia 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania.

Odnaleziono 2 dokumenty. Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznej analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Mehrens 2023	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhbitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.</p> <p><u>Interwencja:</u> Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym</p> <p><u>Komparator:</u> Najlepsze leczenie standardowe (ang. <i>best standard of care</i>, BSoC)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>). Model Markowa z podziałem na trzy stany zdrowia: przeżycia wolnego od progresji, progresji choroby, zgonu.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywni (60 miesięcy)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Płatnik USA</p> <p><u>Próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP):</u> 50 000 USD/QALY (≈216 990 PLN/QALY*), 100 000 USD/QALY (≈433 980 PLN/QALY*), 200 000 USD/QALY (≈867 960 PLN/QALY*)</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3%</p> <p><u>Źródła danych:</u> Wyniki badania VISION; koszty zostały oszacowane na podstawie danych z Medicare lub danych literaturowych.</p>	<p>Pluvicto + BsoC Vs BSoC</p> <p>Opracowano zestawienie obejmujące koszt zastosowanych metod leczenia i odsetek pacjentów otrzymujących standardową opiekę w obu grupach.</p> <p>W związku z brakiem informacji o leczeniu w stanie wolnym od progresji, w obu grupach przyjęto leuprolid jako leczenie podtrzymujące.</p>	<p><u>Analiza podstawowa:</u> Efekty inkrementalne: 0,42 QALYs Koszty inkrementalne: 83 712 USD (≈363 293 PLN*) ICUR: 200 708 USD/QALY (≈871 033 PLN/QALY*)</p> <p><u>Deterministyczna analiza wrażliwości:</u> Największy wpływ na wysokość wskaźnika ICUR miały wyniki w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Przedłużone przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przemawiały za leczeniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 podczas gdy wydłużone przeżycie wolne od progresji grupy BSoC faworyzowało samo leczenie BSoC.</p> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości:</u> Przy proggu WTP wynoszącym 200 000 USD na QALY, leczenie z zastosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pozostało opłacalne w zaledwie 37,14% przeprowadzonych symulacji Monte Carlo, z ICUR wynoszącym 199 829 USD na QALY w dożywnim horyzoncie czasowym. Średnia efektywność inkrementalna była dodatnia, co oznacza, że dodatkowe leczenie z zastosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 prowadziło do zwiększenia liczby QALY. Stosując inny próg WTP, odsetek symulacji opłacalnych zmniejszył się do 6,2% przy 100 000 USD za QALY i 1,3% przy 50 000 USD za QALY.</p>

* Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.01.2023 r. (1 USD = 4,3398 PLN) <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursy.html> [dostęp: 18.01.2023].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

WNIOSKI:

W analizie przeprowadzonej przez CADTH nie podano efektów inkrementalnych natomiast ICUR przedstawiony przez sponsora wyniósł 451 407 CAD/QALY (≈1 458 993 PLN/QALY) co znacznie przekraczało próg gotowości do zapłaty wynoszący 50 tys. CAD za QALY. Aby lek Pluvicto był efektywny kosztowo w porównaniu z BSC/BSoC, konieczna byłaby redukcja ceny o co najmniej 92%.

Odnaleziono jedną publikację zagraniczną, która przedstawiała analizę użyteczności kosztów z perspektywy USA. Efekty inkrementalne obliczone przez autorów wynosiły 0,42 QALYs, natomiast wskaźnik ICUR kształtował się na poziomie ok. 200 tys. USD/QALY (≈870 tys. PLN/QALY). Zgodnie z przeprowadzonymi analizami wrażliwości opłacalność ocenianej technologii znacznie się zmniejszała przy zastosowaniu niższych progów gotowości do zapłaty.

Z kolei obliczenia Agencji wskazują na efekt na poziomie 0,38 LYG i ICUR w wysokości ok. ████████ PLN/QALY.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pluvicto (lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu

krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2023 r., zaktualizowano 07.02.2023 r., przy zastosowaniu słów kluczowych „pluvicto” oraz „lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan”. Odnaleziono jedną zakończoną rekomendację dla Kanady. W Anglii, Szkocji, Walii oraz Niemczech i Niderlandach prace nad ocenami trwają i zostaną opublikowane w późniejszych terminach.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Pluvict

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2023 Kanada</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20February%202023%20-%20For%20posting.pdf</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC) i obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), którzy otrzymali co najmniej jeden inhibitor szlaku receptora androgenowego (ARDT) i chemioterapię opartą na taksanach.</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Komitet ekspertów CADTH zaleca objęcie refundacją lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan w leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC) i obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), którzy otrzymali co najmniej jeden inhibitor szlaku receptora androgenowego (ARDT) i chemioterapię opartą na taksanach ty ko w przypadku spełnienia określonych kryteriów.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym fazy 3 (RCT) (VISION; N = 831) wykazano, że leczenie lekiem Pluvicto w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) lub najlepszym standardem opieki (BSoC) spowodowało klinicznie istotną poprawę całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z samym BSC/BSoC. • W badaniu TheraP lek Pluvicto był statystycznie lepszy od kabazytakselu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była zmiana stężenia PSA, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od progresji radiograficznej (rPFS), ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) oraz przeżycie wolne od bólu. • Przy zastosowaniu przedstawionej przez sponsora ceny dla leku Pluvicto i publicznie podanych cen wszystkich pozostałych kosztów leku, w porównaniu z BSC/BSoC (z

