

ANALIZA KLINICZNA



¹⁷⁷LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 marca 2025 r.

W dniu 27 czerwca 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr T.423.1.33.2025.03.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, ocena wiarygodności badań, formułowanie treści analizy, opis wyników opracowań wtórnych

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja i opis wyników badań pierwotnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa, wnioski końcowe, dyskusja

[REDACTED]

kwalifikacja badań

[REDACTED]

opis wyników opracowań wtórnych, badania kliniczne w toku

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15

02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE.....	8
1. WSTĘP	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	12
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	12
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	15
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	15
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	16
2.5.1. Badania pierwotne	16
2.5.2. Opracowania wtórne	17
2.6. Ekstrakcja danych	17
2.7. Analiza statystyczna	17
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	19
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	24
4.1. Badanie dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC względem BSC (VISION)	24
4.2. Opis badań o charakterze eksperymentalnym prowadzonych w ramach rozszerzonego dostępu do terapii.....	26
4.3. Opis badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	28
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	34
5.1. Porównanie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC.....	34
5.1.1. Skuteczność.....	34
5.1.2. Bezpieczeństwo	51
5.2. Skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w badaniach prowadzonych w ramach rozszerzonego dostępu do terapii.....	56
5.2.1. Skuteczność.....	56
5.2.2. Bezpieczeństwo	57
5.3. Skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	58
5.3.1. Skuteczność.....	58
5.3.2. Bezpieczeństwo	61
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	63

6.1. Analiza zgłoszeń dot. bezpieczeństwa stosowania leku do systemu FAERS.....	64
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	75
7.1. Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych	75
8. WNIOSKI	83
9. OGRANICZENIA	86
10. DYSKUSJA	87
11. BIBLIOGRAFIA	89
12. SPIS ELEMENTÓW.....	93
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	97
A.1. Strategia wyszukiwania badań	97
A.2. Dodatkowe źródła danych	98
A.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej	99
A.4. Brak dostępu do pełnego tekstu	115
ANEKS B. SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ.....	116
B.1. Charakterystyka badania VISION.....	116
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	122
C.1. Ocena wiarygodności badania VISION	122
C.2. Badania o charakterze eksperymentalnym.....	126
C.3. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	126
C.4. Analizy zgłoszeń dot. bezpieczeństwa stosowania leku	127
C.5. Opracowania wtórne.....	128
ANEKS D. WYNIKI UZUPEŁNIAJĄCE	130
D.1. Porównanie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC – analiza wrażliwości dla pierwszorzędownego punktu końcowego	130
ANEKS E. BADANIA KLINICZNE W TOKU.....	132
ANEKS F. PUNKTY KOŃCOWE.....	133
F.1. Definicje punktów końcowych.....	133
F.2. Skale do oceny jakości życia.....	134
ANEKS G. FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	135
G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	135
G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	136
G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	140
G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	140
G.4.1. Formularz AMSTAR II	140
G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II	143

Indeks skrótów

¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	lutetu-177 wipiwotyld-tetraksetan
ABI	Abirateron
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
ARPI	Inhibitory szlaku receptora androgenowego (<i>Androgen receptor pathway inhibitors</i>)
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (<i>Age-Standardized Rate</i>)
ADT	Leczenie antyandrogenne (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
BICR	Zaslepiąca niezależna ocena centralna (<i>Blinded independent central review</i>)
BPI-SF	Skala do oceny nasilenia bólu (<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedziały ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria w zakresie terminologii zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (<i>Disease Control Rate</i>)
DOC	Docetaksel
EAP	Program rozszerzonego dostępu do leczenia (<i>Expanded-access program</i>)

ECOG	Skala do oceny stanu sprawności pacjenta, od 0 (prawidłowa sprawność) do 5 (zgon) (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
FACT-P	Skala do oceny jakości życia, specyficzna chorobowo dla raka prostaty (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków
HSPC	Hormonowrażliwy rak prostaty (<i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HR	Iloraz ryzyka (<i>Hazard Ratio</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (<i>Interquartile range</i>)
IS	Istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to treat</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>intravenosa</i>)
KAB	Kabazytaksel
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>Lactate dehydrogenase</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak prostaty (<i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
nmCRPC	Nieprzerzutowy oporny na kastrację rak prostaty (<i>non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PCWG	Grupa robocza ds. badań nad rakiem gruczołu krokowego (<i>Prostate Cancer Working Group</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>per os</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (<i>Prostate-specific antigen</i>)
PSMA	Swoisty dla stercza antygen błonowy (<i>Prostate-specific membrane antigen</i>)
PSW	Metoda dopasowania populacji (<i>Propensity Score Weighting</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (<i>Radiographic Progression Free Survival</i>)
RTH	Radioterapia
RR	Ryzyko względne (<i>Risk Ratio</i>)
RWD	Dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SSE	Objawowe zdarzenia w obrębie kośćca (<i>Symptomatic skeletal event</i>)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lutetu-177 wipiwotydu-tetraksetanu (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) (Pluvicto) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA). Wskazanie obejmuje pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI) i nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już ≥ 2 schematy chemioterapii zawierającej taksany.

• Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczne przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). Dodatkowo, poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla ocenianej interwencji.

• Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej oraz uzupełniającej identyfikacji danych naukowych do analizy klinicznej włączono:

- 1 badanie RCT dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC (VISION)
- 1 badanie o charakterze eksperymentalnym (przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji ¹⁷⁷Lu – PSMA-617);
- 8 badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- 2 analizy zgłoszeń nt. bezpieczeństwa stosowania leku;
- 17 przeglądów systematycznych.

Każdorazowo, z wyjątkiem przeglądów systematycznych, uwzględniano jedynie badania analizujące skuteczność lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Pluvicto, a nie radioligandów syntetyzowanych w lokalnych laboratoriach.

• Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

Wykazano istotną statystycznie przewagę ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC w odniesieniu do pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych tj.:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) (HR = 0,62 [0,52; 0,74]) w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT);

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) (HR = 0,40 [0,33; 0,53]) w analizie podstawowej, uwzględniającej pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 r.;
- wydłużenia czasu do pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) (HR = 0,50 [0,40; 0,62]);
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (RR = 17,87 [4,47; 71,35]; OR = 24,99 [6,05; 103,24]);
- uzyskania kontroli choroby (DCR) (RR = 1,34 [1,17; 1,52]; OR = 5,79 [3,18; 10,55]).

Dane z wczesnego dostępu oraz dane z badań RWD prowadzone w niewyselekcjonowanej populacji intensywnie przeleczonych pacjentów potwierdzają powyższe obserwacje.

- **Wyniki analizy jakości życia**

Porównanie bezpośrednie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

U pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z pacjentami leczonymi BSC obserwowano:

- wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku ogólnego w skali FACT-P (HR = 0,54 [0,45; 0,66]);
- wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku w skali oceny nasilenia bólu BPI-SF (HR = 0,52 [0,43; 0,63]);
- skrócenie czasu do poprawy po wystąpieniu pogorszenia wyniku w skali BPI-SF (HR = 0,69 [0,54; 0,87]);
- wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku ogólnego w skali EQ-5D-5L (HR = 0,65 [0,54; 0,78]).

- **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Porównanie bezpośrednie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

Terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym AE w st. ≥3., SAE ogółem oraz AE związanych z leczeniem ogółem i w stopniu ≥3. W analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie - AE ogółem występowały częściej w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC, z zastrzeżeniem, że AE w st. ≥3. występowały numerycznie rzadziej w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC.

W analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC częściej występowały suchość w ustach, małopłytkowość, leukopenia, biegunka i zakażenie układu moczowego.

Analiza danych RWD wskazuje na brak dodatkowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa – najczęściej zgłaszane są zaburzenia ogólne, toksyczność hematologiczna i suchość w ustach – podkreśla się, że są to zdarzenia dobrze scharakteryzowane, akceptowalne i możliwe do kontrolowania.

- **Wnioski końcowe**

Terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z BSC wykazała wyższą skuteczność niż sama BSC we wszystkich ocenianych punktach końcowych, w tym w kluczowych parametrach przeżycia. Korzyść kliniczna wynikająca z dodania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 była dodatkowo potwierdzona przez istotne spowolnienie pogorszenia jakości życia oraz nasilenia bólu. Profil bezpieczeństwa terapii, uwzględniając dłuższy czas ekspozycji na leczenie w grupie interwencyjnej, został oceniony jako akceptowalny., czyniąc Pluvicto aktywną opcją terapeutyczną dla pacjentów, dla których jedyną alternatywą pozostawało już jedynie leczenie paliatywne.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z Pluvicto (lutetu-177 wipiwotyld-tetraksetan, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617). Terapia ta jest stosowana w połączeniu z deprywacją androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), opcjonalnie z inhibicją szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*). Dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA, ang. *prostate-specific membrane antigen*). Wskazanie obejmuje pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI) i nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już ≥ 2 schematy chemioterapii zawierającej taksany.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także **uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD)** [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z mCRPC z obecnością PSMA, po leczeniu: • chemioterapią (CTH) opartą na taksanach, • inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już ≥2 schematy chemioterapii zawierającej taksany.
Interwencja	• ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego AR w schemacie dawkowania zgodnym z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Pluvicto, tj. 7,4 GBq i.v. co 6 tyg. (± 1 tydz.) do maksymalnie 6 dawek. Ponadto zgodnie z zapisami ChPL u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dopuszcza się redukcję dawki ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 o 20% oraz wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami o 4 tyg. (maksymalnie do 10 tyg.). W związku z tym, do analizy klinicznej kwalifikować będą się również badania, które oceniać będą ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w zakresie dawek 5,9–7,4 GBq dla pojedynczego cyklu, podawanych w odstępach co 5–10 tyg. Ponadto uwzględniane będą badania oceniające minimum 4 dawki (4 cykle) leku.
Komparator	• Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji (rPFS i PFS); • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD); • odpowiedź PSA; • ból (skala BPI-SF); • czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE); • jakość życia (FACT-P, EQ-5D) <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem, w tym: ◦ ciężkie (SAE); ◦ w stopniu 3 i wyższym; ◦ prowadzące do zaprzestania terapii; ◦ związane z leczeniem; ◦ prowadzące do zgonu. • Szczegółowe AE: ◦ Niedokrwistość, ◦ małopłytkowość, ◦ leukopenia, ◦ limfopenia, ◦ suchość w ustach, ◦ nudności, ◦ zaparcie, ◦ wymioty, ◦ biegunka, ◦ ból brzucha, ◦ zakażenie układu moczowego, ◦ uczucie zmęczenia, ◦ zmniejszone łaknienie, ◦ zmniejszenie masy ciała
Metodyka	• RCT bezpośrednio porównujące ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z komparatorem; • Badania dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; • Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 2.
Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z mCRPC z obecnością PSMA, po leczeniu: • chemioterapią (CTH) opartą na taksanach, • inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już ≥ 2 schematy chemioterapii zawierającej taksany.	• Inne wskazania, w tym badania przeprowadzone w populacji wcześniej nieleczonych, czy w szczególnych populacjach np. obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, czy istotnymi chorobami współistniejącymi

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	• ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego AR w schemacie dawkowania zgodnym z aktualną ChPL Pluvicto, tj. 7,4 GBq i.v. co 6 tyg. (± 1 tydz.) do maksymalnie 6 dawek. Ponadto zgodnie z zapisami ChPL u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dopuszcza się redukcję dawki ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 o 20% oraz wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami o 4 tyg. (maksymalnie do 10 tyg.). W związku z tym, do analizy klinicznej kwalifikować będą się również badania, które oceniać będą ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w zakresie dawek 5,9–7,4 GBq dla pojedynczego cyklu, podawanych w odstępach co 5–10 tyg. Ponadto uwzględnianie będą badania oceniające minimum 4 dawki (4 cykle) leku.	• Radioterapeutyk będący produktem syntetyzowany samodzielnie w laboratorium tj. nie będący oryginalnym produktem leczniczym. W przypadku braku jednoznacznego wskazania pochodzenia badanego produktu, kluczowym kryterium będzie okres prowadzenia badania, przy czym do analizy zostaną włączone wyłącznie te prace, w których rekrutacja rozpoczęła się po dacie rejestracji Pluvicto przez FDA lub EMA.
Komparatory	• Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	X
Punkty końcowe (PK)	<u>Ocena skuteczności:</u> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji (rPFS i PFS); • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD); • odpowiedź PSA; • ból (skala BPI-SF); • czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE); • jakość życia (FACT-P, EQ-5D) <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem, w tym: ◦ Ciężkie (SAE); ◦ w stopniu 3 i wyższym; ◦ prowadzące do zaprzestania terapii; ◦ związane z leczeniem; ◦ prowadzące do zgonu. • Szczegółowe AE: ◦ niedokrwistość, ◦ małopłytkowość, ◦ leukopenia, ◦ limfopenia, ◦ suchość w ustach, ◦ nudności, ◦ zaparcie, ◦ wymioty, ◦ biegunka, ◦ ból brzucha, ◦ zakażenie układu moczowego, ◦ uczucie zmęczenia, ◦ zmniejszone łaknienie, ◦ zmniejszenie masy ciała	• Nie włączano publikacji, których celem była ocena korelacji, czynników predykcyjnych odpowiedzi ani dozymetrii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 – jeśli nie raportowano dodatkowych danych z listy ocenianych PK
Metodyka	• RCT bezpośrednio porównujące ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z komparatorem; • Badania RWD dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; • Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617	• Opisy pojedynczych przypadków lub serie przypadków poniżej 10 pacjentów

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim; • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej; • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego; • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku, gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej. Poszukiwano doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (¹⁷⁷Lu-PSMA-617). W tym celu, w strategii wyszukiwania, zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce kliniczne.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie oraz przeszukanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (the Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji European Association of Urology Congress, American Urological Association Annual Meeting, American Association for Cancer Research Annual Meeting, Canadian Urological Association Meeting, ASCO Meeting Library;
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA);
- strony internetowe producenta leku (Novartis).

Pełne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2025 r., następnie przeprowadzono aktualizację 7. lutego i 27. marca 2025 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks A).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 z 3 analityków (■■■■■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 z 3 analityków (■■■■■■■■■■) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [5]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano (*critical appraisal*) pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (wiek, stan sprawności wg ECOG, miejsce przerzutów, stężenie PSA, ALP, LDH, czas który upłynął od diagnozy, wynik w skali Gleasona, rodzaj wcześniej stosowanej terapii),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka/aktywność, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.4.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■).

2.7. Analiza statystyczna

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci median, a także hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Dla wybranych punktów końcowych (tj. OS i rPFS) prezentowano także raportowane przez autorów badania estymowane wskaźniki przeżycia odczytane z krzywej Kaplana-Meiera (KM).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami

własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w dniu 17.01.2025 r., odnaleziono łącznie 1104 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 324 publikacje, spośród których kryteria włączenia do analizy spełniły 33 pozycje bibliograficzne.

W wyniku przeszukania systematycznego ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

- 1 badanie RCT (VISION) opisane w 9 publikacjach (Tabela 3);
- 1 badanie o charakterze eksperymentalnym (przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji ¹⁷⁷Lu-PSMA-617) opisane w 3 publikacjach (Tabela 3);
- 5 badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opisanych w 5 publikacjach (Tabela 3);
- 1 analiza zgłoszeń nt. bezpieczeństwa stosowania leku opisana w 1 publikacji (Tabela 3);
- 15 przeglądów systematycznych opisanych w 15 publikacjach (Tabela 4).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Dodatkowo, w wyniku aktualizacji przeprowadzonej 27.03.2025 r. kryteria włączenia do analizy spełniły:

- 1 abstrakt konferencyjny do włączonego badania RCT (VISION);
- 3 badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opisane w 3 publikacjach oraz 1 publikacja dotycząca tej samej grupy pacjentów co w uprzednio włączonym badaniu RWD;
- 1 analiza zgłoszeń nt. bezpieczeństwa stosowania leku opisana w 1 publikacji;
- 1 przegląd systematyczny opisany w 1 publikacji (Tabela 3, Tabela 4, Rysunek 2).

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.33.2025.03.BLu dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Pluvicto®, analiza kliniczna została uzupełniona o 1 przegląd systematyczny opisany w 1 publikacji (Tabela 4).

Tabela 3.
Lista badań włączonych do analizy klinicznej

Lista badań włączonych do analizy klinicznej						
Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
Badania RCT						
1.	VISION	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	Publikacja główna	Sartor 2021	[7–16]
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT03511664	
					Raport Novartis	
					Raport EMA	
					Sartor 2022	

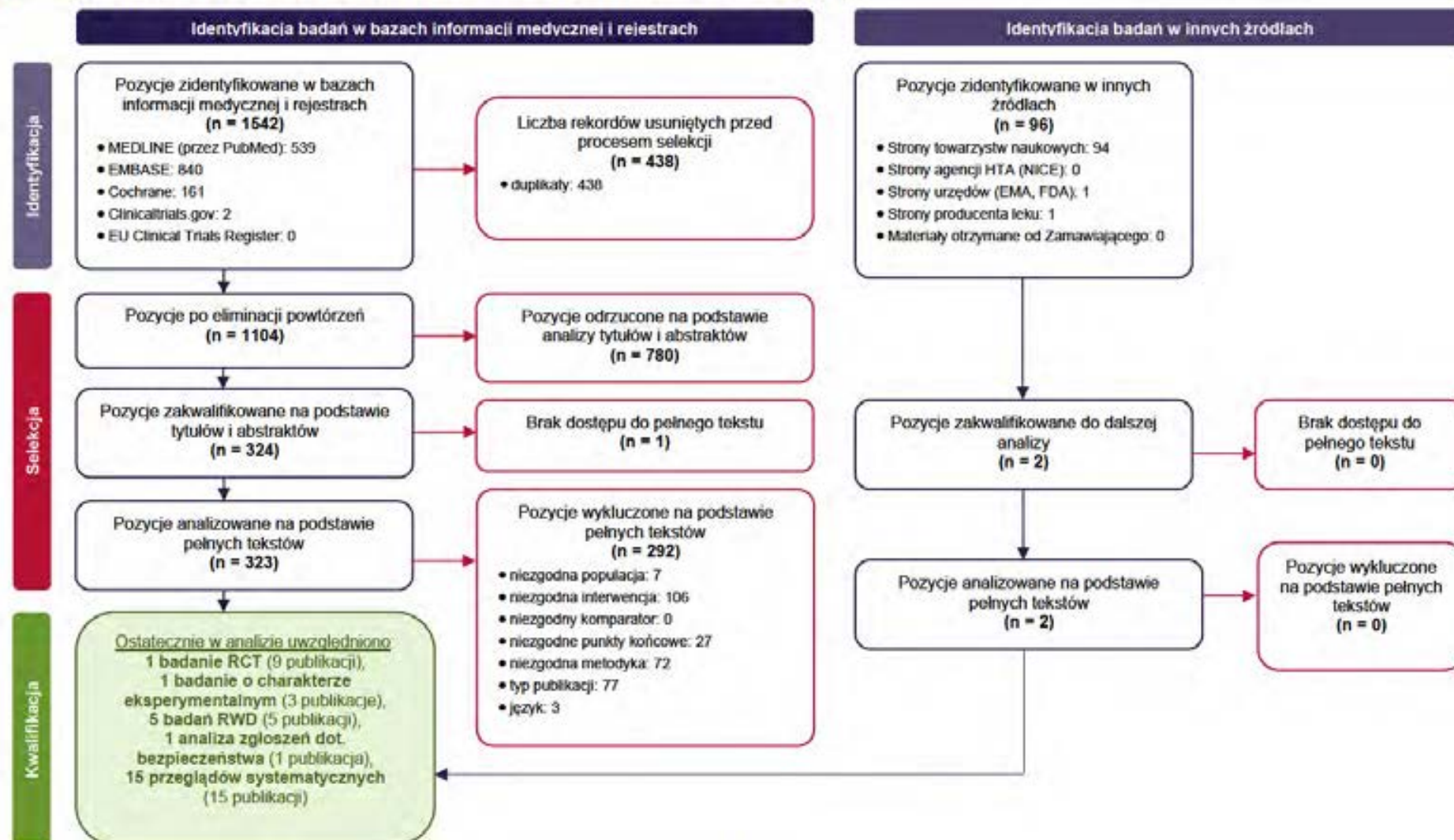
Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
				Vaishampayan 2022		
				Yazdanpanah 2025		
				Fizazi 2023		
				Chi 2024		
				Badanie dodatkowe (substudy)	Herrmann 2024	
Badania o charakterze eksperymentalnym prowadzone w ramach rozszerzonego dostępu do terapii						
				Publikacja główna	Murthy 2024	[17–19]
1.	Murthy 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT04825652	
				Calais 2024		
Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej						
1.	Gafita 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Gafita 2024	[20]
2.	Muniz 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Muniz 2024	[21]
	Muniz 2025	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Muniz 2025	[22]
3.	Tuchayi 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Tuchayi 2024	[23]
4.	Yadav 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Yadav 2024	[24]
5.	Losee 2025	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Losee 2025	[25]
6.	Poterszman 2025	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Poterszman 2025	[26]
7.	Raychaudhuri 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Raychaudhuri 2024	[27]
8.	Raychaudhuri 2025	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Raychaudhuri 2025	[28]
Analizy zgłoszeń dot. bezpieczeństwa stosowania leku						
1.	Wu 2024	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Wu 2024	[29]
2.	Zhao 2025	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	Publikacja główna	Zhao 2025	[30]