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			wylączeniem kabazytakselu z rozważań), inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej dla leku Pluvicto wynosił 451 407 CAD (≈1 458 993 PLN*) na zyskany QALY. Obniżenie ceny o 92% byłoby konieczne, aby lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan mógł osiągnąć wskaźnik ICUR w wysokości 50 000 USD na zyskany QALY w porównaniu z BSC/BSoC.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10730	Leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (ARDT) i chemioterapią opartą na taksanach.	W trakcie	Planowana publikacja: 22 marzec 2023
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2023 Walia https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lutetium-177lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto/	Leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (ARDT) i chemioterapią opartą na taksanach.	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.
Healthcare Improvement Scotland (HIS) Scottish Medicines Consortium 2023 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lutetium-177lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-full-smc2517/	Leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC), obecnością antygenu błonowego specyficznego dla prostaty (PSMA), u których stwierdzono przerzuty, którzy którzy byli leczeni inhibitorami receptora androgenowego (AR) i chemioterapią opartą na taksanach lub u których terapia taksanami nie jest możliwa.	W trakcie	Planowana publikacja: 10 kwiecień 2023
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2023 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/	Leczenie przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego specyficznego dla prostaty (PSMA) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów, z progresją po zastosowaniu inhibitorów szlaku AR i chemioterapii opartej na taksanach.	W trakcie	Planowana publikacja: początek lipca 2023
Zorginstituut Nederland 2023 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief-2022/11/11/brief-zorginstituut-sluis kandidaten-eerste-helft-2023	Leczenie przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego specyficznego dla prostaty (PSMA).	W trakcie	Planowana publikacja: wiosna 2023

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.01.2023 r. (1 CAD = 3,2321 PLN)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Odnalezioną jedną warunkowo pozytywną rekomendację dla leku Pluvicto wydaną przez CADTH. Jako uzasadnienie podano klinicznie istotną poprawę całkowitego przeżycia (OS) przy zastosowaniu ocenianej technologii w porównaniu z samym BSC/BSoc oraz lepszą odpowiedź w porównaniu do kabazytakselu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była zmiana stężenia PSA jak również w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia wolnego od progresji radiograficznej (rPFS), ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) oraz przeżycia wolnego od bólu. CADTH wskazuje jednak na zbyt wysoką cenę leku i konieczność jej redukcji o co najmniej 92% aby technologia była efektywna

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Stosowanie ocenianej interwencji w skojarzeniu, różne czasy ekspozycji na leczenie i obserwacji dla obu ramion, jak również fakt, że pacjenci w grupie interwencji zaledwie w połowie zostali poddani pełnemu cyklowi leczenia oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pluvicto.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii lekiem Pluvicto (terapia ostatniej szansy) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,38 (ok. 4,56 mies.).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio ocenianego leku z konkretnymi terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER dla horyzontu dożywotnego wyniósł ok. [redacted] PLN/LYG, [redacted] próg opłacalności kosztowej [redacted] [redacted] ceny efektywne kosztowo). Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG [redacted] aktualny próg o ok. [redacted].

W publikacji Mahrens 2023, dotyczącej leku Pluvicto, przedstawiono analizę użyteczności kosztów z perspektywy USA jako płatnika. Efekty inkrementalne obliczone przez autorów wynosiły 0,42 QALYs, natomiast wskaźnik ICUR kształtował się na poziomie ok. 200 tys. USD/QALY (≈870 tys. PLN/QALY). Przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 200 tys. USD/QALYs, terapia z użyciem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 była efektywna kosztowa w 37,14% przypadków po przeprowadzeniu symulacji Monte Carlo (10 000 prób).

Odnaleziono jedną rekomendację kanadyjską, pozytywną warunkowo. Jako uzasadnienie wskazuje się lepsze przeżycie całkowite w porównaniu do BSoC/BSC jak również lepszą odpowiedź w zakresie obniżenia stężenia PSA, przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od progresji radiograficznej oraz przeżycia wolnego od bólu w stosunku do kabazytakselu. Nie podano efektów inkrementalnych, natomiast przedstawiony ICUR wyniósł 451 407 CAD/QALY (≈1 458 993 PLN/QALY) co znacznie przekraczało próg gotowości do zapłaty wynoszący 50 tys. CAD. CADTH zwróciło uwagę, że aby oceniana technologia była efektywna kosztowo, należałoby obniżyć cenę leku o co najmniej 92%.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Otwarty model badania oraz brak placebo w ramieniu komparatora mógł mieć wpływ na wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.
- Różne czasy ekspozycji na leczenie w obu ramionach wpływają niekorzystnie na wnioskowanie.
- Zdarzenia niepożądane badano jedynie do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku, niezależnie od tego czy była to najlepsza standardowa opieka, czy lek Pluvicto, co mogło prowadzić do niedoszacowania toksyczności związanej z zastosowaniem radioligandu.
- Podanie ocenianej interwencji w skojarzeniu, a nie w monoterapii, obarcza dużą niepewnością wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla leku Pluvicto.
- Jedynie ok. połowy pacjentów otrzymało pełny schemat leczenia tj. 6 dawek, co może mieć wpływ na niedoszacowanie w zakresie oceny toksyczności ocenianej interwencji.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich jednak udział białych pacjentów w każdym z ramion był silnie dominujący, podczas gdy liczba pacjentów z Azji (<10 pacjentów na ramię) oraz Czarnych lub Afroamerykanów była stosunkowo niska.

W związku z powyższym możliwe jest przeniesienie wnioskowania dot. wyników na grunt polski.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

W związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi stopnia zaawansowania choroby oraz sekwencji podejmowanego leczenia przez pacjentów, możliwe jest niedoszacowanie populacji objętej leczeniem.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Podanie leku Pluvicto w skojarzeniu zamiast w monoterapii, jak również brak konkretnego komparatora nie pozwala na wiarygodne obliczenie LYG dla ocenianej technologii.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Podanie leku Pluvicto w skojarzeniu zamiast w monoterapii, jak również brak konkretnego komparatora nie pozwala na wiarygodne obliczenie LYG dla ocenianej technologii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania umożliwiając jednocześnie zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoeconomicznego. Jednakże szacunki Agencji, CADTH oraz wynikające z analizy Mehrens 2023 wskazują na [redacted] ocenianej technologii.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach.

ICD-10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ang. *malignant neoplasm of prostate*)

ICD-11: 2E06 – Nowotwory złośliwe z przerzutami w męskich narządach płciowych (ang. *malignant neoplasm metastasis in male genital organs*)

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Śmiertelność

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*), zdefiniowane jako czas (w miesiącach) od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pierwszorzędowy punkt końcowy.

Jakość życia

- Okresowa ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) – wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu (ang. *patient-reported outcome, PRO*). Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. HRQoL mierzona poprzez:
 - kwestionariusz funkcjonalnej oceny leczenia raka – dla raka prostaty (FACT-P);
 - zwięzły kwestionariusz oceny bólu - forma skrócona (BPI-SF).

Zastępcze punkty końcowe

- Przeżycie bez radiologicznej progresji choroby (ang. *radiographic-progression-free survival, rPFS*), zdefiniowane jako czas (w miesiącach) od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby na podstawie oceny w ramach centralnego przeglądu według kryteriów PCWG3 lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*). Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Progresja może być radiologiczna, kliniczna lub w odniesieniu do PSA:
 - progresja radiologiczna definiowana jako data progresji radiologicznej choroby zgodnie z wytycznymi Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3);
 - jednoznaczne dowody progresji klinicznej definiowane są jako:
 - znaczne nasilenie bólu związanego z chorobą nowotworową, które w ocenie badacza wskazuje na konieczność zastosowania innej chemioterapii systemowej;
 - natychmiastowa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, interwencji chirurgicznej lub radiologicznej z powodu powikłań wynikających z progresji guza, nawet przy braku progresji radiologicznej;
 - wyraźne pogorszenie stanu sprawności ECOG do \geq stopnia 3 i/lub pogorszenie ECOG w opinii badacza wskazujące na progresję kliniczną;
 - ocena badacza, że w najlepszym interesie pacjenta jest przerwanie leczenia z powodu progresji klinicznej
 - progresja w odniesieniu do PSA definiowana jako data udokumentowania wzrostu PSA o \geq 25% i bezwzględnego wzrostu o 2 ng/ml lub więcej od nadiru, potwierdzonego drugą kolejną wartością uzyskaną 3 lub więcej tygodni później. Wzrost PSA w ciągu pierwszych 12 tygodni jest ignorowany w przypadku braku innych dowodów na progresję choroby (Wytyczne PCWG3). Jeżeli nie udokumentowano spadku od wartości wyjściowej, progresję PSA definiuje się jako wzrost o 25% w stosunku do wartości wyjściowej wraz ze wzrostem wartości bezwzględnej o 2 ng/ml lub więcej po 12 tygodniach leczenia;

- Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), zdefiniowany jako suma uczestników z odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) i z odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR), mierzony wg kryteriów RECIST v1.1 w tkankach miękkich, węzłach chłonnych i zmianach narządów trzewnych. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
- Czas odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR), zdefiniowany jako czas od daty pierwszej odpowiedzi do daty progresji wg kryteriów RECIST lub śmierci, mierzony u pacjentów z CR lub PR. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), zdefiniowany jako suma uczestników z odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR), z odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR) i z chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD), mierzony wg kryteriów RECIST v1.1 w tkankach miękkich, węzłach chłonnych i zmianach narządów trzewnych. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
- Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (ang. *symptomatic skeletal event*, SSE), definiowany jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego nowego objawowego patologicznego złamania kości, ucisku na rdzeń kręgowy, ortopedycznej interwencji chirurgicznej związanej z guzem, konieczności zastosowania radioterapii w celu złagodzenia bólu kostnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;
- Odpowiedź biochemiczna. Dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź biochemiczna mierzona poprzez:
 - odpowiedź w zakresie antygenu swoistego dla prostaty (PSA), definiowana jako odsetek uczestników odpowiadających na leczenie PSA, a więc takich, którzy uzyskali zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, potwierdzone drugim pomiarem PSA ≥ 4 tygodni;
 - stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP);
 - stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 20,3;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby: oczekiwana mediana rPFS [miesiące]: 16,4;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 5,9;
- Oczekiwana poprawa HRQoL:
 - w zakresie FACT-P: mediana czasu do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P [miesiące]: 5,7;
 - w zakresie BPI-SF:
 - mediana czasu do poprawy po pogorszeniu [miesiące]: 4,2;
 - mediana czasu do pogorszenia natężenia bólu [miesiące]: 5,9;
- Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie: oczekiwany ORR [%]: 29,8%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR: [miesiące]: 9,8;
- Wskaźnik kontroli choroby: oczekiwana wartość DCR [%]: 89,0;
- Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca: oczekiwana mediana czasu do SSE [miesiące]: 11,5;
- Odpowiedź biochemiczna:
 - oczekiwana odpowiedź PSA: wystąpienie u 46% pacjentów;
 - oczekiwany spadek od wartości wyjściowej stężenia ALP: średni spadek: 14,4%, mediana spadku: 17,0%;
 - oczekiwany spadek od wartości wyjściowej stężenia LDH: średni spadek: 23,1%, mediana spadku: 23,3%.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

RESIST-PC Endocyte (sponsor badania), *Lutetium-177 (Lu177) Prostate-Specific Antigen (PSMA)-Directed EndoRadiotherapy (RESIST-PC)*, Data rozpoczęcia badania: 12.07.2017, Data zakończenia badania: 15.01.2020

VISION Endocyte (sponsor badania), *Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)*, Data rozpoczęcia badania: 29.05.2018, Przewidywana data zakończenia badania: 30.11.2023

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2014 E. Bash et al., *Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline – ASCO Special Article*, Journal Of Clinical Oncology, Volume 32, Number 30, Pages, 3436-3448, 2014

ASCO 2022 R. Garje et al., *Systemic Therapy Update on ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation*, Journal Of Clinical Oncology, Volume 40, Issue 31, Pages 3664-3667, 2022.

AWSMG 2023 All Wales Medicines Strategy Group, *lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto®), Indication: Treatment of adult male patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor-directed therapy (ARDT) and a taxane-based chemotherapy or who are not medically suitable for taxane.*<https://awtc.nh.s.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lutetium-177lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto/>, [dostęp: 18.01.2023 r.]

CADTH 2023 The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CADTH Reimbursement Review, CADTH Reimbursement Recommendation, lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto), Indication: Treatment of adults with prostate-specific membrane antigen-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who have received at least one androgen receptor pathway inhibitor and taxane-based chemotherapy.* February 2023.

EAU 2022 European Association of Urology, *EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, 2022.

ESMO 2020 C. Parker et al., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology, Volume 31, Issue 9, 2020, Pages 1119-1134, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

GBA 2023 Gemeinsamer Bundesausschuss, *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lute-tium (177Lu) Vipivotid-tetraxetan (Prostatakarzi-nom, Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMA-positiv, metastasiert, kastrationsre-sistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Si-gnalwegs und taxanbasierter Chemotherapie).*<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/> [dostęp: 18.01.2023 r.]

HIS 2023 Healthcare Improvement Scotland Scottish Medicines Consortium, *lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (Pluvicto), Indication: Treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy or who are not medically suitable for taxanes.*<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lutetium-177lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-full-smc2517/>, [dostęp: 18.01.2023 r.]

NCCN 2022 National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 1.2023 — September 16, 2022*, 2022.

NICE 2021/2019 National Institute for Health and Care Excellency, *Prostate cancer: diagnosis and management*, NICE guideline, published: 09.05.2019, updated: 15.12.2021.

NICE 2023 National Institute for Health and Care Excellence, *Lu vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more therapies [ID3840]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10730>, [dostęp: 18.01.2023 r.]

PTU 2018 Polskie Towarzystwo Urologiczne, *Nowotwór Złośliwy Gruczołu Krokowego – Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem*, 2018.

ZN 2023 Zorginstituut Nederland, [Brief+Zorginstituut+Sluiskandidaten+eerste+helft+2023](#), [dostęp: 18.01.2023 r.]

Pozostałe publikacje

AWA Cabazitaxel Ever Pharma Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 2022 r.

AWA Xofigo Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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; Warszawa, 2015

Biomedtracker 2023 Biomedtracker Informa Pharma Intelligence, <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=215> [dostęp 11.01.2023]

ChPL Pluvicto Charakterystyka Produktu Leczniczego Pluvicto.