Tabela 4.
Lista opracowań wtórnych dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej

Lp.	Autor i rok	Ref.
1.	AlSadi 2022	[31]
2.	Chi 2024	[32]
3.	Ciccarese 2025	[33]
4.	Dai 2025	[34]

Lp.	Autor i rok	Ref.
5.	von Eyben 2024	[35]
6.	von Eyben 2021	[36]
7.	von Eyben 2020	[37]
8.	Fuoco 2022	[38]
9.	Francini 2024	[39]
10.	van der Gaag 2022	[40]
11.	Hatano 2023	[41]
12.	Labriola 2021	[42]
13.	Patell 2023	[43]
14.	Sadaghiani 2022	[44]
15.	Williams 2022	[45]
16.	Yan 2024	[46]
17.	Yanagisawa 2023	[47]

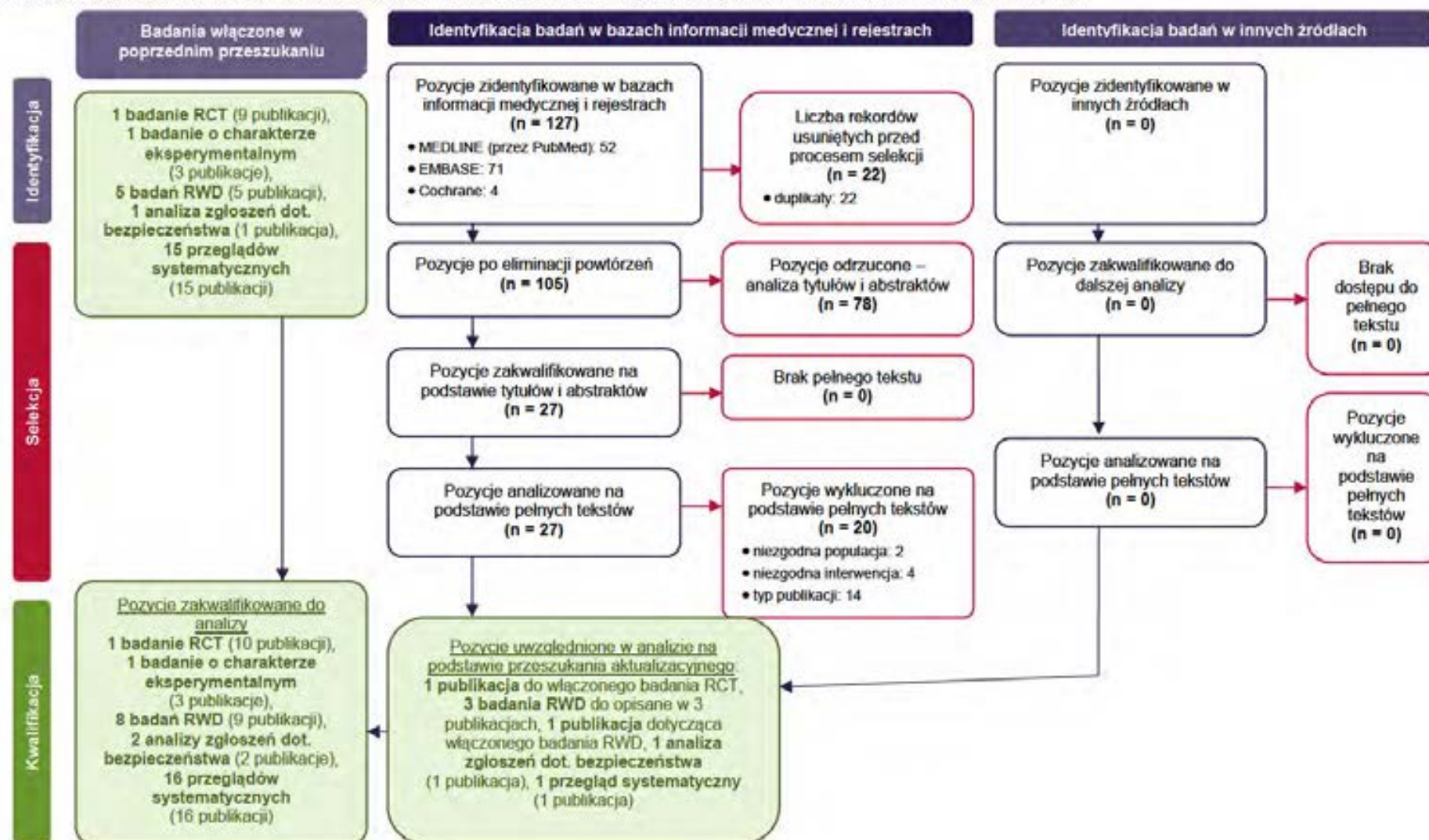
Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Przeszukanie zostało przeprowadzone 17.01.2025. Aktualizacja w dniu 07 lutego 2025 r. nie wykazała nowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Rysunek 2.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania



Przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 27.03.2025 r.

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Badanie dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC względem BSC (VISION)

Badanie VISION [7–12, 14–16] to wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna fazy III oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC u dorosłych mężczyzn z progresją mCRPC leczonych uprzednio co najmniej 1 lekiem z grupy ARPI i 1–2 schematami chemioterapii opartymi o taksany. W przypadku pacjentów, którzy przyjęli wyłącznie 1 cykl CTH opartej na taksanach – pacjent spełniał kryterium włączenia do badania wyłącznie jeśli w ocenie lekarza nie kwalifikował się do ponownej CTH ze względu na przeciwwskazania związane ze stanem zdrowia, kruchością czy zdarzeniami niepożądanymi związanymi z CTH. Do badania kwalifikowano mężczyzn z pozytywnym wynikiem PET CT z zastosowaniem PSMA-11 znakowanym galem-68 (68Ga), ze stanem sprawności wg ECOG 0–2.

W badaniu VISION w wyniku randomizacji, przeprowadzonej w stosunku 2:1, pacjenci zostali przydzieleni do jednego z dwóch ramion, tj. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dodanego do BSC lub BSC. Do grupy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC zakwalifikowano 551 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej 280 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej (Aneks B.1). Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem technologii zapewniającej ukrycie kodu alokacji (IRS, *Interactive Response System*) ze stratyfikacją w zależności od wyjściowego stężenia dehydrogenazy mleczanowej LDH (≤ 260 U/ml lub >260 U/ml), obecności przerzutów do wątroby (TAK lub NIE), stanu sprawności w skali ECOG (0–1 lub 2) oraz względem stosowania ARPI w ramach BSC zgodnej z protokołem badania (TAK lub NIE).

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 podawany był dożylnie w dawce 7,4 GBq co 6 tyg. (± 1 tyg.) przez 4 cykle. Po otrzymaniu 4 dawek ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pacjenci z odpowiedzią na leczenie, objawami choroby resztkowej i dobrą tolerancją terapii mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle. Terapia standardowa była dobierana indywidualnie przez badacza przed randomizacją i mogła być modyfikowana w trakcie badania według uznania lekarza prowadzącego. BSC nie mogła obejmować chemioterapii cytotoksycznej, radioizotopów ogólnoustrojowych (np. Ra-223), immunoterapii lub leków eksperymentalnych w chwili projektowania badania (np. olaparyb). Dopuszczalne były natomiast m.in. leki hormonalne (w tym abirateron i enzalutamid), bisfosfoniany, radioterapia, denozumab lub glukokortykosteroidy. W ramach BSC w badaniu 57% pacjentów było leczonych ARPI, 64%

otrzymywało glukokortykosteroidy, 87% analogi hormonów uwalniających gonadotropiny, 36% stosowało denozumab, radioterapię (RTH) zaś przeprowadzono u 15% chorych. Terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC i BSC była kontynuowana do momentu wystąpienia progresji udokumentowanej w badaniu obrazowym, nieakceptowalnej toksyczności terapii, stwierdzenia braku skuteczności klinicznej terapii lub konieczności wdrożenia leczenia niedozwolonego w protokole.

Przeżycie wolne od progresji udokumentowanej w badaniu obrazowym, określanej inaczej progresją radiologiczną (rPFS) oraz przeżycie całkowite (OS) stanowiły alternatywne pierwszorzędowe punkty końcowe. Wystąpienie powyższych oceniane było przez zaślepioną centralną komisję. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: odpowiedź na leczenie i kontrola choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) oraz czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia SSE lub zgonu. W badaniu oceniano ponadto jakość życia, ból, biomarkery PC, w tym odpowiedź PSA oraz profil bezpieczeństwa. Analizę wyników dotyczących skuteczności oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Ponadto wyniki dla rPFS i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano w podgrupie pacjentów zrandomizowanych do badania 5. marca 2019 i później. Wynikało to z faktu, iż od momentu rozpoczęcia badania (29. maja 2018 r.) obserwowano nierównomierną – znacznie większą częstość wycofywania zgód na udział w badaniu w grupie kontrolnej. Badanie było niezaślepione, a więc pacjenci byli świadomi stosowanej interwencji. Chorzy, którzy w sposób losowy zostali przypisani do grupy BSC byli rozczarowani przydziałem, dlatego przerywali uczestnictwo w badaniu. W marcu 2019 r. roku wprowadzono poprawki do protokołu, w wyniku których rozpoczęto regularne spotkania edukacyjne badaczy, wprowadzono narzędzia informacyjne dla pacjentów oraz ograniczono możliwość uczestnictwa w badaniu pacjentów, którzy sami zgłosili się do badania w celu pozyskania bezpłatnego dostępu do terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (m.in. ograniczono zwrot kosztów podróży na duże odległości). Aby utrzymać siłę statystyczną dla rPFS ocenianego w podgrupie pacjentów zrandomizowanych po 5. marca 2019 r. zwiększono planowaną całkowitą wielkość próby z 750 do 814. Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa oceniane były zgodnie ze zmodyfikowaną ITT, uwzględniającą pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC względem BSC. Mediana okresu obserwacji dla analizy ostatecznej wynosiła 20,9 mies. (data odcięcia danych 27 stycznia 2021 r.).

Ogólne ryzyko błędu systematycznego (RoB2) oceniono jako niejasne, istniały pewne zastrzeżenia wynikające z braku zastosowania zaślepienia przez co wystąpiła nierównowaga w utracie z badania w grupie kontrolnej, która wymusiła zmiany w protokole (Aneks C.1).

BADANIE DODATKOWE (VISION SUBSTUDY)

Badanie VISION obejmowało badanie dodatkowe ukierunkowane na ocenę dozymetrii i bezpieczeństwa stosowania 6 dawek ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Pacjenci z badania dodatkowego nie podlegali randomizacji, ocenę przeprowadzono w oddzielnej kohorcie 30 pacjentów z 4 ośrodków w Niemczech, którzy spełnili kryteria włączenia do badania VISION. Schemat dawkowania interwencji i sposób

postępowania terapeutycznego był zgodny z określonym w protokole badania VISION. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z badania dodatkowego.

4.2. Opis badań o charakterze eksperymentalnym prowadzonych w ramach rozszerzonego dostępu do terapii

Badanie Murthy 2024 [17] stanowiło retrospektywną, wieloośrodkową próbę o charakterze eksperymentalnym. Do badania włączono dorosłych mężczyzn z progresją mCRPC, którzy otrzymali ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP), przed datą rejestracji produktu leczniczego Pluvicto. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 stosowanego w ramach EAP i porównanie ich z wynikami badania rejestracyjnego VISION.

Pacjenci włączeni do EAP i uczestnicy badania VISION mieli podobne doświadczenie w zakresie wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na taksanach, jednak w grupie EAP częściej stosowano intensywniejszą terapię inhibitorami receptora androgenowego. W porównaniu z pacjentami VISION, w grupie EAP częściej raportowano wyjściowy wynik ECOG ≥ 2 , co sugeruje, że pacjenci włączeni do programu rozszerzonego dostępu byli w gorszym stanie klinicznym. Może to wskazywać na bardziej zaawansowaną chorobę lub większe obciążenie objawami. Częstość przerzutów do płuc, wątroby i kości była w obu grupach podobna. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego zamieszczono w aneksie C.2. – punkty odjęto za retrospektywny charakter próby oraz brak informacji o konsekwentnym doborze próby.

Tabela 5.
Charakterystyka badania Murthy 2024 EAP i porównanie populacji badanej względem próby VISION

Badanie	Murthy 2024 [17]	
Kryteria włączenia	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem mCRPC leczeni ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 05.2021 do 03.2022 w czterech amerykańskich ośrodkach; guz PSMA+, opomy na kastrację; wcześniejsze leczenie ≥ 1 ARPI i 1–2 schematami CTH zawierającymi taksany; prawidłowa funkcja narządów i brak równoczesnego przyjmowania CTH cytotoksycznej, immunoterapii, radiofarmaceutyków lub leków w trakcie badań; udokumentowana progresja mCRPC	
Kryteria wykluczenia	Nadwrażliwość na jakiekolwiek leki lub metabolity ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w historii leczenia; transfuzji krwi konieczna do spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania; nieleczone przerzuty do OUN w wywiadzie, objawy lub stan niestabilny neurologicznie i potrzeba przyjmowania GKS w celu utrzymania integralności neurologicznej; obecność ciężkich chorób współistniejących; niezdolność do zrozumienia i przestrzegania procedur przewidzianych w badaniu.	
Badanie	EAP	VISION kohort
Liczba pacjentów	117	551
Wiek [lata], mediana (zakres)*	71 (52–86)	70 (48–94)
0–1	88 (81,5) ^a	510 (92,6)

Badanie		Murthy 2024 [17]	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	2	20 (18,5) ^c	41 (7,4)
Przerzuty, n (%)	Płuco	10 (8,5)	49 (8,9)
	Wątroba	17 (14,5)	63 (11,4)
	Węzły chłonne	71 (60,7)	274 (49,7)
	Kości	106 (90,6)	504 (91,5)
PSA [ng/ml], mediana (zakres) ^b		97,3 (0,1–4235)	77,5 (0–6,988)
ALP [IU/l], mediana (zakres)		bd	
LDH [IU/l], mediana (zakres)		bd	
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)		8,8 (0,9–30,2)	7,4 (0,9–28,9)
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona 8–10 w momencie diagnozy, n (%)		66 (56,4)	324 (58,8)
Uprzednia prostatektomia, n (%)		bd	
Uprzednia RTH, n (%)		bd	
Liczba schematów ARPI, n (%)	1	35 (29,9)	298 (54,1)
	≥2	82 (70,1)	253 (45,9)
Liczba schematów zawierających taksany, n (%)	1	58 (49,6)	325 (59,0)
	2	55 (47,0)	220 (39,9)
Terapie wchodzące w skład BSC		bd	
Interwencja		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i.v. w dawce 7,4 GBq (±10%) co 6 tyg. przez maksymalnie 6 dawek	
Oceniane punkty końcowe		• OS; • Odpowiedź PSA według kryteriów PCWG3; • PSA PFS; • Bezpieczeństwo terapii (CTCAE v5.0)	
Metodyka		Badanie o charakterze eksperymentalnym (EAP) z retrospektywną analizą danych, wielośrodkowe	
Utrata z badania, n/N (%)		nd	
Okres interwencji/obserwacji		OB: mediana 19,1 mies. (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 15. listopada 2023 r.)	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		IID	
Ocena wiarygodności w skali NICE		6/8	
Kraj/rejestr		Program rozszerzonego dostępu (EAP) do leczenia w Stanach Zjednoczonych Ameryki	
Sponsor		Advanced Accelerator Applications	

a) Brak danych nL wieku 1 pacjenta.

b) Brak danych nL PSA 7 pacjentów.

c) Dane na temat stanu sprawności wg ECOG dostępne było dla 108 ze 117 pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach EAP.

4.3. Opis badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej, do analizy klinicznej zakwalifikowano również 8 retrospektywnych badań, z których większość przeprowadzono w amerykańskich ośrodkach leczniczych. Jedynie do badania Poterszman 2025 [26] włączono pacjentów leczonych we Francji. Większość stanowiły jednoośrodkowe próby, tylko 2 badania (Raychaudhuri 2024 [27] oraz Raychaudhuri 2025 [28]) obejmowało chorych z odpowiednio 3 oraz z 5 ośrodków. W badaniu Muniz 2024 [21] porównano wyniki leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pacjentów z mCRPC z przerzutami do wątroby względem grupy bez przerzutów do tego narządu. W badaniu Raychaudhuri 2025 [28] porównywano wyniki w podgrupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych uprzednio inhibitorami PARP. Pozostałe badania miały charakter opisowy (IVB wg klasyfikacji AOTMiT). Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań mieściła się w zakresie 76–256. Mediana wieku pacjentów była podobna (>70 lat). Stan kliniczny pacjentów różnił się pomiędzy badaniami. Poza pojedynczymi wyjątkami pacjenci leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią ARPI i jedną linią CTH oparta na taksanach. W przypadku badania Yadav 2024 [24] u części pacjentów badaną interwencję podano w ramach EAP.

W badaniu Raychaudhuri 2025 [28] porównywano wyniki w podgrupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych uprzednio inhibitorami PARP, charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu podgrup różniły się w zakresie nowo zdiagnozowanej choroby przerzutowej, liczby uprzednich linii leczenia i krótszego czasu od diagnozy choroby przerzutowej do rozpoczęcia terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań RWD została zamieszczona w tabelach poniżej (Tabela 6, Tabela 7). Ocena wiarygodności badań RWD dostępna jest w aneksie C.3. – w większości przypadków punkty odejmowano za retrospektywny charakter badań i próbę zebraną z pojedynczych ośrodków.

Tabela 6.
Charakterystyka odnalezionych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – część 1

Badanie	Gafita 2024 [20]	Muniz 2024 [21]		Muniz 2025 [22]		Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]
Kryteria włączenia	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC leczeni ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 01.12.2021 do 15.01.2024 w ambulatorium szpitala uniwersyteckiego Johns Hopkins (Maryland); guz PSMA+, progresja choroby mimo leczenia (lub niespełnienie kryteriów do otrzymania) CTH zawierającej taksany i ARPI	Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, leczeni ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 03.2022 do 03.2023 w Mayo Clinic Rochester (Minnesota)				Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, leczeni ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 06.2022 do 06.2023 w uniwersyteckim ośrodku leczniczym w San Francisco (Kalifornia)	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, którzy otrzymali ≥ 2 dawki ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i mieli wykonaną tomografię (SPECT/CT) po przyjęciu każdej dawki ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617; leczeni od 11.2021 do 02.2024 2023 w uniwersyteckim ośrodku leczniczym w San Francisco (Kalifornia)
Kryteria wykluczenia	Udział w badaniu klinicznym	bd				bd	bd
Cecha populacji	nd	obecność przerzutów do wątroby	brak przerzutów do wątroby	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + ARPI	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	nd	nd
Liczba pacjentów	76	43	213	106	150	99	122
Wiek [lata], mediana (zakres)	72 (65–76)	70 (52–87)	70 (45–93)	bd		73 (52–92)	75 (69–81) ^c
ECOG, n (%)	0–1	66 (86,8)	36 (83,7)	195 (91,5)	bd	96 (97,0)	bd
	≥ 2	10 (13,2)	7 (16,3)	18 (8,5)	bd	4 (3,0)	bd
Przerzuty, n (%)	Płuco	bd	bd		bd	15 (15,2)	bd
	Wątroba	8 (10,5)	43 (100,0)	0 (0,0)	bd	22 (22,2)	bd
	Węzły chłonne	57 (75,0)	36 (83,7)	150 (70,4)	bd	71 (71,7)	79 (64,7)
	Kości	71 (93,4)	32 (74,4)	178 (83,6)	82 (77,4)	131 (87,4)	95 (96,0)
	Trzewne	22 (28,9)	43 (100,0)	32 (15,0)	20 (18,9)	51 (34,0)	bd
PSA [ng/ml], mediana (zakres)	70 (16–285)	12,5 (2,3–129) ^d	7,6 (1,2–64,8) ^d	3,4 (bd)	29,7 (bd)	18,6 (0,1–1728,032)	93,7 (23,0–324,2) ^d

Badanie		Gafita 2024 [20]	Muniz 2024 [21]		Muniz 2025 [22]	Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]
ALP [IU/l], mediana (zakres)		bd	102 (79–207) ^a	94 (67–129) ^a	bd	bd	bd
LDH [IU/l], mediana (zakres)		bd	bd		bd	bd	bd
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)		6 (4–11)	bd		bd	bd	bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona 8–10 w momencie diagnozy, n (%)		51 (71,8) ^a	24 (55,8)	115 (54,0)	bd	58 (58,6)	bd
Uprzednia prostatektomia, n (%)		33 (43,4) ^b	bd		bd	31 (31,3)	37 (30,3)
Uprzednia RTH, n (%)		18 (23,7)	bd		bd	bd	121 (99,2)
Liczba schematów ARPI, n (%)	1	76 (100) ^c	Liczba wcześniej przyjętych schematów: mediana (zakres): 4 (1–10)		bd	30 (30,3)	122 (100) ^c
	≥2	bd			bd	69 (69,7)	bd
Liczba schematów zawierających taksany, n (%)	1	73 (96) ^c			bd	65 (65,7)	122 (100) ^c
	≥2	bd			bd	34 (34,3)	bd
Terapie wchodzące w skład BSC		bd	bd			bd	bd
Interwencja	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i.v. w dawce 7,4 GBq co 6 tyg. przez maksymalnie 6 dawek		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i.v. przez maksymalnie 6 dawek			¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i.v. w dawce 7,4 GBq (±10%) co 6 tyg. przez maksymalnie 6 dawek	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
Oceniane punkty końcowe	• Odpowiedź PSA według kryteriów PCWG3; • PSA PFS; • OS; • Bezpieczeństwo terapii (CTCAE v5.03); • Czynniki prognostyczne		• Odpowiedź PSA; • OS; • Czynniki prognostyczne	• Odpowiedź PSA; • OS	• Odpowiedź PSA; • Odpowiedź na leczenie (RECIST 1.1) • PSA PFS; • OS; • Bezpieczeństwo terapii (CTCAE v5.0)	• Odpowiedź PSA według kryteriów PCWG3; • Zastosowanie i znaczenie badań obrazowych w opiece nad pacjentem	
Metodyka	retrospektywne, jednośrodkowe		retrospektywne, jednośrodkowe			retrospektywne, jednośrodkowe	retrospektywne, jednośrodkowe
Utrata z badania, n/N (%)		nd	nd			nd	nd
Okres obserwacji, mediana		12 mies.	10 mies.		19,1 mies.	7,5 mies.	bd

Badanie	Gafita 2024 [20]	Muniz 2024 [21]	Muniz 2025 [22]	Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVB	IIIE		IVB	IVB
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8	5/8		5/8	7/8
Kraj	Stany Zjednoczone Ameryki	Stany Zjednoczone Ameryki		Stany Zjednoczone Ameryki	Stany Zjednoczone Ameryki
Sponsor	bd	Grant badawczy UL1TR002377 amerykańskiego Narodowego Centrum Nauki (ang. NCATS, National Center for Advancing Translational Sciences)	Brak	bd	bd

SPECT (ang. single photon emission computed tomography) – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów.

a) Brak danych u 5 pacjentów.

b) Uprzednia prostatektomia i limfadenektomia.

c) 1 linia lub więcej

d) Mediana (IQR).

Tabela 7.

Charakterystyka odnalezionych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – część 2

Badanie	Losee 2025 [25]	Poterszman 2025 [26]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]
Kryteria włączenia	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, którzy otrzymali ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 06.2022 do 01.2024; leczeni w ośrodku w Massachusetts; pacjenci leczeni wcześniej CTH opartą na taksanach, ARPI oraz guz PSMA+ w badaniu PET/CT	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, którzy otrzymali ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 od 01.2022 do 12.2024; leczeni w Instytucie Onkologii w Strasburgu; pacjenci leczeni wcześniej ≥1 linią ARPI oraz 1 linią CTH opartej na taksanach, zgodnie z kryteriami włączenia do badania VISION i francuskiego programu wczesnego dostępu; guz PSMA+ w badaniu PET/CT	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, którzy otrzymali ≥1 dawkę ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i mieli dostępny wynik sekwencjonowania nowej generacji (NGS); leczeni w trzech uniwersyteckich ośrodkach (Waszyngton, Kalifornia, Kolorado)	Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, którzy otrzymali ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i jednocześnie spełnili kryteria kwalifikacji do terapii inhibitorami PARP (olaparybem lub rucaparibem) do 15.06.2024; leczeni w 5 ośrodkach uniwersyteckich (University of Washington, University of Colorado, Medical College of Wisconsin, University of Minnesota oraz University of California-San Francisco)
Kryteria wykluczenia	bd	bd	bd	bd
Cecha populacji	nd	nd	nd	brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP

Badanie		Losee 2025 [25]	Poterszman 2025 [26]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]	
Liczba pacjentów		146	109	126	47	53
Wiek [lata], mediana (zakres)		72 (52–87)	72 (50–88)	73 (68–78)*	71 (68–77)	73 (65–79)
ECOG, n (%)	0–1	bd	mediana (zakres): 1 (0–3)	109 (90,1) ^f	41 (87,2)	49 (92,5)
	≥2	bd		12 (9,9) ^f	5 (10,6)	4 (7,5)
Przerzuty, n (%)	Płuco	bd	bd	20 (15,9)	3 (6,4)	10 (18,9)
	Wątroba	bd	bd	20 (15,9)	5 (10,6)	8 (15,1)
	Węzły chłonne	bd	9 (8,3)	81 (64,3)	28 (59,6)	32 (60,4)
	Kości	bd	65 (59,6)*	117 (92,9)	43 (91,5)	50 (94,3)
	Trzewne	bd	35 (32,1) ^e	bd	bd	bd
PSA [ng/ml], mediana (zakres)		bd	102,85 (0,008–4015)	25 (8–87) ^e	bd	
ALP [IU/l], mediana (zakres)		bd	120 (39–1693)	bd	bd	
LDH [IU/l], mediana (zakres)		bd	bd	bd	bd	
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)		bd	96,1 mies. (12,5–343,3)	bd	36 mies. (23–50)	42 mies. (19–68)
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona 8–10 w momencie diagnozy, n (%)		bd	bd	83 (76,1)	27 (75,0) ^d	36 (75,0) ^d
Uprzednia prostatektomia, n (%)		bd	bd	chirurgia: 44 (34,9)	bd	
Uprzednia RTH, n (%)		bd	bd	32 (25,4)	bd	
Liczba schematów ARPI, n (%)	1	Liczba wcześniej przyjętych schematów: mediana (zakres): 3 (1–5)	Liczba wcześniej przyjętych schematów: mediana (zakres): 4 (3–12)	37 (29,4) ^e	21 (44,7)	17 (32,1)
	≥2			87 (69,0) ^e	26 (55,3)	36 (67,9)
Liczba schematów zawierających taksany, n (%)	1			69 (54,8)	5 (10,6)	2 (3,8)
	≥2			52 (41,3)	27 (57,4)	26 (49,1)
Terapie wchodzące w skład BSC		bd	bd	bd	bd	

Badanie	Losee 2025 [25]	Poterszman 2025 [26]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]
Interwencja	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i.v. w dawce 7,4 GBq co 6 tyg. przez maksymalnie 6 dawek	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
Oceniane punkty końcowe	• OS	• Odpowiedź PSA; • PFS biochemicznej, radiologicznej; • OS; • Czynniki prognostyczne	• Odpowiedź PSA; • PSA PFS; • OS; • Czynniki prognostyczne	• Odpowiedź PSA; • PSA PFS; • OS
Metodyka	retrospektywne, jednośrodkowe	retrospektywne, jednośrodkowe	retrospektywne, wielośrodkowe	retrospektywne, wielośrodkowe
Utrata z badania, n/N (%)	nd	nd	nd	nd
Okres obserwacji, mediana	5,9 mies.	8,7 mies.	9,43 mies.	bd
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVB	IVB	IVB	IIIE
Ocena wiarygodności w skali NICE	5/8	4/8	6/8	6/8
Kraj	Stany Zjednoczone Ameryki	Francja	Stany Zjednoczone Ameryki	Stany Zjednoczone Ameryki
Sponsor	Brak zewnętrznego finansowania	bd	Nagrody amerykańskiego narodowego instytutu ds. raka (<i>National Cancer Institute</i>) (P50CA097186, P30CA015704, R50CA221836) oraz grant NIH T32 CA009515-38 i in.	Amerykański Instytut Badań ds. raka gruczołu krokowego, Fundację raka gruczołu krokowego, Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) (P30CA015704, P50CA097186, R21CA277368, R35CA274442, R50CA22183, CA280056, PC200262, PC200262P1, P30CA077598, 5T32CA009515-33, R37 CA286450, R01CA281801-02, U24CA26404403, K12CA086913, R01CA235741, R01CA21214; Amerykańskie Towarzystwo ds. raka (PF-23-1153194-01-CDP); i amerykański Departament Obrony (W81XWH-21-1-0265, W81XWH-17-2-0043, W81XWH-22-2-0025).

a) Przerzuty do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych.

b) Przerzuty trzewne oraz przerzuty do kości lub do węzłów chłonnych.

c) Czas od choroby przerzutowej.

d) Brak danych u 11 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami PARP oraz 5 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami PARP.

e) Mediana (IQR).

f) Brak danych u 5 pacjentów.

g) Dwóch (1,6%) pacjentów nie przyjmowało uprzednio ARPI, 5 (4,0%) pacjentów nie przyjmowało wcześniej CTH zawierającej taksany.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

5.1.1. Skuteczność

5.1.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W badaniu VISION stosowanie schematu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego w porównaniu z BSC. Dla mediany okresu obserwacji równej 20,9 mies. mediana przeżycia całkowitego wynosiła 15,3 mies. u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 11,3 mies. w grupie leczonej BSC (HR = 0,62 [0,52; 0,74]; Tabela 8; Wykres 1). Wyniki uzyskane w grupie pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 roku potwierdzają efekt uzyskany w analizie zgodnej z intencją leczenia (HR = 0,63 [0,51; 0,79; Tabela 8; Wykres 2). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia po 18 mies. było większe w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 43% i 29% (Tabela 9).

Tabela 8.
Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport EMA [10])

Analiza	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
OS [mies.]						
Populacja ITT	551	15,3 [14,2; 16,9] ^a	280	11,3 [9,8; 13,5] ^a	0,62 [0,52; 0,74] ^b	<0,001
Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019 ^c	385	14,6	196	10,4	0,63 [0,51; 0,79] ^d	bd

Data odcięcia: 27.01.2021 r., mediana okresu obserwacji 20,9 mies. Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 20,3 [19,8; 21,0] mies. oraz 19,8 [18,3; 20,8] mies. w grupie BSC;

b) Na podstawie modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa ze stratyfikacją;

c) W dniu 5 marca 2019 r. nastąpiło wprowadzenie poprawek do protokołu – rozpoczęcie działań edukacyjnych w ośrodkach badawczych mających na celu zmniejszenie utraty pacjentów z ramienia kontrolnego;

d) HR = 0,64 [0,51; 0,80] w analizie z dostosowaniem względem CTH stosowanej po zakończeniu leczenia w badaniu (analiza ad hoc).

Tabela 9.
Estymowane prawdopodobieństwo OS w kolejnych punktach czasowych dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10])

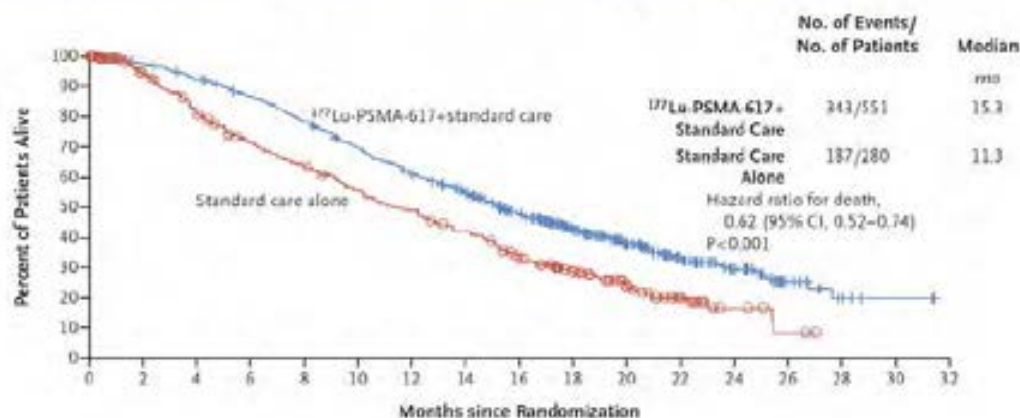
OS	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC	
	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]
6 mies.	551	86,6% (1,46) [83,5; 89,2]	280	71,5% (2,86) [65,5; 76,7]
12 mies.	551	61,7% (2,09) [57,5; 65,6]	280	49,0% (3,21) [42,6; 55,1]

OS	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC	
	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]
18 mies.	551	43,0% (2,18) [38,7; 47,2]	280	28,8% (2,98) [23,1; 34,7]

Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja ITT

Overall Survival



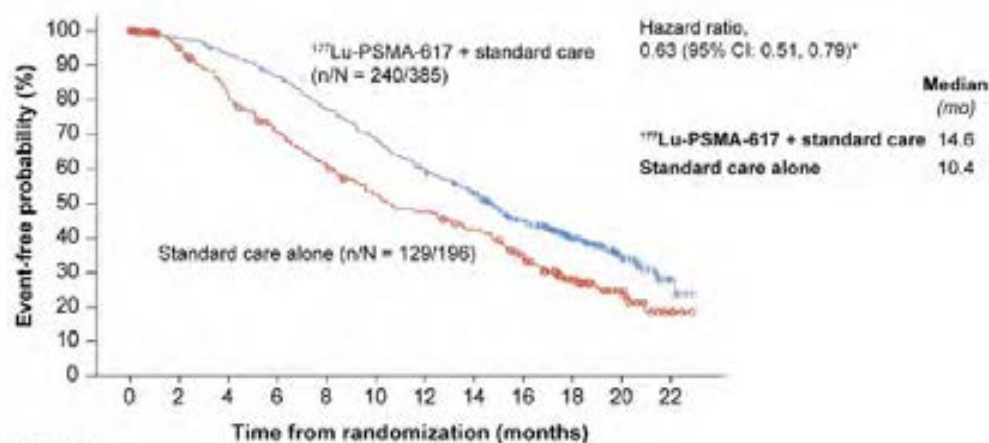
No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+standard care	551	535	506	470	425	377	332	289	236	166	112	63	36	15	5	2	0
Standard care alone	280	238	203	173	155	133	117	98	73	51	33	16	6	2	0	0	0

Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 20,3 [19,8; 21,0] mies. oraz 19,8 [18,3; 20,8] mies. w grupie BSC.

Źródło: Sartor 2021 [7]

Wykres 2.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja pacjentów poddanych randomizacji po 5. marca 2019

No. of patients still at risk

¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + standard care	385	376	357	331	295	261	227	196	151	89	44	7
Standard care alone	196	171	144	122	106	89	81	70	51	30	15	3

Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 20,3 [19,8; 21,0] mies. oraz 19,8 [18,3; 20,8] mies. w grupie BSC.

Źródło: Sartor 2021 [7]

ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania VISION dla OS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wybranych cech pacjentów, takich jak:

- leczenie ARPI w ramach BSC,

- liczba uprzednio stosowanych schematów ARPI,
- liczba uprzednio stosowanych schematów zawierających taksany,
- uprzednia terapia Ra-223,
- wyjściowy poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- obecność przerzutów do wątroby,
- wiek,
- stopień sprawności wg ECOG,
- rasa lub grupa etniczna.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC nad BSC dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych charakterystyk (Tabela 10; Tabela 11).

Tabela 10.
Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Sartor 2021 [7])

Podgrupa		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Terapia ARPI w ramach zaplanowanej BSC	Tak	135/243 (55,6)	96/146 (65,8)	0,54 [0,41; 0,70]	0,207
	Nie	208/308 (67,5)	91/134 (67,9)	0,68 [0,53; 0,87]	
LDH	≤260 IU/l	202/368 (54,9)	107/182 (58,8)	0,63 [0,50; 0,80]	1,000
	>260 IU/l	140/182 (76,9)	80/97 (82,5)	0,63 [0,48; 0,84]	
Przerzuty do wątroby	Tak	40/48 (83,3)	28/34 (82,4)	0,87 [0,53; 1,43]	0,216
	Nie	303/503 (60,2)	159/246 (64,6)	0,62 [0,51; 0,76]	
Stan sprawności wg ECOG	0–1	305/510 (59,8)	170/258 (65,9)	0,61 [0,50; 0,74]	0,918
	2	38/41 (92,7)	17/22 (77,3)	0,63 [0,35; 1,13]	
Wiek	<65 lat	82/145 (56,6)	38/60 (63,3)	0,73 [0,49; 1,10]	0,366
	≥65 lat	261/406 (64,3)	149/220 (67,7)	0,59 [0,48; 0,73]	
Etniczność	Kaukaska	300/486 (61,7)	159/235 (67,7)	0,63 [0,52; 0,77]	0,616
	Afrykańska	20/34 (58,8)	12/21 (57,1)	0,60 [0,28; 1,24]	
	Azjatycka	9/9 (100)	7/11 (63,6)	1,04 [0,38; 2,81]	

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne.

Tabela 11.

Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Vaishampayan 2022 [12])

Podgrupa	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
		% pacjentów w podgrupie	% pacjentów w podgrupie	HR [95% Ci]	p dla interakcji
Podgrupy w zależności od terapii stosowanych przed randomizacją					
Liczba uprzednio stosowanych schematów ARPI	1	53,7	46,4	0,74 [0,67; 0,97]	0,062
	≥2	46,3	53,6	0,52 [0,41; 0,67]	
Liczba uprzednio stosowanych schematów zawierających taksany	1	62,1	58,9	0,59 [0,46; 0,75]	0,282
	≥2	30,9	35,4	0,73 [0,53; 0,99]	
Uprzednia terapia Ra-223	Tak	17,6	17,1	0,73 [0,47; 1,13]	0,422
	Nie	82,4	82,9	0,60 [0,49; 0,73]	
Podgrupy w zależności od terapii stosowanych w trakcie badania					
Równoczesna terapia ARPI	Tak	52,5	59,3	0,55 [0,43; 0,70]	0,205
	Nie	47,5	40,7	0,70 [0,53; 0,93]	
Równoczesna terapia hamująca resorpcję kości	Tak	43,6	44,6	0,59 [0,45; 0,78]	0,669
	Nie	56,4	55,4	0,64 [0,50; 0,82]	

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne.

Przeprowadzono także analizę dodatkową do badania VISION, w której w ramach ramienia interwencji (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC), porównano podgrupy pacjentów równocześnie otrzymujących ARPI z podgrupą pacjentów nieleczonych ARPI. Autorzy analizy wskazują, że wynik może być zaburzony ze względu na różnice w ekspozycji na terapię ARPI oraz w charakterystykach wyjściowych porównywanych podgrup, zatem zasadność hipotezy, należy potwierdzić w ramach analizy wieloczynnikowej (Tabela 12).

Tabela 12.

Przeżycie całkowite dla porównania równoczesnej terapii ARPI vs brak równoczesnej terapii ARPI w ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC badania VISION (Yazdanpanah 2025 [13])

Podgrupa	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		Równoczesna terapia ARPI vs brak równoczesnej terapii ARPI		
	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
	OS [mies.]				
Równoczesna terapia ARPI	Tak	289	17,8 [bd]	0,72 [0,58; 0,89]	0,001
	Nie	262	12,4 [bd]		

5.1.1.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Stosowanie schematu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji radiologicznej w porównaniu z BSC. Mediana rPFS, w analizie podstawowej uwzględniającej pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 r., wynosiła 8,7 mies. u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 3,4 mies. w grupie leczonej BSC (HR = 0,40 [0,33; 0,53]; p < 0,001; Tabela 13; Wykres 3). Wyniki uzyskane w analizie zgodnej z intencją leczenia potwierdzają efekt uzyskany w analizie podstawowej (HR = 0,43 [0,35; 0,55]; Tabela 13; Wykres 4). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji radiologicznej po 12 mies. było większe w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 33% i 19% (Tabela 14).

Leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło również do istotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od progresji ogółem (radiologicznej, biochemicznej lub klinicznej) w porównaniu z BSC (HR = 0,30 [0,24; 0,38]; p < 0,001; Tabela 13).