Dz.U.2016.357 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

EPAR Pluvicto European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Pluvicto*, EMA/871459/2022, 13 October 2022.

EudraVigilance 2023	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków w Bazach danych EudraVigilance, https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html [dostęp: 28.08.2023].
FDA 2023	U.S. Food & Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [dostęp: 18.01.2023].
GBD 2019	<i>Global Burden of Disease</i> , badanie globalnego obciążenia chorobami prowadzone przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA), http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 03.01.2023]
ICD-10 PC	WHO ICD-10, <i>International Classification of Diseases: Malignant neoplasm of prostate</i> , https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C61 [dostęp: 05.01.2023].
ICD-11 PC	WHO ICD-11, <i>International Classification of Diseases: Malignant neoplasm metastasis in male genital organs</i> , https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/770549239 [dostęp: 05.01.2023]
Jacklin 2021	C. Jacklin et al., "More men die with prostate cancer than because of it" - an old adage that still holds true in the 21st century, <i>Cancer Treat Res Commun.</i> , 2021, Volume 26:100225.
Jahn 2015	L. J. Jahn, E. L. Giovannucci, M. J. Stampfer, <i>The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era</i> , <i>International journal of cancer</i> , 2015, Volume 137, Issue 12, Pages 2795–2802.
KRN 2019	U. Wojciechowska, J. Didkowska et al., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. http://onkologia.org.pl/publikacje/ [dostęp: 09.01.2023].
Mehrens 2023	D. Mehrens et al. <i>Cost-Effectiveness Analysis of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN</i> , January 2023, Volume 21, Issue 1, Pages: 43-50.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
OP Jevtana 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2019.
OP Lynparza 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2021.
OP Xtandi 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 50/2019 z dnia 27 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2019.
OP Xtandi 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 76/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , 2020.
OP Zytiga 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 143/2020 z dnia 6 listopada 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zytiga (octan abirateronu), we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) –rozśiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , 2020.
ORP Jevtana 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)</i> , 2019.
ORP Jevtana Cabazitaxel Accord 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej</i> , 2021.
ORP Lynparza 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)</i> , 2021.
ORP Xtandi 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 183/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa</i> , 2019.
ORP Xtandi 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia</i> , 2020.

ORP Zytiga 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 289/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zytiga (octan abirateronu) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozróżnienie do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości</i> , 2020.
Rosenberg 2010	M. T. Rosenberg et al., <i>Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention</i> , Int J Clin Pract, December 2010, Volume 64, Issue 13, Pages 1746–1753.
RP Cabazitaxel Ever Pharma 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 103/2022 z dnia 15 listopada 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”</i> , 2022.
RP Jevtana 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 35/2019 z dnia 13 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2019.
RP Lynparza 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 35/2022 z dnia 14 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2022.
RP Xofigo 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo; dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)”</i> , 2015.
RP Xtandi 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”</i> , 2017.
RP Xtandi 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 75/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2021.
Saad 2018	F. Saad et al., <i>Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration-resistant prostate cancer: Expert opinion and review of the evidence</i> , Canadian Urological Association, September 2018, Volume 12, Issue 9, Pages E415-E420.
Sartor 2021	O. Sartor et al., <i>Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , The New England journal of medicine, September 2021, Volume 385, Issue 12, Pages: 1091-1103.
SRP Jevtana 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2019.
SRP Lynparza 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2022.
SRP Xofigo 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xofigo (dichlorek radu-223), EAN: 5908229300176, w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)”</i> , 2015.
SRP Xtandi 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie oceny leku XTANDI (enzalutamid) kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetaksemem, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”</i> , 2017.
SRP Xtandi 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</i> , 2021.
URPL 2023	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL, https://www.urpl.gov.pl/pl [dostęp: 18.01.2023].
VigiAccess 2023	World Health Organization, VigiAccess, http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 18.01.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The initially applied indication for lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan was for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy.

The target population of PSMA positive mCRPC who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane based chemotherapy is a late line advance cancer population (third line). It is agreed that there are limited options following progression on taxane-based chemotherapy.

Epidemiology

Prostate cancer is globally the second most common cancer in men and the fifth most common cause of cancer death among men, with an estimated 1.4 million new cases and 375,304 cancer deaths in 2020 worldwide (Sung et al 2021). It is the second leading cause of cancer-related death among men in the USA, and the third leading cause in Europe (Malvezzi et al 2019, Siegel et al 2020). In the USA, approximately 191,930 new cases of PC and 33,330 deaths were estimated for 2020 (American Cancer Society 2020), and in Europe, the corresponding estimates were 473,344 new cases and 108,088 deaths (International Agency for Research on Cancer 2020). The median age at diagnosis of mCRPC is 70 years (Flaig et al 2016).

Biologic features

Prostate-specific membrane antigen is a type II transmembrane protein, also known as folate hydrolase I or glutamate carboxypeptidase II, and is a biological target for diagnostic imaging and therapy in PC (Silver et al 1997, O'Keefe et al 2018). PSMA is highly expressed in nearly all prostate cancers, including adenocarcinoma, but has restricted and several hundred-fold lower expression in some normal tissues such as the duodenal mucosa, renal proximal tubules, and salivary glands (Bostwick et al 1998, Sokoloff et al 2000, Chang 2004, Ghosh and Heston 2004).