Tabela 13.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport EMA [10])

Analiza	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
rPFS [mies.] w ocenie BICR						
Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019 ^a	385	8,7 [8,28; 10,42] ^{b,c}	196	3,4 [2,61; 3,79] ^d	0,40 [0,33; 0,53] ^{e,f}	<0,001
Populacja ITT	551	8,8 [bd]	280	3,6 [bd]	0,43 [0,35; 0,55] ^g	bd
PFS [mies.]						
Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019 ^a	385	5,9 [5,2; 6,6]	196	2,4 [2,2; 3,0]	0,30 [0,24; 0,38]	<0,001

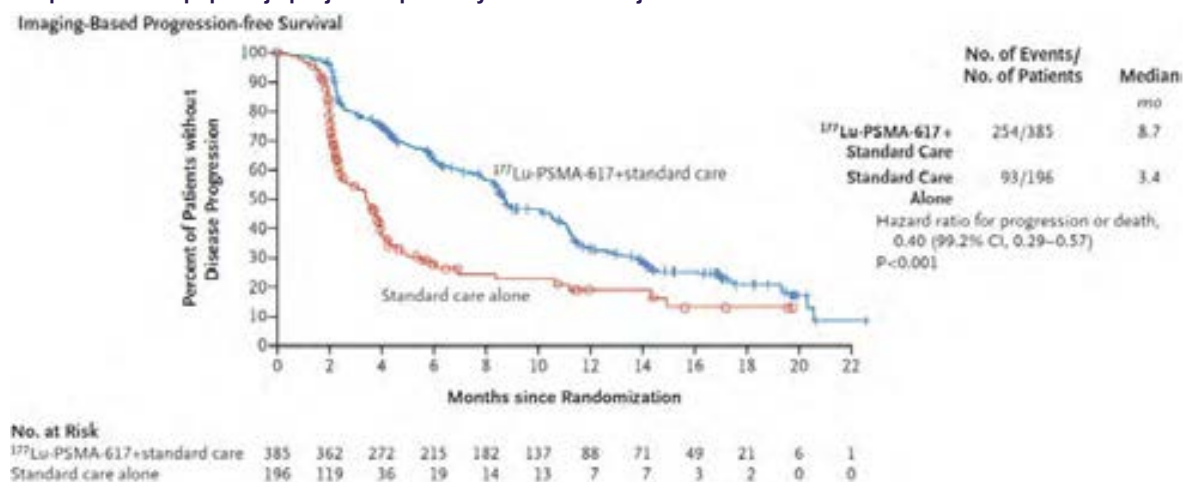
Data odcięcia: 27.01.2021 r., mediana okresu obserwacji 20,9 mies. Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.
a) W dniu 5 marca 2019 r. nastąpiło wprowadzenie poprawek do protokołu – rozpoczęcie działań edukacyjnych w ośrodkach badawczych mających na celu zmniejszenie utraty pacjentów z ramienia kontrolnego;
b) Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 16,4 [14,3; 17,0] mies. oraz 3,9 [2,4; 5,4] mies. w grupie BSC;
c) W raporcie EMA podano wynik dla 99,2% CI [7,9; 10,8];
d) W raporcie EMA podano wynik dla 99,2% CI [2,4; 4,0];
e) W publikacji głównej podano wynik dla 99,2% CI [0,29; 0,57];
f) Na podstawie modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa ze stratyfikacją;
g) W publikacji głównej podano wynik dla 99,2% CI [0,32; 0,58].

Tabela 14.
Estymowane prawdopodobieństwo rPFS w kolejnych punktach czasowych dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10])

rPFS	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC	
	N	Prawdopodobieństwo (SE)	N	Prawdopodobieństwo (SE)
3 mies.	385	79,8% (2,09)	196	54,3% (4,41)
6 mies.	385	64,6% (2,53)	196	27,8% (4,51)
12 mies.	385	33,2% (2,67)	196	19,1% (4,50)

Wykres 3.

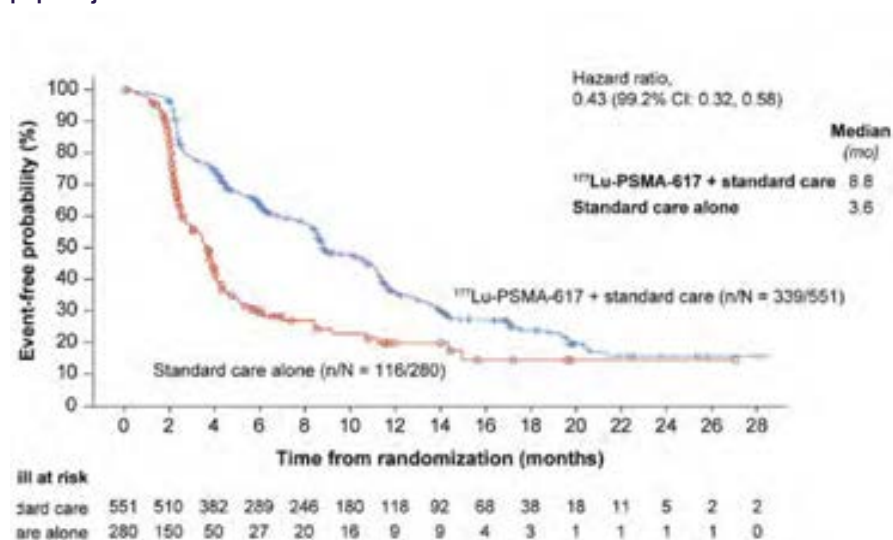
Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja pacjentów poddanych randomizacji 5 marca 2019



Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 16,4 [14,3; 17,0] mies. oraz 3,9 [2,4; 5,4] mies. w grupie BSC. Źródło: Sartor 2021 [7].

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja ITT



Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wynosiła 16,4 [14,3; 17,0] mies. oraz 3,9 [2,4; 5,4] mies. w grupie BSC. Źródło: Sartor 2021 [7].

ANALIZA W PODGRUPACH

W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano istotną interakcję (wartości p dla interakcji <0,05) w podgrupach wyodrębnionych w zależności od stosowania leczenia ARPI, stanu sprawności wg ECOG oraz stosowania terapii hamującej resorpcję kości w ramach BSC. Względny efekt terapeutyczny dla rPFS był większy w podgrupie nieotrzymującej dodatkowego leczenia APRI w ramach BSC w porównaniu z podgrupą leczoną również ARPI. Podobnie większy efekt terapeutyczny uzyskano w podgrupie z gorszym stanem sprawności (2 wg ECOG) w porównaniu z chorymi w lepszym stanie

zdrowia. Dla pozostałych testowanych charakterystyk nie stwierdzono istotnej interakcji w wyodrębnionych podgrupach (Tabela 15; Tabela 16).

Tabela 15.

Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Sartor 2021 [7])

Podgrupa		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Terapia ARPI w ramach zaplanowanej BSC	Tak	107/170 (62,9)	46/107 (43,0)	0,53 [0,37; 0,76]	0,010
	Nie	147/215 (68,4)	47/89 (52,8)	0,27 [0,19; 0,39]	
LDH	≤260 IU/l	149/244 (61,1)	49/120 (40,8)	0,44 [0,32; 0,61]	0,484
	>260 IU/l	104/140 (74,3)	44/75 (58,7)	0,37 [0,25; 0,53]	
Przerzuty do wątroby	Tak	33/37 (89,2)	17/22 (77,3)	0,28 [0,15; 0,53]	0,228
	Nie	221/348 (63,5)	76/174 (43,7)	0,43 [0,33; 0,57]	
Stan sprawności wg ECOG	0–1	228/352 (64,8)	83/179 (46,7)	0,43 [0,33; 0,56]	0,031
	2	26/33 (78,8)	10/17 (58,8)	0,18 [0,08; 0,38]	
Wiek	<65 lat	62/96 (64,6)	15/39 (38,5)	0,42 [0,23; 0,76]	0,884
	≥65 lat	192/289 (66,4)	78/157 (49,7)	0,40 [0,30; 0,53]	
Etniczność	Kaukaska	224/336 (66,7)	80/166 (48,2)	0,38 [0,29; 0,50]	0,106
	Afrykańska	15/29 (51,7)	4/14 (28,6)	0,72 [0,23; 2,20]	
	Azjatycka	4/6 (66,7)	4/9 (47,4)	1,50 [0,36; 6,19]	

Kolorem Zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne.

Tabela 16.

Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Vaishampayan 2022 [12])

Podgrupa		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
		% pacjentów w podgrupie	% pacjentów w podgrupie	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Podgrupy w zależności od terapii stosowanych przed randomizacją					
Liczba uprzednio stosowanych schematów ARPI	1	54,3	49,5	0,51 [0,35; 0,73]	0,065
	≥2	45,7	50,5	0,32 [0,23; 0,45]	
Liczba uprzednio stosowanych schematów zawierających taksany	1	58,2	56,1	0,39 [0,27; 0,54]	0,649
	≥2	34,8	39,3	0,44 [0,30; 0,66]	
Uprzednia terapia Ra-223	Tak	16,4	18,4	0,49 [0,28; 0,87]	0,434
	Nie	83,6	81,6	0,38 [0,28; 0,50]	
Podgrupy w zależności od terapii stosowanych w trakcie badania					
Równoczesna terapia ARPI	Tak	50,1	63,3	0,46 [0,33; 0,65]	0,028

Podgrupa	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
		% pacjentów w podgrupie	% pacjentów w podgrupie	HR [95% CI]	p dla interakcji*
Równoczesna terapia hamująca resorpcję kości	Nie	49,9	36,7	0,25 [0,17; 0,38]	0,029
	Tak	45,5	49,0	0,51 [0,36; 0,72]	
	Nie	54,5	51,0	0,29 [0,20; 0,42]	

Koloriem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne.

5.1.1.3. OBJAWOWE ZDARZENIA W OBRĘBIE KOŚĆCA

W badaniu VISION wykazano, że terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego SSE w stosunku do terapii BSC. Mediana czasu do SSE w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC była o 4,7 mies. dłuższa niż w grupie BSC (11,5 vs 6,8 mies.; HR = 0,50 [0,40; 0,62]; p < 0,001; Tabela 17; Wykres 5). Podobną zależność zaobserwowano w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stosowania terapii wspomagającej ukierunkowanej na kości w ramach BSC – w każdej z nich mediana czasu do SSE była dłuższa w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC niż w grupie BSC. (Wykres 6).

W analizie podstawowej badania VISION czas do wystąpienia pierwszego SSE rozumiany był jako czas do wystąpienia zdarzenia kostnego lub zgonu. Niemniej w analizie to zgony zdominowały zdarzenia raportowane w ramach wspomnianego złożonego punktu końcowego. Z tego względu przeprowadzono dodatkową analizę *post hoc*, w której uwzględniono wyłącznie zdarzenia kostne. Wykazano, że leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego zdarzenia kostnego, niezależnie od zdarzeń śmiertelnych (Tabela 17).

Tabela 17.

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Sartor 2022 [11], Raport Novartis [9], Fizazi 2023 [14])

Analiza	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Czas do pierwszego SSE [mies.] [7, 14]						
Podstawowa*	385	11,5 [10,3; 13,2]	196	6,8 [5,2; 8,5]	0,50 [0,40; 0,62]	<0,001
Przyjmowanie leków ukierunkowanych na kości w ramach BSC ^b	175	12,0 [10,0; 14,2]	96	7,2 [5,6; 10,2]	0,49 [0,36; 0,68]	bd
Brak leczenia ukierunkowanego na kości w ramach BSC ^c	210	11,5 [9,8; 13,7]	100	5,8 [4,1; 9,2]	0,50 [0,37; 0,68]	bd
Czas do pierwszego SSE [mies.]: analiza <i>post hoc</i> , z której wykluczono zgon jako SSE [11, 14]						
Podejście 1 ^{de}	385	NE [19,1; NE]	196	NE [10,5; NE]	0,36 [0,23; 0,57]	bd
Przyjmowanie leków ukierunkowanych na kości w ramach BSC ^f	175	NE [19,1; NE]	96	NE [10,5; NE]	0,34 [0,18; 0,67]	bd

Analiza	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Brak leczenia ukierunkowanego na kości w ramach BSC ^a	210	NE [18,2; NE]	100	NE [4,1; NE]	0,35 [0,19; 0,66]	bd
Podejście 2 ^{hi}	385	bd	196	bd	0,44 [0,29; 0,67]	bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

NE (ang. *not estimable*) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania

a) Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,0 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 16,9 mies. w grupie BSC;

b) Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,1 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 16,6 mies. w grupie BSC;

c) Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,0 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 19,8 mies. w grupie BSC;

d) Podejście 1: pacjenci byli cenzorowani w momencie ostatniej wizyty przed wystąpieniem zgonu i wszystkie SSE przed wystąpieniem zgonu były uwzględniane w obu ramionach badania;

e) Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,3 mies. w grupie BSC;

f) Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,3 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,8 mies. w grupie BSC;

g) Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,8 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC;

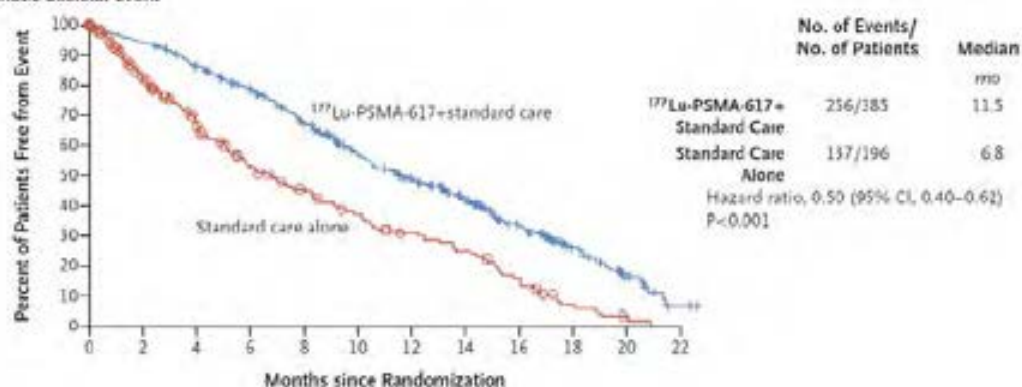
h) Podejście 2: SSE były uwzględniane wówczas, gdy wystąpiły podczas leczenia, a wystąpienie zgonu wykluczało uwzględnienie SSE;

i) Mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 10,5 mies. w grupie BSC.

Wykres 6.

Czas wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC

Time to First Symptomatic Skeletal Event



No. at Risk

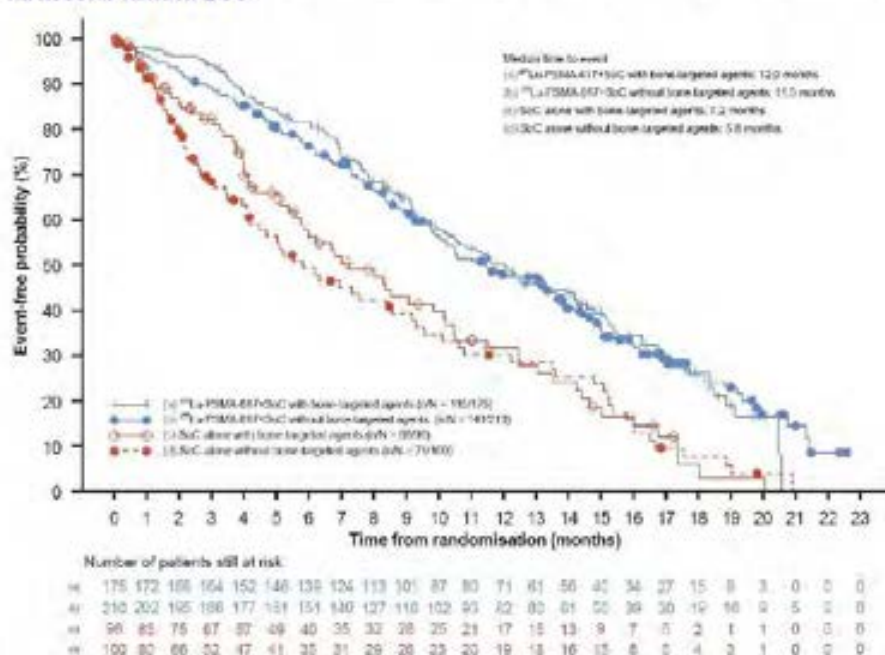
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+standard care	385	363	329	290	240	189	153	117	73	34	12	2
Standard care alone	196	141	104	75	61	48	36	29	15	6	2	0

Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,3 mies. w grupie BSC.

Źródło: Sartor 2021 [7]

Wykres 6.

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE) dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza podstawowa w podgrupach w zależności od przyjmowania leków ukierunkowanych na kości w ramach BSC



Podgrupa pacjentów przyjmujących leki ukierunkowane na kości w ramach BSC: mediana okresu obserwacji wyniosła 17,1 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 16,6 mies. w grupie BSC;

Podgrupa pacjentów nieprzyjmujących leków ukierunkowanych na kości w ramach BSC: mediana okresu obserwacji wyniosła 17,0 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 19,8 mies. w grupie BSC.

Źródło: Fizazi 2023 [14].

5.1.1.4. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą leczoną BSC (RR = 16,35 [4,15; 64,42]). Wśród 184 pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC, którzy mieli mierzalne zmiany docelowe, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 9% chorych. Dla porównania, odpowiedź całkowita nie wystąpiła u żadnego z 64 chorych leczonych wyłącznie BSC. Z kolei częściowa odpowiedź wystąpiła u 42% pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz u jedynie 3% chorych poddanych leczeniu BSC (RR = 13,39 [3,39; 52,95]). Jednocześnie istotnie więcej pacjentów leczonych BSC doświadczyło progresji choroby w porównaniu z grupą leczoną ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC (RR = 0,29 [0,18; 0,46]; Tabela 18).

Tabela 18.

Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7])

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT/NNH [95% CI]*	Wartość p
Pacjenci z mierzalnymi zmianami nowotworowymi (≥1 zmiana docelowa oceniana wg PCWG3) na początku badania					
Ogólna odpowiedź (ORR)	94/184 (51,1)	2/64 (3,1)	16,35 [4,15; 64,42]	NNT = 3 [2; 3]	bd
Całkowita odpowiedź (CR)	17/184 (9,2)	0/64 (0)	12,30 [0,75; 201,60]	NNT = 11 [8; 23]	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	77/184 (41,8)	2/64 (3,1)	13,39 [3,39; 52,95]	NNT = 3 [3; 4]	bd

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a	Wartość p
Stabilna choroba (SD)	65/184 (35,3)	30/64 (46,9)	0,75 [0,54; 1,04]	RD = -0,12 [-0,26; 0,02]	bd
Progresja choroby (PD)	24/184 (13,0)	29/64 (45,3)	0,29 [0,18; 0,46]	NNT = 4 [3; 6]	bd
Nieznana odpowiedź	1/184 (0,5)	3/64 (4,7)	0,12 [0,01; 1,09]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Pacjenci z ≥1 zmianą docelową lub ≥1 zmianą inną niż docelowa na początku badania					
Ogólna odpowiedź (ORR)	95/319 (29,8)	2/120 (1,7)	17,87 [4,47; 71,35]^b	NNT = 4 [3; 5]	<0,001 ^d
Całkowita odpowiedź (CR)	18/319 (5,6)	0/120 (0)	13,99 [0,85; 230,35]	NNT = 18 [12; 36]	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	77/319 (24,1)	2/120 (1,7)	14,48 [3,61; 58,03]	NNT = 5 [4; 6]	bd
Stabilna choroba (SD)	68/319 (21,3)	30/120 (25,0)	0,85 [0,59; 1,24]	RD = -0,04 [-0,13; 0,05]	bd
Niecałkowita odpowiedź / brak progresji choroby ^e	121/319 (37,9)	48/120 (40,0)	0,95 [0,73; 1,23]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]	bd
Progresja choroby (PD)	33/319 (10,3)	35/120 (29,2)	0,35 [0,23; 0,54]	NNT = 6 [4; 10]	bd
Nieznana odpowiedź	2/319 (0,6)	5/120 (4,2)	0,15 [0,03; 0,77]	RD = -0,04 [-0,07; 0,001]	bd
DCR (CR + PR + SD + niecałkowita / brak progresji)	284/319 (89,0)	80/120 (66,7)	1,34 [1,17; 1,52]^c	NNT = 5 [4; 8]	<0,001

Kolorem Zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne; b) OR z badania: 24,99 [6,05; 103,24]; c) OR z badania: 5,79 [3,18; 10,55]; d) Dwustronna wartość p w teście chi-kwadrat Walda ze stratyfikacją; e) Kategoria dla pacjentów bez zmian docelowych

Czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC wynosiła 9,8 mies., podczas gdy w grupie BSC nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnej oceny, gdyż odpowiedź wystąpiła u zaledwie 2 chorych, a dane dostępne były dla 1 pacjenta (Tabela 19)

Tabela 19.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10])

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
DOR	95	9,8 [9,1; 11,7] mies.	2	10,6 [NA ^a] mies.	bd	<0,001 ^b

a) Niewystarczająca do oszacowania liczba pacjentów ze zdarzeniem; b) Analiza przy użyciu metodologii rozkładu mieszanego.

5.1.1.5. ODPOWIEDŹ PSA

Odpowiedź PSA, definiowana jako potwierdzone obniżenie PSA o ≥50% względem wartości wyjściowych, wystąpiła u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z chorymi leczonymi BSC (RR = 6,44 [3,84; 10,79]). Również redukcję PSA o ≥80% stwierdzono u znamienne większego odsetka pacjentów z grupy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC względem

grupy BSC (RR = 16,16 [6,06; 43,08]; Tabela 20). Średnia dla najlepszej procentowej zmiany odpowiedzi PSA w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC wynosiła -20,9%, podczas gdy w grupie leczonej BSC +50,4% (Tabela 21). Mediana czasu trwania odpowiedzi PSA była dłuższa w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą BSC (8,9 vs 4,4 mies.; Tabela 22).

Tabela 20.

Odpowiedź PSA dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7])

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a	p
Potwierdzone obniżenie PSA ≥50%	177/385 (46,0)	14/196 (7,1)	6,44 [3,84; 10,79] ^b	NNT = 3 [3; 4]	<0,001 ^d
Potwierdzone obniżenie PSA ≥80%	127/385 (33,0)	4/196 (2,0)	16,16 [6,06; 43,08] ^c	NNT = 4 [3; 4]	<0,001 ^d
Obniżenie PSA	275/385 (71,5)	70/196 (35,5)	2,00 [1,64; 2,44]	NNT = 3 [3; 4]	bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

a) Obliczenia własne; b) OR z badania: 11,19 [6,25; 20,04]; c) OR z badania: 23,62 [8,57; 65,11]; d) Dwustronna wartość p w teście chi-kwadrat Walda ze stratyfikacją.

Tabela 21.

Największa procentowa zmiana stężenia PSA względem baseline dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9])

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]	Wartość p
Największa procentowa zmiana stężenia PSA względem baseline	333	-20,9 (142,6)	138	50,4 (118,4)	-71,3 [-96,30; -46,30]	bd

Data odcięcia: 27.01.2021 r.; mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

Tabela 22.

Czas trwania odpowiedzi, w postaci obniżenia stężenia PSA ≥50% dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9])

Punkt końcowy	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi PSA	177	8,9 [7,6; 10,7] mies.	14	4,4 [2,6; 10,8] mies.	bd	bd

Data odcięcia: 27.01.2021 r.; mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

5.1.1.6. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia w badaniu VISION oceniana była za pomocą narzędzi FACT-P, BPI-SF oraz EQ-5D. W analizie podstawowej czas do pogorszenia wyniku FACT-P i BPI-SF rozumiane były jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku (w skali FACT-P spadek o ≥10 pkt, w skali BPI-SF wzrost o ≥30% i ≥2 pkt), klinicznej progresji lub zgonu. Wyniki badania VISION wskazują, że u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC czas do pogorszenia wyniku ogólnego w skali FACT-P oraz skali oceny nasilenia bólu BPI-SF był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z pacjentami leczonymi BSC (HR = 0,54 [0,45; 0,66] dla FACT-P i HR = 0,52 [0,43; 0,63] dla BPI-SF). Również czas do poprawy po

wystąpieniu pogorszenia wyniku w skali BPI-SF był istotnie krótszy w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC względem BSC (Tabela 23; Wykres 7; Wykres 8; Wykres 9; Wykres 10; Wykres 11; Wykres 12). Ponadto przeprowadzono dodatkową analizę *post hoc*, w której uwzględniono wyłącznie czas do pogorszenia wyniku (bez uwzględniania progresji i zgonu). W analizie tej również wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC a BSC w odniesieniu do wyniku w skali FACT-P (ogółem, skali dot. oceny bólu i objawów raka prostaty) oraz skali BPI-SF (ogółem oraz domen dot. uciążliwości dolegliwości bólowych i największego nasilenia bólu) (Tabela 24). W odniesieniu do jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L (skala użyteczności i skala VAS), ocenianej na koniec okresu leczenia względem wartości wyjściowych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC a BSC (Tabela 25). Wartości średnie najmniejszych kwadratów (LSM) dla zmiany względem *baseline* wyników oceny jakości życia pacjentów na koniec okresu interwencji zestawiono w tabeli (Tabela 26).

Tabela 23.

Czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu), dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport Novartis [9], Raport clinicaltrials.gov [8], Fizazi 2023 [14])

Domena / podskala	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Czas do pogorszenia wyniku FACT-P ^a [mies.]						
Ogółem [7, 14]	385	5,7 [4,8; 6,6]	196	2,2 [1,8; 2,8]	0,54 [0,45; 0,66]	<0,001
Ocena bólu [14]	385	4,6 [3,4; 5,0]	196	1,8 [1,6; 2,1]	0,55 [0,45; 0,66]	bd
TOI [14]	385	6,0 [5,0; 6,9]	196	2,2 [1,8; 2,9]	0,56 [0,46; 0,68]	bd
Ocena raka prostaty [14]	385	3,9 [3,3; 4,6]	196	1,8 [1,6; 2,3]	0,62 [0,51; 0,76]	bd
Dobrostan fizyczny [14]	385	4,7 [3,9; 6,1]	196	1,8 [1,6; 2,3]	0,51 [0,42; 0,62]	bd
Dobrostan społeczny lub rodzinny [14]	385	5,9 [5,1; 6,9]	196	2,9 [2,3; 3,5]	0,55 [0,45; 0,67]	bd
Dobrostan emocjonalny [14]	385	6,6 [5,7; 7,3]	196	2,4 [1,9; 3,0]	0,52 [0,43; 0,63]	bd
Dobrostan funkcjonalny [14]	385	4,6 [3,3; 5,2]	196	2,0 [1,6; 2,6]	0,61 [0,51; 0,74]	bd
Czas do pogorszenia wyniku BPI-SF ^b [mies.]						
Nasilenie bólu [7]	328	5,9 [4,8; 6,9]	166	2,2 [1,8; 2,8]	0,52 [0,43; 0,63]	<0,001 ^d
Nasilenie bólu [14]	385	6,9 [6,0; 7,7]	196	2,6 [2,1; 3,1]	0,52 [0,42; 0,63]	bd
Uciążliwość dolegliwości bólowych [8, 9]	330	5,0 [4,2; 6,1]	166	2,3 [1,7; 2,9]	bd	bd
Uciążliwość dolegliwości bólowych [14]	385	5,9 [5,0; 6,8]	196	2,9 [2,3; 3,5]	0,62 [0,51; 0,75]	bd
Największe nasilenie bólu [8, 9]	332	5,0 [4,2; 5,9]	169	2,0 [1,7; 2,2]	0,51 [0,42; 0,63]	bd
Czas do poprawy po wystąpieniu pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]						
Nasilenie bólu [8, 9, 14]	144	2,8 [1,9; 4,2]	76	4,2 [2,8; 11,3]	0,69 [0,54; 0,87]	<0,001 ^d

Domena / podskala	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Uciążliwość dolegliwości bólowych [8, 9]	176	3,0 [2,8; 4,4]	72	2,8 [1,7; NA]	bd	bd
Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L ^a [mies.]						
Ogółem [8, 9, 14]	385	1,0 [0,7; 1,8]	196	0,5 [0,4; 1,0]	0,65 [0,54; 0,78]	bd
Pogorszenie ≥10 pkt.	385	5,9 [4,7; 7,1]	196	2,0 [1,6; 2,4]	0,51 [0,42; 0,62]	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

TOI (ang. *trial outcome index*) – suma punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swoistej dla nowotworu gruczołu krokowego.

a) Oceniano czas od momentu *baseline*, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako spadek ≥10 punktów w skali ogólnej, o ≥2 punkty w podskali do oceny bólu oraz ≥3 punktów w podskali dla raka prostaty, klinicznej progresji choroby lub zgonu.

b) Oceniano czas od momentu *baseline*, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako zwiększenie ≥30% lub ≥2 punkty w skali nasilenia bólu, największego nasilenia bólu lub uciążliwości dolegliwości bólowych, klinicznej progresji choroby lub zgonu.

c) Oceniano czas do pogorszenia wyniku (brak zmiany wyniku lub pogorszenie), klinicznej progresji choroby lub zgonu.

d) Test dwustronny dla wartości p.

Tabela 24.

Czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (bez uwzględniania progresji choroby i zgonu), dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Fizazi 2023 [14])

Domena / podskala	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Czas do pogorszenia wyniku FACT-P ^a						
Ogółem	385	9,7 [6,9; 11,5]	196	2,4 [1,8; 4,1]	0,46 [0,35; 0,61]	<0,001
Ocena bólu	385	5,9 [4,6; 9,1]	196	1,8 [1,6; 2,3]	0,55 [0,42; 0,71]	<0,001
TOI	385	11 [7,5; 12,0]	196	2,9 [1,8; 4,1]	0,48 [0,36; 0,63]	bd
Ocena raka prostaty	385	4,8 [3,4; 6,4]	196	1,8 [1,6; 2,9]	0,59 [0,46; 0,76]	<0,001
Dobrostan fizyczny	385	7,6 [4,8; 10,2]	196	1,8 [1,6; 2,9]	0,44 [0,34; 0,58]	bd
Dobrostan społeczny lub rodzinny	385	14,3 [8,8; NE]	196	7,4 [5,8; NE]	0,83 [0,58; 1,17]	bd
Dobrostan emocjonalny	385	11,4 [8,9; 16,4]	196	4,4 [2,4; 6,2]	0,47 [0,35; 0,64]	bd
Dobrostan funkcjonalny	385	6,4 [4,4; 8,5]	196	2,1 [1,6; 3,0]	0,53 [0,41; 0,69]	bd
Czas do pogorszenia wyniku BPI-SF ^b						
Nasilenie bólu	328	14,3 [9,0; NE]	166	2,9 [2,0; 5,5]	0,45 [0,33; 0,60]	<0,001
Uciążliwość dolegliwości bólowych	330	9,5 [6,5; 14,4]	166	4,4 [1,7; 6,4]	0,60 [0,45; 0,80]	<0,001
Największe nasilenie bólu	332	11,3 [7,2; 14,0]	169	2,3 [1,7; 3,8]	0,49 [0,37; 0,65]	<0,001
Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L ^a [mies.]						
Ogółem	385	0,9 [0,7; 1,7]	196	0,5 [0,4; 0,5]	0,49 [0,40; 0,62]	bd
Pogorszenie ≥10 pkt.	385	11,2 [7,6; 14,0]	196	2,3 [1,6; 4,2]	0,47 [0,35; 0,62]	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

NE (ang. *not estimable*) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

TOI (ang. *trial outcome index*) – suma punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swoistej dla nowotworu gruczołu krokowego.

a) Oceniano czas od momentu *baseline*, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako spadek ≥10 punktów w skali ogólnej, o ≥2 punkty w podskali do oceny bólu oraz ≥3 punktów w podskali dla raka prostaty.

b) Oceniano czas od momentu *baseline*, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako zwiększenie ≥30% lub ≥2 punkty w skali nasilenia bólu, największego nasilenia bólu lub uciążliwości dolegliwości bólowych.

c) Oceniano czas do pogorszenia wyniku (brak zmiany wyniku lub pogorszenie), klinicznej progresji choroby lub zgonu.

Tabela 25.

Zmiana względem *baseline* wyników oceny jakości życia pacjentów, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9], Raport clinicaltrials.gov [8], Fizazi 2023 [14])

Zmiana względem wartości początkowej	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC		BSC		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]
FACT-P					
Koniec okresu interwencji	161	-9,4 (21,64)	86	-10,4 (18,59)	bd
BPI-SF					
Koniec okresu interwencji	165	0,46 (2,415)	88	0,50 (2,405)	bd
EQ-5D-5L (skala użyteczności)*					
Koniec okresu interwencji	163	-0,0939 (0,22698)	85	-0,0900 (0,21223)	-0,004 [-0,06; 0,05]
EQ-5D-5L VAS^b					
Koniec okresu interwencji	163	-8,9 (22,07)	86	-10,1 (21,49)	1,20 [-4,47; 6,87]

a) Skalę użyteczności EQ-5D-5L uzyskano stosując ważoną kombinację poziomów pięciu skal wymiarowych. Ocena w skali użyteczności od -0,594 (kiedy wszystkie odpowiedzi to „5” – największe nasilenie problemów zdrowotnych) do 1 (kiedy wszystkie odpowiedzi to „1” = brak problemów). Wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia;

b) Wizualna skala analogowa, w której 0 oznacza najgorszy, a 100 – najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

Tabela 26.

Średnie najmniejszych kwadratów dla zmiany względem *baseline* wyników oceny jakości życia pacjentów na koniec okresu interwencji, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Fizazi 2023 [14])

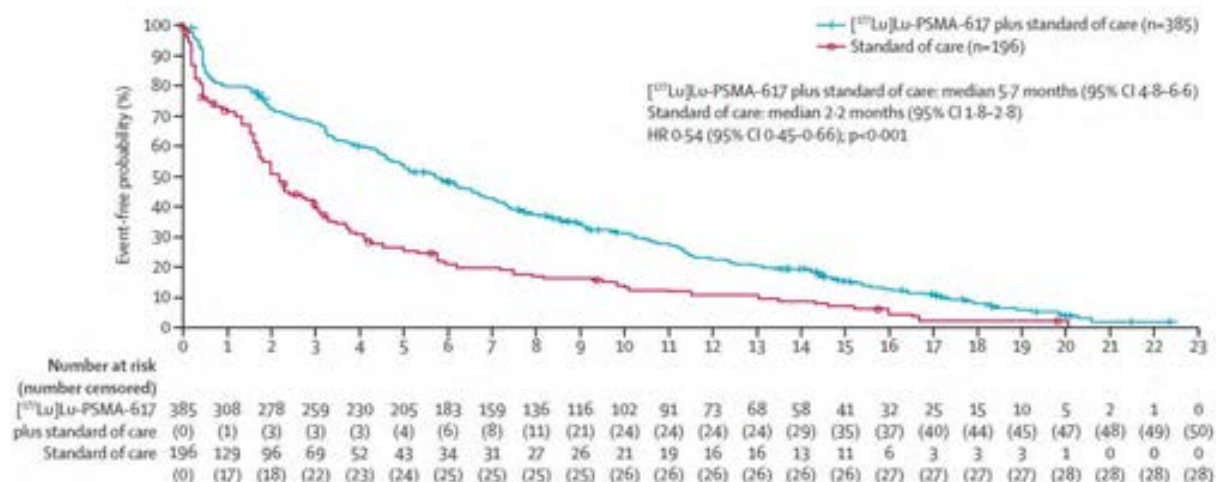
Domena	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC
	LSM [95%CI]
FACT-P	
Ogólna ocena	1,6 [-3,4; 6,6]
Dobrostan fizyczny	0,3 [-1,1; 1,7]
Dobrostan społeczny lub rodzinny	0,5 [-0,7; 1,6]
Dobrostan emocjonalny	-0,4 [-1,5; 0,8]
Dobrostan funkcjonalny	0,3 [-1,1; 1,7]
Ocena raka prostaty	0,6 [-1,3; 2,4]
Ocena bólu	0,1 [-0,9; 1,2]
FAPSI-8 ^a	0,1 [-1,2; 1,4]
TOI ^b	1,5 [-2,5; 5,4]
FACT-G	0,8 [-2,8; 4,4]
BPI-SF	
Nasilenie bólu	-0,11 [-0,65; 0,43]
Uciążliwość dolegliwości bólowych	0,27 [-0,33; 0,87]
Największe nasilenie bólu	0,11 [-0,63; 0,84]
EQ-5D-5L	
Skala użyteczności	0,0162 [-0,0370; 0,0695]

a) FAPSI-8 (ang. FACT advanced prostate symptom index-8) – obszar kwestionariusza FACT służący ocenie objawów raka gruczołu krokowego;

b) TOI (ang. *trial outcome index*) – suma punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swoistej dla nowotworu gruczołu krokowego.

Wykres 7.

Czas do pogorszenia o ≥ 10 punktów w skali FACT-P, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC

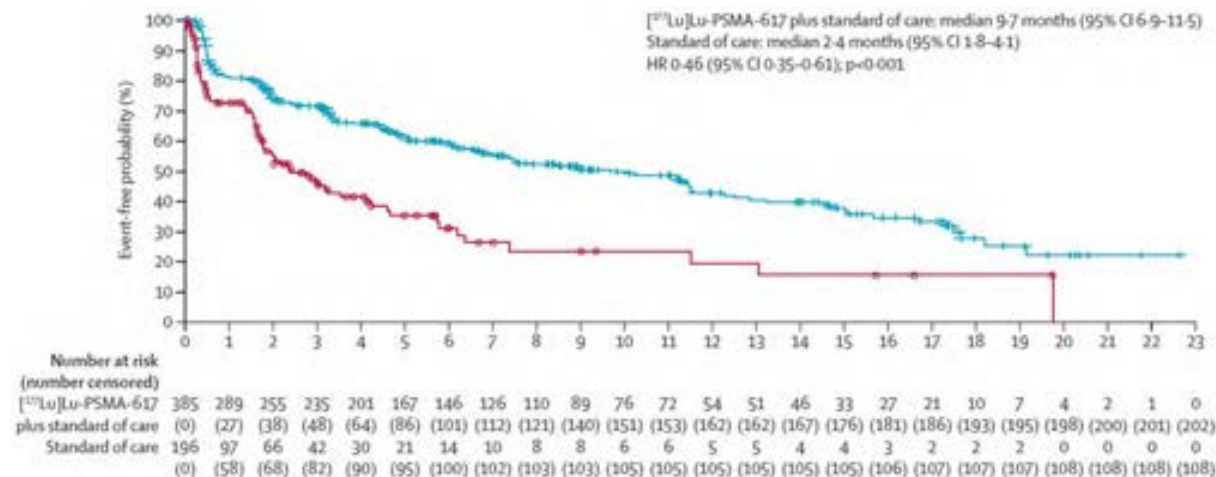


Mediana okresu obserwacji: 4,37 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 0,76 mies. w grupie BSC.

Źródło: Fizazi 2023 [14].

Wykres 8.

Czas do pogorszenia o ≥ 10 punktów w skali FACT-P, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC

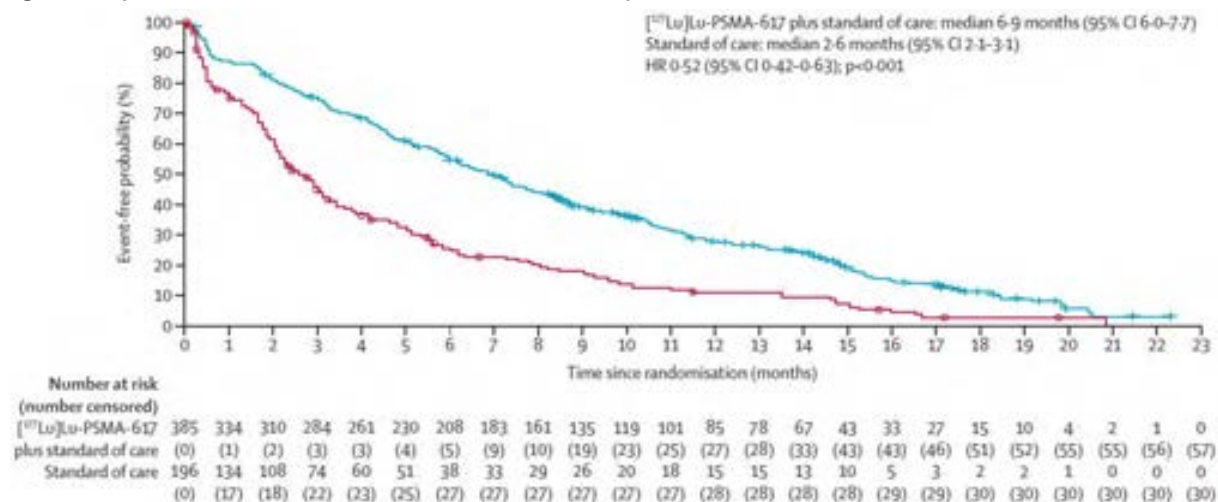


Mediana okresu obserwacji: 4,37 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 0,76 mies. w grupie BSC.

Źródło: Fizazi 2023 [14].

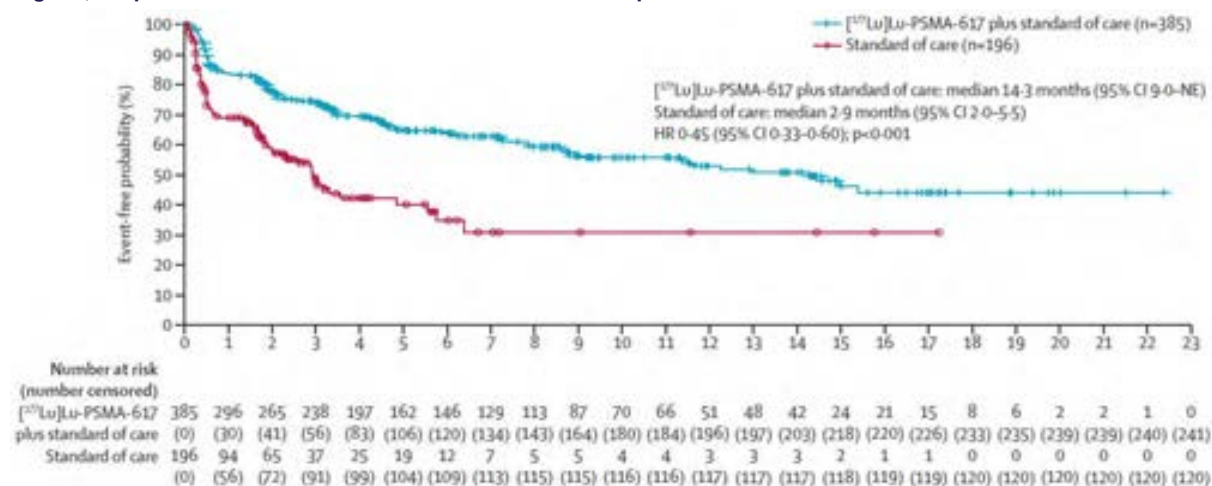
Wykres 9.