Additionally, PSMA overexpression is correlated with advanced, high-grade, metastatic, androgen-independent prostate cancer (Wright et al 1995, Silver et al 1997, Bostwick et al 1998, Murphy et al 1998, Sweat et al 1998, Ross et al 2003, Chang 2004, Queisser et al 2015).

In addition to the expression pattern, the functionality of PSMA plays an equally important role in its value as a tumour-specific targeting mechanism. Specifically, the binding of a high affinity ligand to PSMA leads to internalization through endocytosis, and a sustained retention of the ligand and its bound radioactive cargo within the cancer cell (Rajasekaran et al 2003, Benešová et al 2015). This functional feature of PSMA allows for the development of low-molecular weight targeted radiopharmaceuticals with favourable pharmacokinetic and tumour penetration properties, rather than being restricted to antibody-based targeting strategies (Haberkmorn et al 2016).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Most patients with Prostate Cancer (PC) present with localized disease and undergo initial surgical and/or radiological therapy, with concomitant or subsequent use of ADT. Once metastasized, ADT is continued and is highly effective in eliciting a PSA response. Ten to twenty percent of patients with mPC become castration-resistant within 5 years and >50% die within 3 years with historical standard therapies (Nussbaum et al 2016). The 5-year survival rate is 30% in mCRPC stage. The expected OS remains low. In the randomized Phase III study of cabozantinib vs. prednisone in patients with mCRPC who had received prior docetaxel and abiraterone acetate and/or enzalutamide; the median OS of the prednisone control arm was 9.8 months (Smith et al 2016).

Approximately 90% of patients with mCRPC develop bone metastases (Kirby et al 2011), 49% of whom will develop a skeletal-related event within 2 years (Saad et al 2004). Common presentations include bone pain, bone marrow failure, fatigue, or complications such as fractures and spinal cord compression. These presentations typically require radiation or bone surgery, which can significantly impair physical, emotional, and functional well-being (Weinfurt et al 2005).

Management

The current standard of care in metastatic prostate cancer (mPC) is based on chemotherapy, androgen deprivation by different mechanisms of action on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and adrenal-androgen receptor signaling. Standard ADT and NAADs (i.e. abiraterone acetate or enzalutamide) are commonly well

tolerated and can stabilize metastatic castration-sensitive PCs (mCSPC) for many years. However, most patients eventually progress to mCRPC, which remains challenging to treat.

Several agents have been approved for the treatment of mCRPC. NCCN, ASCO, ESMO, and APCCC guidelines provide some consensus and guidance for their use, but there is no proper sequence for delivery of these agents in patients with mCRPC. Regardless, none of these therapies has been proven to prolong survival after NAAD (novel androgen axis drug) therapies.

Taxane-based chemotherapies and androgen axis inhibitors are the most commonly used agents for patients with mCRPC (Tannock et al 2004, de Bono et al 2010, de Bono et al 2011, Scher et al 2012), and only one study (the CARD study) has demonstrated efficacy after progression has occurred following treatment with these agents (Gillesen et al 2020). In the CARD study, cabazitaxel was more effective than switching from abiraterone to enzalutamide, or vice-versa, in both prolonging imaging-based progression-free survival and overall survival of patients with progression after docetaxel and either abiraterone or enzalutamide (de Wit et al, 2019). Other treatment options in this population include bone-directed radiotherapy with ²²³Radium for those with symptomatic bone dominant disease, immunotherapy with sipuleucel-T, and poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in those with specified HRR defects (Kantoff et al 2010, Parker et al 2013, Abida et al 2020, Anscher et al 2020, de Bono et al 2020, Hussain et al 2020).

In clinical practice, NAADs are often used in the first-line mCRPC setting. Sipuleucel-T is most commonly used in mildly asymptomatic small-volume disease, while ²²³Ra dichloride is used to treat patients with bone-only disease. Taxane-based chemotherapy (i.e. docetaxel and cabazitaxel) is used after abiraterone acetate or enzalutamide and for symptomatic patients, particularly with visceral disease. Docetaxel is used more commonly (Flaig et al 2016), and cabazitaxel was specifically designed for antitumor activity in docetaxel-resistant patients (de Wit et al 2019). Because both agents have a typical chemotherapy side-effect profile (including bone marrow suppression), they are often not considered due to multiple comorbidities, poor hematological reserve, or patient refusal (Zielinski et al 2014). When the approved second-line treatments (e.g. abiraterone acetate or enzalutamide) are used in the third line setting, they do not retain the same levels of activity as when used in second line.

NAADs in patients previously exposed to a taxane and either abiraterone acetate or enzalutamide produce only modest activity in terms of PSA decline, and PFS and OS benefit (Loriot et al 2013, Noonan et al 2013, Azad et al 2015, Brasso et al 2015, Cheng et al 2015).