Czas do pogorszenia o $\geq 30\%$ lub ≥ 2 punkty w skali BPI-SF do oceny nasilenia bólu, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC



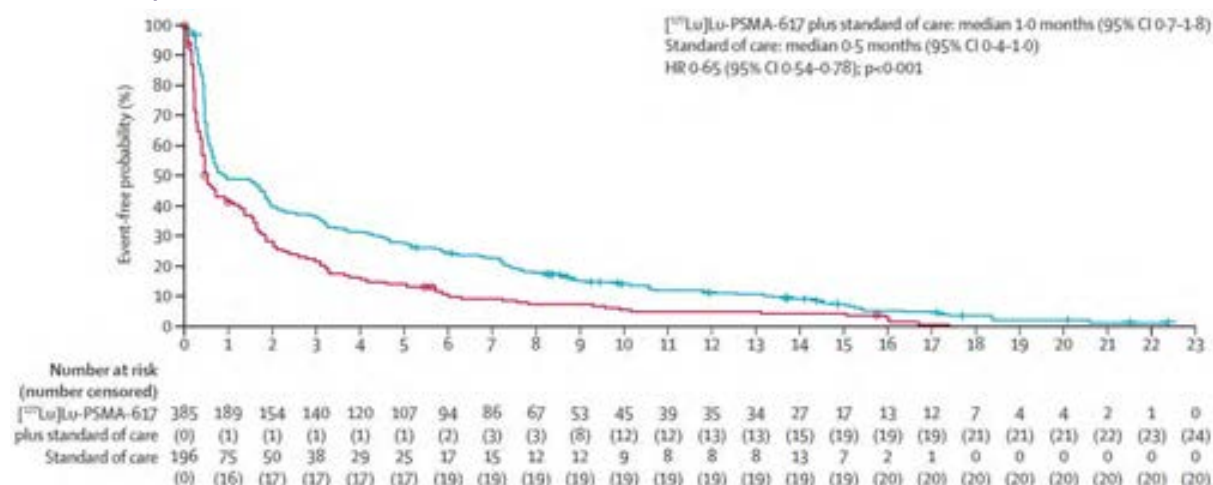
Wykres 10.

Czas do pogorszenia o $\geq 30\%$ lub ≥ 2 punkty w skali BPI-SF do oceny nasilenia bólu, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC



Wykres 11.

Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC

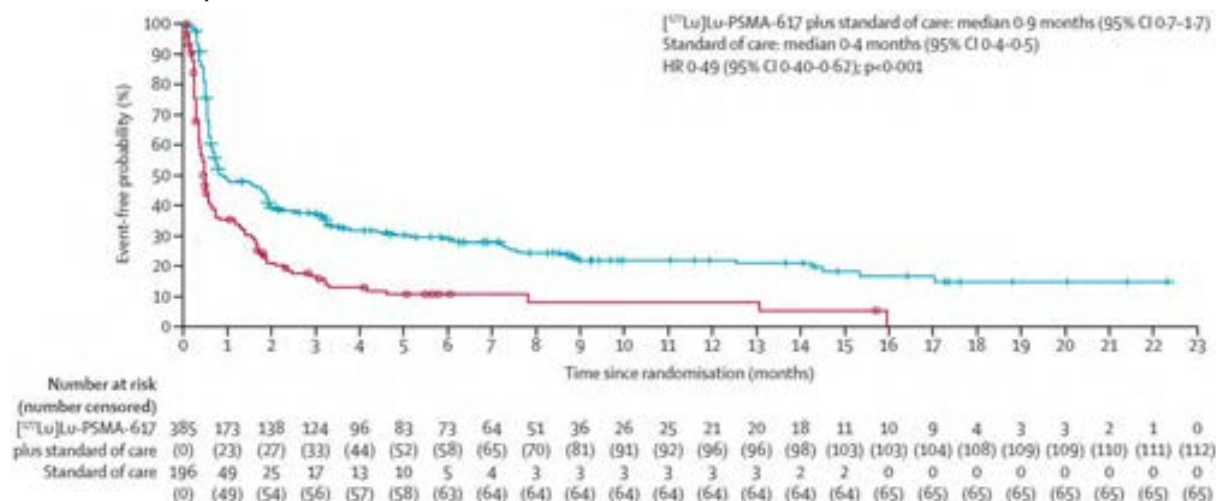


Mediana okresu obserwacji: bd

Źródło: Fizazi 2023 [14].

Wykres 12.

Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC



Mediana okresu obserwacji: bd

Źródło: Fizazi 2023 [14].

5.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza wyników badania VISION wskazuje, że stosowanie ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem AE ogółem, w tym AE w st. ≥ 3 . Ponadto terapia ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC prowadziła do wzrostu ryzyka SAE ogółem oraz AE związanych z leczeniem ogółem i w stopniu ≥ 3 . Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do SAE w stopniu ≥ 3 oraz AE prowadzących do zgonu (Tabela 27). W analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie AE ogółem występowały częściej w grupie leczonej ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC, z kolei AE w st. ≥ 3 występowały rzadziej w grupie leczonej ^{177}Lu -PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC (91,1 vs 135,1 / 100 pacjentolat) (Tabela 28).

Analiza poszczególnych AE wskazuje, że stosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC prowadzi do znamienne większego ryzyka wystąpienia uczucia zmęczenia, w tym w st. ≥ 3 ., suchości w ustach, nudności, niedokrwistości, w tym w st. ≥ 3 ., zmniejszonego łaknienia, zaparc, biegunek, wymiotów, małopłytkowości, w tym w st. ≥ 3 ., limfopenii ogółem i w st. ≥ 3 ., leukopenii, zakażenia układu moczowego ogółem i w st. ≥ 3 . (Tabela 27). W analizie uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC częściej występowały suchość w ustach, małopłytkowość, leukopenia, biegunka i zakażenie układu moczowego. Z kolei w grupie leczonej BSC częściej występowały zdarzenia nerkowe, mięśniowo-szkieletowe, zmniejszone łaknienie oraz obniżenie masy ciała (Tabela 28).

Dostępnie analizy w podgrupach ze względu na liczbę otrzymanych dawek ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, wskazują na spójność wyników bezpieczeństwa dla dawek 1–4 oraz 5–6. Wśród pacjentów, którzy przyjęli 1–4 dawek ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, częstość występowania AE (w stopniu ≥ 3) oraz AE związanych z leczeniem (w stopniu ≥ 3) była wyższa niż w grupie chorych, którym podano 5–6 dawek (Tabela 29).

Tabela 27.

Zdarzenia niepożądane dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7])

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD / NNH [95% CI] ^a	p
Mediana czasu ekspozycji: 6,9 mies. (¹⁷⁷ Lu-PSMA-617), 7,8 mies. (BSC) vs 2,1 mies. (BSC)						
AE	ogółem	519/529 (98,1)	170/205 (82,9)	1,18 [1,11; 1,26]	NNH = 6 [4; 10]	bd
	≥3. st.	279/529 (52,7)	78/205 (38,0)	1,39 [1,14; 1,68]	NNH = 6 [4; 14]	bd
AE związane z leczeniem	ogółem	451/529 (85,3)	59/205 (28,8)	2,96 [2,38; 3,68]	NNH = 1 [1; 2]	bd
	≥3. st.	150/529 (28,4)	8/205 (3,9)	7,27 [3,63; 14,53]	NNH = 4 [3; 5]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	63/529 (11,9)	bd	-	-	-
	≥3. st.	37/529 (7,0)	bd	-	-	-
SAE	ogółem	192/529 (36,3)	57/205 (27,8)	1,31 [1,02; 1,67]	NNH = 11 [6; 89]	bd
	≥3. st.	169/529 (31,9)	52/205 (25,4)	1,26 [0,97; 1,64]	RD = 0,07 [-0,01; 0,14]	bd
AE prowadzące do zgonu	-	19/529 (3,6)	6/205 (2,9)	1,23 [0,50; 3,03]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Zgon związany z leczeniem	-	5/529 (0,9)	0/205 (0)	4,28 [0,24; 76,97]	RD = 0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Poszczególne AE						
Zmęczenie	ogółem	228/529 (43,1)	47/205 (22,9)	1,88 [1,44; 2,46]	NNH = 4 [3; 7]	bd
	≥3. st.	31/529 (5,9)	3/205 (1,5)	4,00 [1,24; 12,95]	NNH = 22 [14; 55]	bd
Suchość w ustach	ogółem	205/529 (38,8)	1/205 (0,5)	79,44 [11,21; 562,92]	NNH = 2 [2; 2]	bd
	≥3. st.	0/529 (0)	0/205 (0)	-	-	-
Nudności	ogółem	187/529 (35,3)	34/205 (16,6)	2,13 [1,54; 2,96]	NNH = 5 [3; 8]	bd
	≥3. st.	7/529 (1,3)	1/205 (0,5)	2,71 [0,34; 21,91]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Niedokrwistość	ogółem	168/529 (31,8)	27/205 (13,2)	2,41 [1,66; 3,50]	NNH = 5 [4; 8]	bd

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD / NNH [95% CI] ^a	p
Zmniejszone łaknienie	≥3. st.	68/529 (12,9)	10/205 (4,9)	2,64 [1,38; 5,02]	NNH = 12 [8; 25]	bd
	ogółem	112/529 (21,2)	30/205 (14,6)	1,45 [1,00; 2,09]	NNH = 15 [8; 173]	bd
	≥3. st.	10/529 (1,9)	1/205 (0,5)	3,88 [0,50; 30,08]	RD = 0,01 [-0,001; 0,03]	bd
Zaparcia	ogółem	107/529 (20,2)	23/205 (11,2)	1,80 [1,18; 2,75]	NNH = 11 [6; 28]	bd
	≥3. st.	6/529 (1,1)	1/205 (0,5)	2,33 [0,28; 19,19]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Biegunka	ogółem	100/529 (18,9)	6/205 (2,9)	6,46 [2,68; 14,49]	NNH = 6 [4; 8]	bd
	≥3. st.	4/529 (0,8)	1/205 (0,5)	1,55 [0,17; 13,79]	RD = 0,003 [-0,01; 0,01]	bd
Wymioty	ogółem	100/529 (18,9)	13/205 (6,3)	2,98 [1,71; 5,19]	NNH = 7 [5; 12]	bd
	≥3. st.	5/529 (0,9)	1/205 (0,5)	1,94 [0,23; 16,48]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Małopłytkowość	ogółem	91/529 (17,2)	9/205 (4,4)	3,92 [2,01; 7,62]	NNH = 7 [5; 11]	bd
	≥3. st.	42/529 (7,9)	2/205 (1,0)	8,14 [1,99; 33,31]	NNH = 14 [10; 23]	bd
Limfopenia	ogółem	75/529 (14,2)	8/205 (3,9)	3,63 [1,78; 7,40]	NNH = 9 [7; 15]	bd
	≥3. st.	41/529 (7,8)	1/205 (0,5)	15,89 [2,20; 114,75]	NNH = 13 [10; 20]	bd
Leukopenia	ogółem	66/529 (12,5)	4/205 (2,0)	6,39 [2,36; 17,32]	NNH = 9 [7; 14]	bd
	≥3. st.	13/529 (2,5)	1/205 (0,5)	5,04 [0,66; 38,26]	NNH = 50 [27; 292]	bd
Zakażenie układu moczowego	ogółem	58/529 (11,0)	2/205 (1,0)	11,24 [2,77; 45,59]	NNH = 10 [7; 14]	bd
	≥3. st.	20/529 (3,8)	1/205 (0,5)	7,76 [1,05; 57,38]	NNH = 30 [19; 71]	bd
Zmniejszenie masy ciała	ogółem	57/529 (10,8)	18/205 (8,8)	1,23 [0,74; 2,03]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	bd
	≥3. st.	2/529 (0,4)	0/205 (0)	1,94 [0,09; 40,31]	RD = 0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Ból brzucha	ogółem	32/529 (6,0)	7/205 (3,4)	1,77 [0,79; 3,95]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]	bd
	≥3. st.	5/529 (0,9)	1/205 (0,5)	1,94 [0,23; 16,48]	RD = 0,005 [-0,01; 0,02]	bd

Kolorem różowym oznaczono IS wyniki na korzyść BSC.

a) Obliczenia własne.

Tabela 28.

Częstość AE dostosowana do ekspozycji na leczenie dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Chi 2024 [15])

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
		Częstość/100 pacjentolat	
AE	ogółem	1415,7	1137,0
	≥3. st.	91,1	135,1
Zmęczenie	ogółem	79,7	77,2
	≥3. st.	7,4	4,1
Suchość w ustach	ogółem	75,1	1,4
	≥3. st.	0	0

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
		Częstość/100 pacjentolat	
Nudności	ogółem	62,9	55,0
	≥3. st.	1,7	1,4
Niedokrwistość	ogółem	47,7	40,8
	≥3. st.	16,7	14,0
Zmniejszone łaknienie	ogółem	30,0	46,6
	≥3. st.	2,3	1,4
Zaparcia	ogółem	29,3	33,6
	≥3. st.	1,6	1,4
Biegunka	ogółem	27,5	8,5
	≥3. st.	0,9	1,4
Wymioty	ogółem	26,8	18,5
	≥3. st.	1,2	1,4
Małopłytkowość	ogółem	23,0	12,6
	≥3. st.	10,0	2,8
Limfopenia	ogółem	19,6	11,3
	≥3. st.	10,2	1,4
Leukopenia	ogółem	16,9	5,6
	≥3. st.	3,1	1,4
Zakażenie układu moczowego	ogółem	14,6	2,8
	≥3. st.	4,8	1,4
Zmniejszenie masy ciała	ogółem	14,2	26,2
	≥3. st.	0,5	0

Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,8 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC.

Tabela 29.

Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC – analiza w podgrupach ze względu na liczbę dawek ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Chi 2024 [15])

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	
		1–4 dawek ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	5–6 dawek ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
		n/N (%)	n/N (%)
AE	ogółem	234/240 (97,5)	285/289 (98,6)
	≥3. st.	145/240 (60,4)	134/289 (46,4)
SAE	ogółem	100/240 (41,7)	92/289 (31,8)
AE związane z leczeniem	ogółem	205/240 (85,4)	246/289 (85,1)
	≥3. st.	88/240 (36,7)	62/289 (21,5)
SAE związane z leczeniem	ogółem	33/240 (13,8)	16/289 (5,5)

Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,8 mies. w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC.

ANALIZA DODATKOWA (VISION SUBSTUDY)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów z badania dodatkowego (VISION substudy) i z badania zasadniczego VISION (Tabela 30). Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania najczęstsze były zahamowanie czynności szpiku oraz nudności i wymioty (Tabela 31).

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w ramach badania dodatkowego (VISION substudy) oraz raportowane w badaniu VISION (Herrmann 2024 [16])

Punkt końcowy ^a		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	
		subpopulacja pacjentów (VISION substudy)	Badanie VISION
		n/N (%)	n/N (%)
AE	ogółem	30/30 (100,0)	519/529 (98,1)
	≥3. st.	11/30 (36,7)	279/529 (52,7)
	SAE	8/30 (26,7)	192/30/529 (36,3)
TRAE	ogółem	19/30 (63,3)	451/529 (85,3)
	≥3. st.	6/30 (20,0)	150/529 (28,4)
	ciężkie TRAE	2/30 (6,7)	49/30/529 (9,3)

a) Zdarzenia miały miejsce w okresie od rozpoczęcia leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC do upływu 30 dni po podaniu ostatniej dawki lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 31.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w ramach badania dodatkowego (VISION substudy) (Herrmann 2024 [16])

Punkt końcowy ^a		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC
		n/N (%)
Zahamowanie czynności szpiku	ogółem	11/30 (36,7)
	≥3. st.	6/30 (20,0)
Nudności i wymioty	ogółem	11/30 (36,7)
	≥3. st.	0/30 (0,0)
Zmęczenie	ogółem	6/30 (20,0)
	≥3. st.	2/30 (6,7)
Suchość w ustach	ogółem	5/30 (16,7)
	≥3. st.	0/30 (0,0)

a) Zdarzenia miały miejsce w okresie od rozpoczęcia leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC do upływu 30 dni po podaniu ostatniej dawki lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

5.2. Skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w badaniach prowadzonych w ramach rozszerzonego dostępu do terapii

5.2.1. Skuteczność

5.2.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) było podobne jak w badaniu VISION (mediana OS wyniosła odpowiednio 15,1 mies. oraz 15,3 mies.) (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])

Analiza	EAP		VISION	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
		OS [mies.]		
Populacja ITT	117	15,1 [11,7; 18,5] ^a	551	15,3 [14,2; 16,9] ^a
Stan sprawności wg ECOG 0-1	88	15,9 [13,2; 19,9]	-	-
Stan sprawności wg ECOG ≥2	29	6,6 [5,0; NR]	-	-

a) W abstrakcie Calais 2024 [19] podano medianę OS równą 13,7 mies. dla krótszego okresu obserwacji (14,7 mies.).

b) Mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 mies.

c) Mediana okresu obserwacji w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wyniosła 20,3 [19,8; 21,0] mies. oraz 19,8 [18,3; 20,8] mies. w grupie BSC.

Tabela 33.

Estymowane prawdopodobieństwo OS w kolejnych punktach czasowych u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])

OS	EAP		VISION	
	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]	N	Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI]
12 mies.	117	57% (bd) [48; 67] ^a	551	61,7% (2,09) [57,5; 65,6]
18 mies.	117	42% (bd) [33%; 53%] ^a	551	43,0% (2,18) [38,7; 47,2]
24 mies.	117	27% (bd) [18%; 39%] ^a	551	29% (bd) [bd] ^a

a) W publikacji Murthy 2024 [17], wyniki podano w zaokrągleniu do całości.

5.2.1.2. ODPOWIEDŹ PSA

Odpowiedź PSA, definiowana jako potwierdzone obniżenie PSA o ≥50% względem wartości wyjściowych, wystąpiła u 42% pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach EAP. Wartości te były podobne do uzyskanych w badaniu VISION (Tabela 34).

Tabela 34.

Odpowiedź PSA na leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniana w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])

Punkt końcowy	EAP	VISION
	n/N (%)	n/N (%)
Potwierdzone obniżenie PSA $\geq 50\%$	47/111 (42,3) ^{a,b}	177/385 (46,0)

a) Spośród 117 pacjentów włączonych do badania, u 3 wystąpił brak danych oraz u 3 niewykrywalny PSA.

b) W abstrakcie Calais 2024 [19] podano odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA równy 40%.

5.2.2. Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii w badaniu Murthy 2024 [17] prowadzonym w ramach EAP oraz w badaniu rejestracyjnym VISION był podobny (odpowiednio 13% oraz 12%). U pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach EAP częściej występowała limfopenia w stopniu ≥ 3 niż w badaniu VISION (odpowiednio 34% vs 8%) (Tabela 35).

Tabela 35.

Bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])

Punkt końcowy		EAP	VISION
		n/N (%)	n/N (%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	15/117 (12,8)	63/529 (11,9)
	≥ 3 . st.	7/117 (6,0)	37/529 (7,0)
Poszczególne AE			
Niedokrwistość	ogółem	44/105 (41,9) ^a	168/529 (31,8)
	≥ 3 . st.	19/105 (18,1) ^a	68/529 (12,9)
Małopłytkowość	ogółem	51/104 (49,0) ^b	91/529 (17,2)
	≥ 3 . st.	13/104 (12,5) ^b	42/529 (7,9)
Neutropenia	ogółem	32/99 (32,3) ^c	45/529 (8,5)
	≥ 3 . st.	3/99 (3,0) ^c	18/529 (3,4)
Limfopenia	ogółem	65/99 (65,7) ^c	75/529 (14,2)
	≥ 3 . st.	34/99 (34,3) ^c	41/529 (7,8)
Leukopenia	ogółem	49/104 (47,1) ^b	66/529 (12,5)
	≥ 3 . st.	5/104 (4,8) ^b	13/529 (2,5)

a) Brak danych nt. wyników 12 pacjentów.

b) Brak danych nt. wyników 13 pacjentów.

c) Brak danych nt. wyników 18 pacjentów.

5.3. Skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

5.3.1. Skuteczność

5.3.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Przeżycie całkowite (OS) pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było oceniane w 7 badaniach. Mediana OS wynosiła od ponad 8 mies. w podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby (Wykres 13) do blisko 14 mies. Dokładne wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 36). W badaniu Tuchayi 2024 [23] przedstawiono dodatkowo przebieg krzywej Kaplana-Meiera dla OS (Wykres 14). Wyniki badania Raychaudhuri 2025 [28] wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy grupą pacjentów nieleczonych vs leczonych uprzednio inhibitorami PARP (Wykres 15).

Tabela 36.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Przeżycie całkowite [mies.]	
		N	Mediana [95% CI]
Gafita 2024 [20]	8,7 mies.	76	13,7 [11,3; 16,1]
Muniz 2024 [21]	obecność przerzutów do wątroby	43	8,35 [3,98; 12,72]
	brak przerzutów do wątroby	213	NR [NE; NE]
	ogółem	256	21,3 [16,7; 25,9]
Muniz 2025 [22]	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + ARPI	106	NR [NE; NE] ^a
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 bez ARPI	150	15,3 [11,6; 19,1] ^a
Tuchayi 2024 [23]	7,5 mies.	99	12,7 [bd]
Losee 2025 [25]	5,9 mies.	146	12,3 [10,1; 14,8]
Poterszman 2025 [26]	8,7 mies.	109	10,7 [bd]
Raychaudhuri 2024 [27]	9,43 mies.	126	12,5 [10,2; NR]
Raychaudhuri 2025 [28]	brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP	47	14 [13; NR] ^b
	wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP	53	11 [6,9; 13] ^b

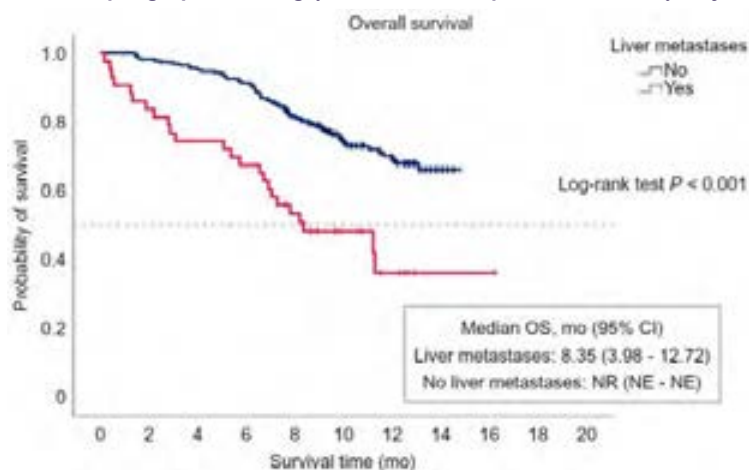
NR (ang. *not reached*) – nie osiągnięto; NE (ang. *not estimable*) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania.

a) W badaniu Muniz 2025 [22] wykazano istotną statystycznie różnicę między OS w podgrupie pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + ARPI, a podgrupą chorych otrzymujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bez ARPI, $p < 0,001$, jednak różnica nie została potwierdzona w analizie wieloczynnikowej (HR [95% CI] = 1,03 [0,68; 1,55], $p = 0,891$).

b) W badaniu Raychaudhuri 2025 [28] w podgrupie pacjentów z mutacjami BRCA2 nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP, mediana OS wyniosła 19 mies. [13; NR], a wśród pacjentów z mutacjami BRCA2 leczonych uprzednio inhibitorami PARP – 5,3 mies. [2,8; NR]. Z kolei w podgrupie pacjentów z mutacjami ATM nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP, mediana OS wyniosła 15 mies. [13; NR], a wśród pacjentów z mutacjami ATM leczonych uprzednio inhibitorami PARP – 11 mies. [9,0; NR]. Różnice nie były istotne statystycznie.

Wykres 13.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na obecność przerzutów do wątroby

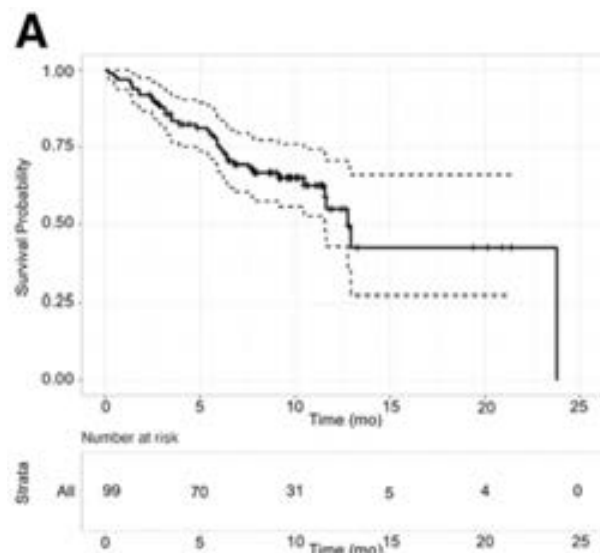


Mediana okresu obserwacji wyniosła 10 mies.

Źródło: Muniz 2024 [21].

Wykres 14.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

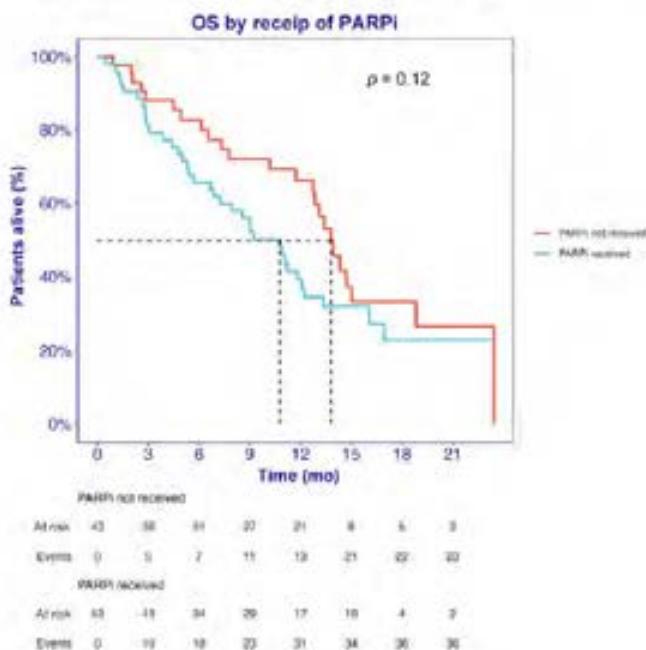


Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,5 mies.

Źródło: Tuchayi 2024 [23].

Wykres 15.

Przeżył całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w zależności od uprzedniej terapii inhibitorami PARP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej



Mediana okresu obserwacji bd.

Źródło: Raychaudhuri 2025 [28].

5.3.1.2. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

W badaniu Tuchayi 2024 [23] odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR), ocenianą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, wyniósł 30% (Tabela 37).

Tabela 37.

Odpowiedź na leczenie pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Tuchayi 2024 [23] ^a	Poterszman 2025 [26]
	n/N (%)	n/N (%)
Ogólna odpowiedź (ORR)	13/44 (29,5)	bd
Całkowita odpowiedź (CR)	1/44 (2,3)	bd
Częściowa odpowiedź (PR)	12/44 (27,3)	bd
Stabilna choroba (SD)	18/44 (40,9)	16/109 (14,7)
Progresja choroby (PD)	10/44 (22,7)	bd
Nieznana odpowiedź	bd	bd

a) W publikacji Tuchayi 2024 [23] przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w grupie 44 pacjentów z mierzalną chorobą.

5.3.1.3. ODPOWIEDŹ PSA

Odpowiedź PSA, definiowana jako potwierdzone obniżenie PSA o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych, wystąpiła u od 41% do 66% pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tabela 38).

Tabela 38.
Odpowiedź PSA na leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Gafita 2024 [20]	Muniz 2025 [22]	Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]	Losee 2025 [25]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Potwierdzone obniżenie PSA $\geq 50\%$	30/74 (40,5) ^a	123/256 (48,0) ^d	60/99 (60,6) ^b	81/122 (66,4)	66/146 (45%)	64/126 (50,8)	54/100 (54,0) ^{c,e}

a) U 2/76 pacjentów brakowało wyników oznaczeń PSA w momencie baseline i nie zostali uwzględnieni w ocenie odpowiedzi PSA.

b) 95%CI = [0,50; 0,69].

c) Brak istotnej statystycznie różnicy między podgrupą pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP (59,6%), a podgrupą chorych leczonych uprzednio inhibitorami PARP (49,1%), p=0,29.

d) W badaniu Muniz 2025 [22], odpowiedź PSA uzyskał podobny odsetek pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + ARPI (49,1%) oraz leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bez ARPI (47,3%), p=0,786.

e) W badaniu Raychaudhuri 2025 [28] w podgrupie pacjentów z mutacjami BRCA2 nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP, odpowiedź PSA została osiągnięta przez 6/9 (69%) chorych, a wśród pacjentów z mutacjami BRCA2 leczonych uprzednio inhibitorami PARP – 6/17 (35%), p=0,009; z kolei w podgrupie pacjentów z mutacjami ATM nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP, odpowiedź PSA została osiągnięta przez 13/16 (81%) chorych, a wśród pacjentów z mutacjami ATM leczonych uprzednio inhibitorami PARP – 14/19 (74%), p=0,59.

ANALIZA W PODGRUPACH

Obniżenie PSA $\geq 50\%$, będące warunkiem uzyskania odpowiedzi PSA, występowało rzadziej w grupie pacjentów z przerzutami do wątroby, niż wśród chorych bez przerzutów do wątroby (30% vs 50%) (Tabela 39).

Tabela 39.
Odpowiedź PSA (obniżenie PSA $\geq 50\%$) na leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza w podgrupach (Muniz 2024 [21])

Podgrupa	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	
	n/N (%)	
Przerzuty do wątroby	Tak	13/43 (30,2)
	Nie	106/213 (49,8)

5.3.2. Bezpieczeństwo

Tabela 40.
Bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy		Gafita 2024 [20]	Tuchayi 2024 [23]
		n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji [mies.]		12 mies.	7,5 mies.
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	0/76 (0,0)	bd
	≥ 3 . st.	0/76 (0,0)	bd
Zgon związany z leczeniem	-	0/76 (0,0)	bd
Niedokrwistość	ogółem	19/76 (25,0)	bd
	≥ 3 . st.	9/76 (11,8)	33/99 (33,3)
Małopłytkowość	ogółem	25/76 (32,9)	bd

Punkt końcowy		Gafita 2024 [20]	Tuchayi 2024 [23]
		n/N (%)	n/N (%)
Leukopenia	≥3. st.	3/76 (3,9)	21/99 (21,2)
	ogółem	30/76 (39,5)	bd
	≥3. st.	1/76 (1,3)	7/99 (7,1)
Limfopenia	ogółem	40/76 (52,6)	bd
	≥3. st.	19/76 (25,0)	bd
Suchość w ustach	ogółem	23/76 (30,3) ^a	43/99 (43,4)
Zmęczenie	ogółem	10/76 (13,2)	bd
Nudności	ogółem	4/76 (5,3)	bd

a) Przemijająca kserostomia o stopniu nasilenia 1 lub 2.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Dostępna jest informacja ze strony FDA, zgodnie z którą w okresie od lipca do września 2022 roku odnotowano 2 potencjalne sygnały dot. ryzyka / nowe informacje dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pluvicto zidentyfikowane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FAERS). Pierwsze z odnotowanych zgłoszeń dotyczyło zespołu lizy guza, natomiast drugie – wynaczynienia. W obu przypadkach FDA oceniło istnienie potrzeby podjęcia dalszych działań [48].

Na stronach europejskiej agencji EMA zamieszczono informacje o produkcie leczniczym Pluvicto, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE od 09.12.2022 r. i jest dodatkowo monitorowany (oznaczony symbolem czarnego trójkąta) celem poprawy zgłaszania AE, które mogą być związane ze stosowaniem tego produktu [49].

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium około 150 państw członkowskich, od czasu kiedy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 został udostępniony dla pacjentów (rok 2017) zareportowano łącznie 8700 rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 41) [50].

Tabela 41.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 raportowanych przez WHO (stan na 09.02.2025 r.) [50]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	590
Zaburzenia serca	63

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia słuchu i błędnika	6
Zaburzenia endokrynologiczne	14
Zaburzenia wzroku/oka	30
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	298
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7159
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	41
Zaburzenia układu immunologicznego	4
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	258
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	198
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	950
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	114
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	112
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	391
Zaburzenia układu nerwowego	147
Problemy z produktem	22
Zaburzenia psychiczne	61
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	167
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12
Zaburzenia układu oddechowego	87
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	32
Okoliczności społeczne	1
Zaburzenia naczyniowe	63

6.1. Analiza zgłoszeń dot. bezpieczeństwa stosowania leku do systemu FAERS

Badania Wu 2024 [29] oraz Zhao 2025 [30] miały na celu wyjaśnienie zależności pomiędzy leczeniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a zdarzeniami niepożądanymi (AE) raportowanymi w publicznie dostępnym systemie zgłaszania AE amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FAERS). Dane dostępne w systemie FAERS są aktualizowane co kwartał.

W badaniu Wu 2024 [29], w okresie od pierwszego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r. zidentyfikowano 6266 unikalnych zgłoszeń dla terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Podobnie w badaniu Zhao 2025 [30], dane zbierano w okresie od drugiego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r. Dla terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zidentyfikowano 870 unikalnych zdarzeń.

Zdarzenia niepożądane w obu próbach standaryzowano z wykorzystaniem terminologii *MedDRA* v.26.1. oraz przeprowadzono usuwanie duplikatów danych. Uwzględniono zgłoszenia, w których ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 został skategoryzowany jako główny lek przypisany do danego AE (ang. *primary suspect*). Charakterystykę badań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 42). Szczegółowa ocena wiarygodności dostępna jest w aneksie C.4, punktację obniżono ze względu na retrospektywną analizę danych i brak przeprowadzonej w sposób konsekutywny rekrutacji pacjentów do ocenianych badań.

Tabela 42.
Charakterystyka badań przeprowadzonych w oparciu o zgłoszenia zdarzeń niepożądanych do systemu FAERS

Badanie	Wu 2024 [29]	Zhao 2025 [30]
Kryteria włączenia	Unikalne zgłoszenia dla terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 raportowane do systemu FAERS od pierwszego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r.	Unikalne zgłoszenia dla terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego raportowane do systemu FAERS od drugiego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r.
Kryteria wykluczenia	Nieprawidłowe rekordy (np. data wystąpienia AE poprzedzająca datę przyjęcia ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 lub data wystąpienia AE poprzedzająca datę rejestracji ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Nieprawidłowe rekordy
Populacja	ogółem	pacjentów z rakiem gruczołu krokowego
Liczba unikalnych zgłoszeń dla terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	6268	870
Wiek [lata], liczba zgłoszeń (%)	18–65	74 (1,2)
	65–75	167 (2,7)
	65–85	bd
	≥75	294 (33,8)
	>85	bd
	nie raportowano	21 (2,4)
Dawka ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, liczba zgłoszeń (%)	7,4 GBq	5863 (93,6)
	<7,4 GBq	484 (55,6)
	nie raportowano	396 (45,5)
Obszar raportowania, liczba zgłoszeń (%)	Azja	56 (6,4)
	Ameryka	418 (48,1)
	Afryka	bd
	Australia	bd
	Europa	bd
	Stany Zjednoczone	665 (76,4)
	Francja	665 (76,4)
	Niemcy	75 (8,6)
	Wielka Brytania	28 (3,2)
		19 (2,2)

Badanie	Wu 2024 [29]	Zhao 2025 [30]
Kanada	bd	19 (2,2)
Oceniane punkty końcowe	• Bezpieczeństwo terapii (MedDRA v26.1)	• Bezpieczeństwo terapii (MedDRA v26.1)
Metodyka	Badanie z zakresu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (<i>pharmacovigilance</i>)	Badanie z zakresu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii (<i>pharmacovigilance</i>)
Utrata z badania	nd	nd
Okres interwencji/obserwacji	bd	bd
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVD	IVD
Ocena wiarygodności w skali NICE	6/8	6/8
Kraj/rejestr	System FAERS	System FAERS
Sponsor	Tianjin Municipal Health Commission. Nr projektu: TJSJMYXYC-D2-026.	brak

Liczbę i odsetek zgłoszeń do systemu FAERS, zdarzeń niepożądanych u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przedstawiono poniżej. W pracy Wu 2024 [29], większość zgłoszeń zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych wg systemów i narządów nie spełniła kryterium istotności, jedynie „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” spełniły kryterium istotności i występowały często (Tabela 44). W badaniu Zhao 2025 [30], raportowane zgłoszenia zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych wg systemów i narządów spełniły kryterium istotności w przypadku zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania (Tabela 45).

W analizie Wu 2024 [29], podobnie jak w badaniu rejestracyjnym VISION, raportowano niedokrwistość, suchość w ustach, ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, obniżenie stężenia hemoglobiny, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, obniżenie liczby płytek krwi (Tabela 46). Poza tym wskazano istotność statystyczną oszacowań uzyskano dla ucisku na rdzeń kręgowy, obniżenia libido i zmniejszenia liczby komórek krwi. Dodatkowo, w analizie Zhao 2025 [30], zwrócono uwagę na nieraportowane wcześniej w ulotce dla pacjenta zdarzenia takie jak utrata libido, wodonercze, częstoskurcz nadkomorowy, zespół lizy guza oraz zaostrzenie objawów nowotworu (Tabela 47).

Po zestawieniu wyników oszacowań dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z oszacowaniami dla innych terapii rekomendowanych w mCRPC, zgłoszenia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania pozostawały znamienne związane ze stosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, podobnie jak zmniejszenie liczby komórek krwi, ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego oraz zaburzenia wyników badań laboratoryjnych. W analizie Wu 2024 [29], w przeciwieństwie do działań niepożądanych wymienianych w charakterystyce produktu leczniczego Pluvicto, nie potwierdzono zwiększonej toksyczności na przewód pokarmowy,

zaburzeń układu nerwowego, ani zakażeń układu moczowego (co wynikało z wysokiej liczby zgłoszeń dla różnych leków stosowanych w terapii mCRPC).

Tabela 43.

Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do systemu FAERS

Zdarzenia niepożądane	Wu 2024 [29]	Zhao 2025 [30]
	liczba zgłoszeń (%)	liczba zgłoszeń (%)
Zgon	981 (15,7)	194 (22,3)
AE zagrażające życiu	18 (0,3)	14 (1,6)
Hospitalizacja	239 (3,8)	121 (13,9)
Niepelnosprawność	10 (0,2)	9 (1,0)
Inne SAE (znaczące zdarzenia medyczne)	365 (5,8)	532 (61,1)

Tabela 44.
Zestawienie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Wu 2024 [29])

Zdarzenia niepożądane	a	b	c	d	ROR [95% CI]	PRR [95% CI]	EBGM [95% CI]	IC [IC025]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	201	6 065	6 121	67 576	0,75 [0,65; 0,86]	0,76 [0,66; 0,87]	0,76 [0,66; 0,87]	-0,40 [-0,60]
Zaburzenia serca	44	6 222	3 688	70 009	0,15 [0,11; 0,20]	0,16 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,20]	-2,65 [-3,08]
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	6 263	253	73 444	0,09 [0,03; 0,29]	0,09 [0,03; 0,29]	0,09 [0,04; 0,20]	-3,25 [-4,76]
Zaburzenia słuchu i błędnika	5	6 261	747	72 950	0,07 [0,03; 0,17]	0,07 [0,03; 0,17]	0,08 [0,04; 0,15]	-3,66 [-4,87]
Zaburzenia endokrynologiczne	3	6 263	507	73 190	0,06 [0,02; 0,20]	0,06 [0,02; 0,20]	0,07 [0,03; 0,16]	-3,76 [-5,26]
Zaburzenia wzroku/oka	20	6 246	2 223	71 474	0,08 [0,05; 0,12]	0,08 [0,05; 0,12]	0,08 [0,05; 0,12]	-3,63 [-4,26]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	156	6 110	12 563	61 134	0,15 [0,13; 0,18]	0,17 [0,15; 0,20]	0,17 [0,14; 0,20]	-2,51 [-2,74]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 463	803	29 815	43 882	11,20 [10,40; 12,06]	2,31 [2,29; 2,33]	2,30 [2,24; 2,36]	1,20 [1,15]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	26	6 240	1 638	72 059	0,20 [0,13; 0,29]	0,20 [0,14; 0,29]	0,19 [0,13; 0,27]	-2,30 [-2,85]
Zaburzenia układu immunologicznego	1	6 265	953	72 744	0,00 [0,00; 0,04]	0,01 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,03]	-7,00 [-9,27]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	176	6 090	7 650	66 047	0,19 [0,16; 0,22]	0,21 [0,18; 0,24]	0,21 [0,18; 0,24]	-2,24 [-2,45]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	100	6 166	18 768	54 929	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,07]	0,06 [0,04; 0,07]	-4,19 [-4,47]
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	572	5 694	14 295	59 402	0,77 [0,70; 0,84]	0,79 [0,73; 0,85]	0,79 [0,72; 0,85]	-0,34 [-0,47]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	66	6 200	4 779	68 918	0,21 [0,17; 0,27]	0,22 [0,17; 0,28]	0,21 [0,17; 0,27]	-2,17 [-2,51]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	66	6 200	7 768	65 929	0,10 [0,08; 0,13]	0,11 [0,09; 0,14]	0,11 [0,09; 0,14]	-3,15 [-3,50]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	213	6 053	9 363	64 334	0,41 [0,36; 0,47]	0,43 [0,38; 0,49]	0,43 [0,38; 0,49]	-1,21 [-1,40]
Zaburzenia układu nerwowego	101	6 165	11	62 264	0,09 [0,08; 0,12]	0,11 [0,09; 0,13]	0,11 [0,09; 0,13]	-3,19 [-3,47]
Ciąża, poród i okoliczności okołoporodowe	0	6 266	74	73 623	nd	nd	nd	nd
Problemy z produktem	10	6 256	5 173	68 524	0,03 [0,02; 0,06]	0,03 [0,02; 0,06]	0,03 [0,02; 0,06]	-4,91 [-5,79]
Zaburzenia psychiczne	53	6 213	6 218	67 479	0,08 [0,06; 0,10]	0,08 [0,06; 0,11]	0,08 [0,06; 0,11]	-3,57 [-3,96]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	82	6 184	4 031	69 666	0,34 [0,27; 0,42]	0,35 [0,28; 0,43]	0,34 [0,27; 0,42]	-1,53 [-1,84]

Zdarzenia niepożądane	a	b	c	d	ROR [95% CI]	PRR [95% CI]	EBGM [95% CI]	IC [IC025]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7	6 259	2 176	71 521	0,08 [0,04; 0,17]	0,08 [0,04; 0,17]	0,09 [0,04; 0,15]	-3,54 [-4,57]
Zaburzenia układu oddechowego	63	6 203	6 272	67 425	0,10 [0,08; 0,13]	0,11 [0,09; 0,14]	0,11 [0,09; 0,14]	-3,15 [-3,51]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	23	6 243	6 761	66 936	0,03 [0,02; 0,05]	0,04 [0,02; 0,05]	0,04 [0,03; 0,06]	-4,77 [-5,35]
Okoliczności społeczne	1	6 265	758	72 939	0,01 [0,00; 0,09]	0,01 [0,00; 0,09]	0,02 [0,00; 0,07]	-5,75 [-8,02]
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	6 266	6 194	67 503	nd	nd	nd	nd
Zaburzenia naczyniowe	40	6 226	9 307	64 390	0,12 [0,09; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	-2,95 [-3,39]

a – liczba AE szczególnego zainteresowania dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; b – liczba pozostałych AE dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; c – liczba AE szczególnego zainteresowania dla pozostałych leków w systemie FAERS; d – liczba pozostałych AE dla pozostałych leków w systemie FAERS.