As NAADs have been used in earlier lines of therapy, the use of a second NAAD following docetaxel has resulted in diminished efficacy, likely due to cross resistance. In summary, although the therapeutic landscape of mCRPC has broadened over the last decade, deaths due to mCRPC are still rising in these patients, many of whom are frail and elderly.

There are limited options available to patients who fail taxane-based chemotherapy or for whom taxane-based chemotherapy is contraindicated or not appropriate, particularly if alternative agents currently approved in this setting (NAADs) have been used earlier in the disease.

Given the limited treatment options following prostate cancer progression, there is a clear necessity for improved treatment regimens with a significant antitumor effect and minimal toxicity.

Targeted radioligand therapy (RLT) offers the possibility to treat prostate cancer lesions in a specific and tumor-selective manner by exploiting cell surface proteins mainly expressed on malignant cells. The prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a promising RLT target because it is highly expressed in PC, including mCRPC, but it has low and restricted expression in normal tissues (Bostwick et al 1998, Sokoloff et al 2000, Chang 2004, Ghosh and Heston 2004). This differential in expression provides a mechanism by which targeted therapeutic radiation can be delivered to cancer cells via PSMA while minimizing radiation-related side effects. PSMA-targeted RLT utilizes a radiolabeled small-molecule ligand that targets and binds with high affinity to PSMA, resulting in internalization and retention within the targeted PC cell (Ghosh and Heston 2004, Benešová et al 2015), to treat PSMA-positive mCRPC.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 has been used experimentally in the clinic since 2013 for the treatment of patients with mCRPC (Ahmadzadehfar et al 2015). As a result, published data on efficacy (and safety) of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC is available from many centers. Moreover, PSMA ligand can be also radiolabeled with gallium-68 (⁶⁸Ga) and used to identify PSMA expression and determine the local extent of disease by PET imaging. Therefore, ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging is used as a component of eligibility criteria.

While the efficacy results from the retrospective studies are encouraging, the data from the prospective studies are important as these studies involved well-defined inclusion/exclusion criteria, careful patient selection via

⁶⁸Ga-PSMA-11 and FDG PET/CT imaging, and prespecified data collection and analysis (Emmett et al 2019, Violet et al 2020, Hofman et al 2021).

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	2
#2	(((((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter]))	1 534 135
#1	((pluvicto) OR (177Lu-PSMA-617)) AND (english[Filter])	164

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Pluvicto w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	9
#2	(Pluvicto [Title/Abstract]) OR (177Lu-PSMA-617 [Title/Abstract])	93
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 471 323

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Pluvicto w bazie Embase

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	74
#13	9 AND 12	141
#12	10 OR 11	564
#11	177Lu-PSMA-617.ab.ti.	551
#10	Pluvicto.ab.ti.	23
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	3 407 328
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	3 723 932
#7	"trial".ti.	810 056
#6	"randomly".ab.ti.	1 039 541
#5	exp "clinical trial (topic)"/	415 299
#4	"placebo".ab.ti.	687 927
#3	"randomized".ab.ti.	1 830 111
#2	"controlled clinical trial".pt.	95 155
#1	"randomized controlled trial".pt.	584 310

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

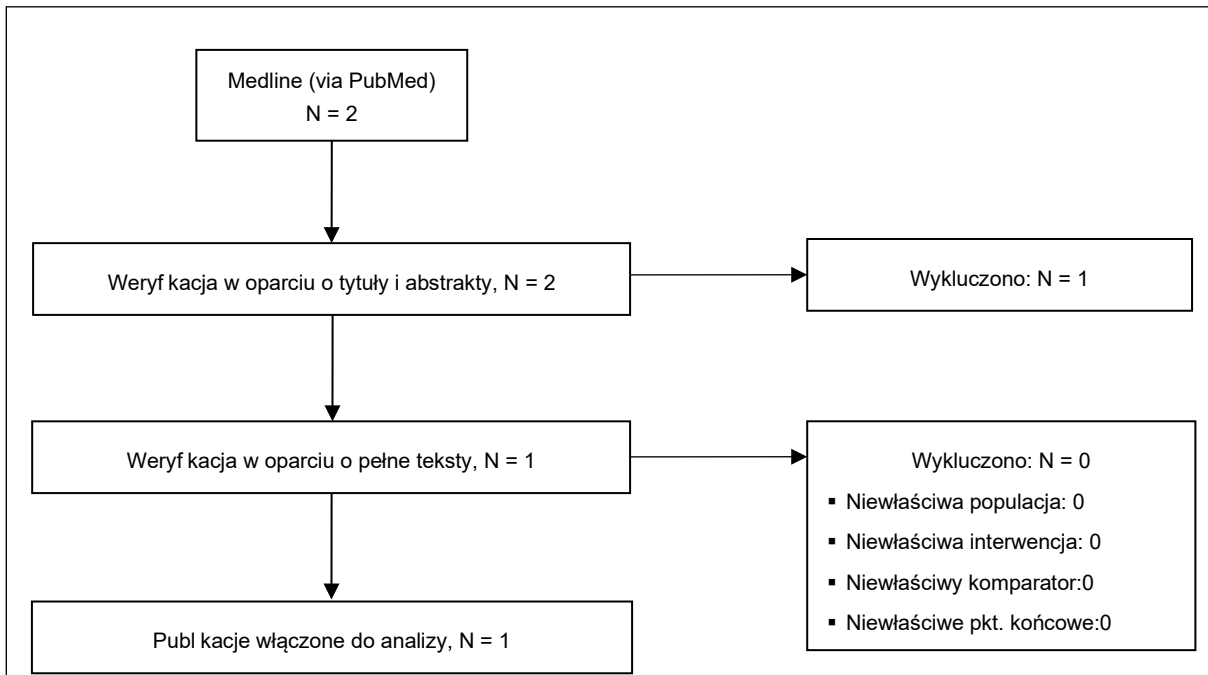
Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Pluvicto w bazie Cochrane Library

Search number	Query	Results
#15	#11 AND #14	48
#14	#12 OR #13	66
#13	(177Lu-PSMA-617):ti,ab,kw	66
#12	(Pluvicto):ti,ab,kw	1
#11	#8 NOT #9 NOT #10	824 327
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	658 856
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	658 869
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 338 205
#7	("trial"):ti	383 722
#6	("randomly"):ti,ab,kw	293 604
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	48 737
#4	("placebo"):ti,ab,kw	346 801
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1 045 943

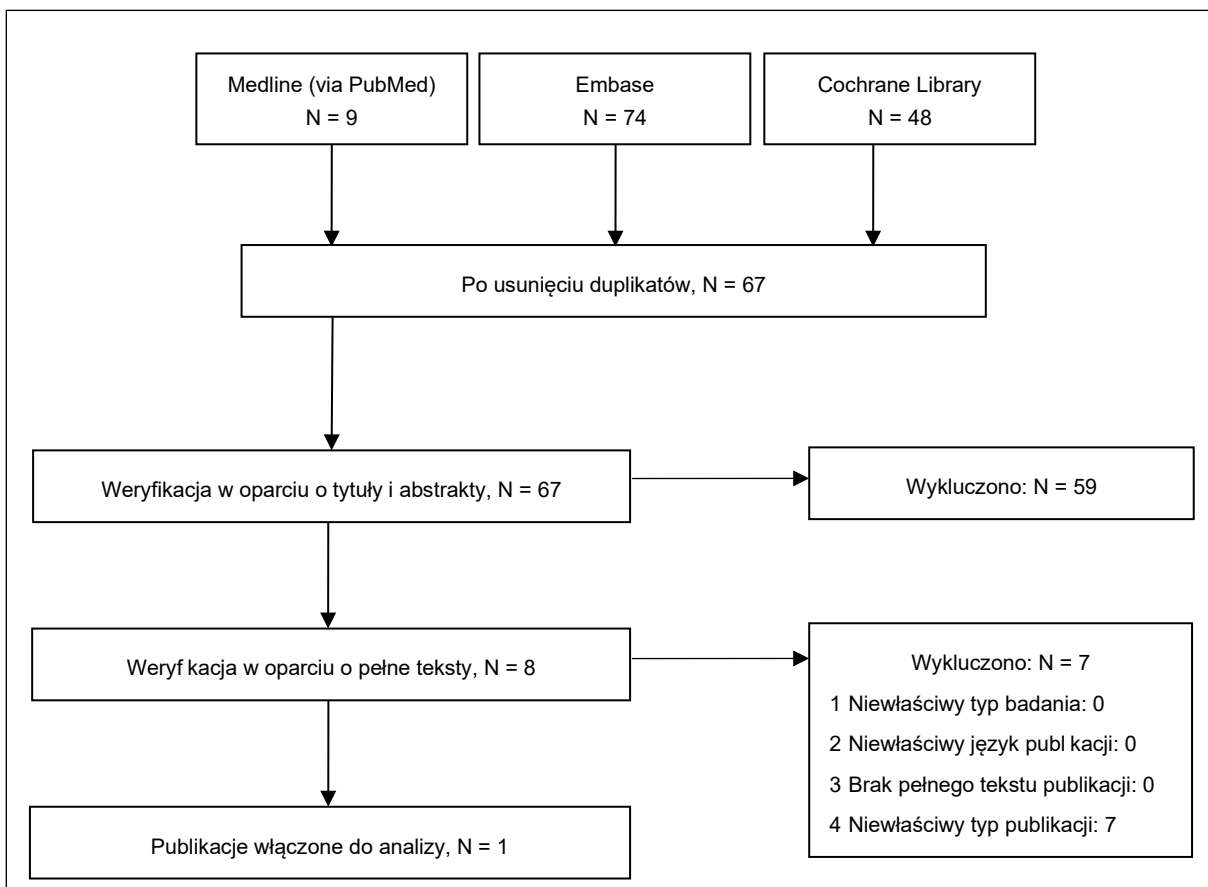
Search number	Query	Results
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	170 232
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	584 628

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Pluvicto