ROR (ang. reporting odds ratio) – iloraz szans dla zgłoszeń: $(a/b)/(c/d)$.

PRR (ang. proportional reporting ratio) – proporcjonalny iloraz zgłoszeń: $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

ROR i PRR odzwierciedlają iloraz pomiędzy obserwowanym odsetkiem zgłoszeń AE i oczekiwanym odsetkiem zgłoszeń AE. Wyższe wartości ROR i PRR wskazują na silniejszy związek pomiędzy stosowaniem leku, a określonym AE.

EBGM (ang. empiric bayes geometric mean) – doświadczalna bayesowska średnia geometryczna: $a/(a+b+c+d)/((a+c)/(a+b))$. Zapewnia bardziej stałe oszacowanie niż ROR, zmniejszenie liczby potencjalnie fałszywie dodatnich sygnałów z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku.

BCPNN (ang. bayes confidence propagation neural network) – sieć neuronowa ułności propagacji w ujęciu bayesowskim.

IC (ang. information component) – składowa informacji odzwierciedla siłę zależności: $\log_2 [a/(a+b+c+d)/((a+c)/(a+b))]$.

IC025 – dolna granica 95% przedziału ułności dla IC.

Tabela 45.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Zhao 2025 [30])

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [χ ²]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Zaburzenia układu nerwowego	113	0,64 [0,53; 0,78]	0,66 [21,52]	0,66 [0,56]	-0,6 [-2,27]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	279	3,3 [2,91; 3,73]	3,03 [393,9]	3,03 [2,73]	1,6 [-0,07]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	74	0,22 [0,17; 0,27]	0,24 [204,12]	0,24 [0,2]	-2,06 [-3,73]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	682	1,91 [1,75; 2,09]	1,65 [211,58]	1,65 [1,53]	0,72 [-0,94]
Zaburzenia układu oddechowego	70	0,62 [0,49; 0,79]	0,63 [15,51]	0,63 [0,52]	-0,66 [-2,32]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	188	1,06 [0,92; 1,24]	1,06 [0,68]	1,06 [0,94]	0,08 [-1,58]
Zaburzenia serca	38	0,67 [0,48; 0,92]	0,67 [6,27]	0,67 [0,51]	-0,58 [-2,24]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	69	1,32 [1,04; 1,68]	1,31 [5,17]	1,31 [1,07]	0,39 [-1,28]

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [x2]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	99	0,66 [0,54; 0,8]	0,67 [17,19]	0,67 [0,57]	-0,58 [-2,25]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	205	4,41 [3,82; 5,09]	4,12 [492,93]	4,11 [3,65]	2,04 [0,37]
Zaburzenia wzroku/oka	22	0,51 [0,33; 0,77]	0,51 [10,35]	0,51 [0,36]	-0,96 [-2,63]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	63	1,18 [0,92; 1,52]	1,18 [1,69]	1,18 [0,95]	0,23 [-1,43]
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	275	1,93 [1,7; 2,18]	1,82 [108,45]	1,82 [1,64]	0,86 [-0,8]
Zaburzenia psychiczne	54	0,39 [0,3; 0,51]	0,4 [50,76]	0,4 [0,32]	-1,31 [-2,98]
Zaburzenia naczyniowe	34	0,66 [0,47; 0,92]	0,66 [5,93]	0,66 [0,5]	-0,59 [-2,26]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79	0,72 [0,58; 0,9]	0,73 [8,31]	0,73 [0,6]	-0,46 [-2,12]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	31	1,34 [0,94; 1,92]	1,34 [2,69]	1,34 [1]	0,42 [-1,25]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24	0,2 [0,13; 0,29]	0,2 [78,55]	0,2 [0,15]	-2,3 [-3,96]
Zaburzenia endokrynologiczne	3	0,41 [0,13; 1,28]	0,41 [2,5]	0,41 [0,16]	-1,27 [-2,94]
Zaburzenia słuchu i błędnika	5	0,53 [0,22; 1,28]	0,53 [2,07]	0,53 [0,26]	-0,91 [-2,58]
Problemy z produktem	5	0,11 [0,04; 0,26]	0,11 [36,67]	0,11 [0,05]	-3,18 [-4,85]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	0,47 [0,21; 1,04]	0,47 [3,6]	0,47 [0,24]	-1,09 [-2,76]
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0,18 [0,03; 1,27]	0,18 [3,78]	0,18 [0,03]	-2,48 [-4,15]
Zaburzenia układu immunologicznego	2	0,09 [0,02; 0,34]	0,09 [19,5]	0,09 [0,03]	-3,53 [-5,2]

a – liczba AE szczególnego zainteresowania dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; b – liczba pozostałych AE dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; c – liczba AE szczególnego zainteresowania dla pozostałych leków w systemie FAERS; d – liczba pozostałych AE dla pozostałych leków w systemie FAERS.

ROR (ang. *reporting odds ratio*) – iloraz szans dla zgłoszeń: $(a/b)/(c/d)$.

PRR (ang. *proportional reporting ratio*) – proporcjonalny iloraz zgłoszeń: $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

ROR i PRR odzwierciedlają iloraz pomiędzy obserwowanym odsetkiem zgłoszeń AE i oczekiwanym odsetkiem zgłoszeń AE. Wyższe wartości ROR i PRR wskazują na silniejszy związek pomiędzy stosowaniem leku, a określonym AE.

EBGM (ang. *empirical bayes geometric mean*) – doświadczalna bayesowska średnia geometryczna: $a/(a+b+c+d)/((a+c)/(a+b))$. Zapewnia bardziej stałe oszacowanie niż ROR, zmniejszenie liczby potencjalnie fałszywie dodatnich sygnałów z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku.

BCPNN (ang. *bayesian confidence propagation neural network*) – sieć neuronowa ufnosci propagacji w ujęciu bayesowskim.

IC (ang. *information component*) – składowa informacji odzwierciedla siłę zależności: $\log_2 [a/(a+b+c+d) / ((a+c)/(a+b))]$.

EBGM05 – dolna granica 95% przedziału ufnosci dla EBGM.

IC025 – dolna granica 95% przedziału ufnosci dla IC.

Tabela 46.

Zestawienie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zgodnie z terminologią preferowaną u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Wu 2024 [29])

Zdarzenia niepożądane	a	b	c	d	ROR [95% CI]	PRR [95% CI]	EBGM [95% CI]	IC [IC025]
Niedokrwistość	85	6 181	29 212	3 656 046	1,72 [1,39; 2,13]	1,71 [1,39; 2,11]	1,66 [1,31; 2,06]	0,75 [0,44]
Zaburzenia wyników badań krwi	17	6 249	3 381	3 681 877	2,96 [1,84; 4,77]	2,96 [1,84; 4,76]	2,78 [1,54; 4,45]	1,37 [0,69]
Suchość w ustach	48	6 218	12 702	3 672 556	2,23 [1,68; 2,97]	2,22 [1,68; 2,95]	2,16 [1,58; 2,87]	1,10 [0,69]
Zmniejszenie liczby komórek krwi	35	6 231	4 607	3 680 651	4,49 [3,22; 6,26]	4,47 [3,21; 6,23]	4,35 [3,08; 5,99]	2,00 [1,52]
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego	1 435	4 831	21 069	3 684 189	51,66 [48,63; 54,88]	40,06 [38,20; 42,00]	37,50 [35,6; 39,48]	5,19 [5,11]
Obniżenie stężenia hemoglobiny	50	6 216	16 506	3 668 752	1,79 [1,35; 2,36]	1,78 [1,35; 2,35]	1,69 [1,22; 2,26]	0,80 [0,39]
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	170	6 096	5 110	3 680 148	20,08 [17,20; 23,45]	19,57 [16,83; 22,75]	18,81 [16,13; 21,80]	4,10 [3,87]
Obniżenie libido	21	6 245	1 232	3 684 026	10,06 [6,53; 15,49]	10,03 [6,52; 15,42]	9,42 [5,97; 14,19]	2,78 [2,17]
Pancytopenia	32	6 234	8 757	3 676 501	2,16 [1,52; 3,05]	2,15 [1,52; 3,04]	2,04 [1,34; 2,92]	1,03 [0,53]
Obniżenie liczby płytek krwi	80	6 186	20 937	3 664 321	2,26 [1,81; 2,82]	2,25 [1,81; 2,8]	2,21 [1,75; 2,75]	1,13 [0,82]
Ucisk na rdzeń kręgowy	9	6 257	606	3 684 652	8,75 [4,53; 16,90]	8,73 [4,52; 16,86]	7,77 [3,76; 14,41]	2,22 [1,29]
Małopłytkowość	66	6 200	18 526	3 666 732	2,11 [1,65; 2,69]	2,10 [1,65; 2,66]	2,05 [1,57; 2,61]	1,03 [0,68]

a – liczba AE szczególnego zainteresowania dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; b – liczba pozostałych AE dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; c – liczba AE szczególnego zainteresowania dla pozostałych leków w systemie FAERS; d – liczba pozostałych AE dla pozostałych leków w systemie FAERS.

ROR (ang. reporting odds ratio) – iloraz szans dla zgłoszeń: $(a/b)/(c/d)$.

PRR (ang. proportional reporting ratio) – proporcjonalny iloraz zgłoszeń: $[a/(a + b)]/[c/(c + d)]$.

ROR i PRR odzwierciedlają iloraz pomiędzy obserwowanym odsetkiem zgłoszeń AE i oczekiwanym odsetkiem zgłoszeń AE. Wyższe wartości ROR i PRR wskazują na silniejszy związek pomiędzy stosowaniem leku, a określonym AE.

EBGM (ang. empirical bayes geometric mean) – doświadczalna bayesowska średnia geometryczna: $a/(a + b + c + d)/[(a + c)/(a + b)]$. Zapewnia bardziej stałe oszacowanie niż ROR, zmniejszenie liczby potencjalnie fałszywie dodatnich sygnałów z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku.

BGPN (ang. bayes confidence propagation neural network) – sieć neuronowa ufnosci propagacji w ujęciu bayesowskim.

IC (ang. information component) – składowa informacji odzwierciedla siłę zależności: $\log_2 [a(a + b + c + d)/((a + c)(a + b))]$.

IC025 – dolna granica 95% przedziału ufnosci dla IC.

Tabela 47.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgodnie z terminologią preferowaną u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Zhao 2025 [30])

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [χ ²]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Zmęczenie/astenia	98	2,28 [1,86; 2,79]	2,23 [67,47]	2,23 [1,88]	1,15 [-0,51]

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [x2]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Niedokrwistość	67	10,11 [7,92; 12,89]	9,85 [530,75]	9,79 [7,99]	3,29 [1,62]
Małopłytkowość	47	9,42 [7,05; 12,58]	9,25 [344,44]	9,2 [7,22]	3,2 [1,53]
Nudności	35	1,84 [1,32; 2,58]	1,83 [13,32]	1,83 [1,38]	0,87 [-0,79]
Suchość w ustach	32	16,26 [11,45; 23,09]	16,06 [447,16]	15,89 [11,85]	3,99 [2,32]
Obniżenie stężenia hemoglobiny	29	7,32 [5,07; 10,56]	7,24 [155,48]	7,21 [5,3]	2,85 [1,18]
Wymioty	26	2,13 [1,45; 3,14]	2,12 [15,48]	2,12 [1,53]	1,08 [-0,58]
Pancytopenia	25	9,81 [8,61; 14,57]	9,72 [194,46]	9,66 [6,94]	3,27 [1,6]
Utrata libido	21	32,35 [20,95; 49,95]	32,08 [618,3]	31,38 [21,82]	4,97 [3,3]
Zmniejszony apetyt	18	1,86 [1,17; 2,96]	1,85 [7,09]	1,85 [1,26]	0,89 [-0,78]
Obniżenie liczby płytek krwi	18	3,55 [2,23; 5,66]	3,54 [32,72]	3,53 [2,39]	1,82 [0,15]
Obniżenie liczby białych krwinek	15	3,58 [2,15; 5,95]	3,56 [27,6]	3,55 [2,32]	1,83 [0,16]
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	14	13,92 [8,21; 23,61]	13,85 [165,34]	13,72 [8,82]	3,78 [2,11]
Nietolerancja leku	14	4,35 [2,57; 7,36]	4,33 [35,75]	4,32 [2,78]	2,11 [0,44]
Zakażenie układu moczowego	13	2,83 [1,64; 4,88]	2,82 [15,26]	2,82 [1,78]	1,49 [-0,17]
Objawy toksyczności wywołane różnymi czynnikami	13	1,81 [1,05; 3,12]	1,81 [4,69]	1,81 [1,14]	0,85 [-0,81]
Ból kości	11	7,92 [4,37; 14,34]	7,89 [65,81]	7,85 [4,77]	2,97 [1,3]
Sepsa	10	2,1 [1,13; 3,92]	2,1 [5,76]	2,1 [1,25]	1,07 [-0,6]
Wysięk opłucnowy	9	3,96 [2,05; 7,62]	3,95 [19,76]	3,94 [2,28]	1,98 [0,31]
Leukopenia	9	4,83 [2,51; 9,3]	4,81 [27,13]	4,8 [2,77]	2,26 [0,6]
Utrata przytomności	8	2,43 [1,22; 4,88]	2,43 [6,73]	2,43 [1,36]	1,28 [-0,39]
Niewydolność wielonarządowa	8	3,97 [1,98; 7,95]	3,96 [17,65]	3,95 [2,21]	1,98 [0,31]
Hematotoksyczność	8	19,36 [9,62; 38,93]	19,3 [136,92]	19,05 [10,61]	4,25 [2,58]

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [x2]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Krwimocz	7	4,72 [2,24; 9,92]	4,71 [20,39]	4,7 [2,52]	2,23 [0,56]
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	6	3,42 [1,53; 7,63]	3,41 [10,22]	3,41 [1,74]	1,77 [0,1]
Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej	6	10,89 [4,87; 24,34]	10,87 [53,36]	10,79 [5,51]	3,43 [1,76]
Krwiak podtwardówkowy	6	11,15 [4,99; 24,92]	11,13 [54,87]	11,05 [5,64]	3,47 [1,8]
Obniżenie liczby erytrocytów	6	4,81 [2,16; 10,74]	4,8 [18,02]	4,79 [2,45]	2,26 [0,59]
Hipokalcemia	5	6,98 [2,9; 16,83]	6,97 [25,45]	6,94 [3,32]	2,79 [1,13]
Afazja	5	5,26 [2,18; 12,68]	5,25 [17,16]	5,24 [2,51]	2,39 [0,72]
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	5	2,49 [1,04; 6]	2,49 [4,45]	2,49 [1,19]	1,31 [-0,35]
Dysuria	5	3,29 [1,37; 7,91]	3,28 [7,92]	3,28 [1,57]	1,71 [0,04]
Zmniejszenie liczby komórek krwi	5	5,31 [2,2; 12,78]	5,3 [17,37]	5,28 [2,53]	2,4 [0,73]
Wodonercze	5	14,5 [6; 35,02]	14,47 [62,07]	14,33 [6,85]	3,84 [2,17]
Zniesienie odczuwania smaku	5	5,15 [2,14; 12,41]	5,15 [16,65]	5,13 [2,46]	2,36 [0,69]
Niewydolność szpiku	5	12,38 [5,13; 29,89]	12,36 [51,74]	12,26 [5,86]	3,62 [1,94]
Obniżenie jakości życia	4	7,37 [2,76; 19,7]	7,36 [21,87]	7,33 [3,22]	2,87 [1,2]
Odbarwienie stolca	4	5,56 [2,08; 14,84]	5,55 [14,86]	5,53 [2,43]	2,47 [0,8]
Cytoliza wątrobowa	4	2,8 [1,05; 7,46]	2,79 [4,59]	2,79 [1,23]	1,48 [-0,19]
Zmiana wątrobowa	4	21,46 [7,99; 57,67]	21,43 [76,74]	21,12 [9,24]	4,4 [2,72]
Zmiany stanu umysłowego	4	4,61 [1,73; 12,31]	4,6 [11,25]	4,59 [2,02]	2,2 [0,53]
Niedostateczny wzrost	4	27,3 [10,14; 73,49]	27,26 [99,25]	26,76 [11,68]	4,74 [3,06]
Uciśk na rdzeń kręgowy	4	32,51 [12,05; 87,67]	32,46 [119,2]	31,74 [13,84]	4,99 [3,31]
Cholestaza	4	4,91 [1,84; 13,1]	4,9 [12,38]	4,89 [2,15]	2,29 [0,62]

Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR [95% CI]	PRR [x2]	EBGM [EBGM05]	IC [IC025]
Cytopenia	4	4,65 [1,74; 12,43]	4,65 [11,42]	4,64 [2,04]	2,21 [0,54]
Zmniejszenie hematokrytu	4	5,73 [2,14; 15,3]	5,72 [15,51]	5,7 [2,5]	2,51 [0,84]
Częstoskurcz nadkomorowy	4	14,02 [5,23; 37,58]	14 [47,82]	13,87 [6,08]	3,79 [2,12]
Zespół lizy guza	3	4,61 [1,48; 14,34]	4,61 [8,45]	4,6 [1,78]	2,2 [0,53]
Zaostrzenie objawów nowotworu	3	69,12 [21,67; 220,44]	69,04 [191,72]	65,85 [24,95]	6,04 [4,34]
Zwiększone stężenie amylazy	3	17,21 [5,51; 53,76]	17,19 [45,19]	16,99 [6,55]	4,09 [2,41]

a – liczba AE szczególnego zainteresowania dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; b – liczba pozostałych AE dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617; c – liczba AE szczególnego zainteresowania dla pozostałych leków w systemie FAERS; d – liczba pozostałych AE dla pozostałych leków w systemie FAERS.

ROR (ang. *reporting odds ratio*) – iloraz szans dla zgłoszeń: $(a/b)/(c/d)$.

PRR (ang. *proportional reporting ratio*) – proporcjonalny iloraz zgłoszeń: $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

ROR i PRR odzwierciedlają iloraz pomiędzy obserwowanym odsetkiem zgłoszeń AE i oczekiwanym odsetkiem zgłoszeń AE. Wyższe wartości ROR i PRR wskazują na silniejszy związek pomiędzy stosowaniem leku, a określonym AE.

EBGM (ang. *empiric bayes geometric mean*) – doświadczalna bayesowska średnia geometryczna: $a/(a+b+c+d)/((a+c)/(a+b))$. Zapewnia bardziej stałe oszacowanie niż ROR, zmniejszenie liczby potencjalnie fałszywie dodatnich sygnałów z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku.

BCPNN (ang. *bayes confidence propagation neural network*) – sieć neuronowa ufnosci propagacji w ujęciu bayesowskim.

IC (ang. *information component*) – składowa informacji odzwierciedla siłę zależności: $\log_2 [a/(a+b+c+d)/((a+c)/(a+b))]$.

EBGM05 – dolna granica 95% przedziału ufnosci dla EBGM.

IC025 – dolna granica 95% przedziału ufnosci dla IC.

7. Wyniki opracowań wtórnych

7.1. Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 17 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w populacji pacjentów z mCRPC. Istotnym ograniczeniem, ale jednocześnie wartością dodaną tych analiz, jest fakt, że uwzględniały one także badania dotyczące terapii z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA syntetyzowanego w lokalnych laboratoriach. Oznacza to większą dowolność dawkowania oraz bardziej heterogeniczną grupę leczonych pacjentów, co z jednej strony może wpływać na jednorodność wyników, ale z drugiej – istotnie poszerza bazę dowodową dostępną dla tej formy terapii.

Poniżej (Tabela 48) zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji. Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie C.4.

Tabela 48.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
AISadi 2022 [31]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (od 2018 r. do 01.2022 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RWD, nRCT, RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T oraz 617	32 / 3127*	• Odpowiedź PSA • PFS • OS • profil bezpieczeństwa	¹⁷⁷Lu-PSMA stanowi skuteczną i bezpieczną terapię u pacjentów z mCRPC. Wyniki uwzględnionych badań wskazują, że leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pozwalało na uzyskanie odpowiedzi PSA u co najmniej 44% pacjentów. Mediana OS wynosiła od 10,7 do 56 mies., zaś rPFS od 3,6 do 16 mies. w zależności od badania. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania retrospektywne i prospektywne wskazuje na ogólnie niską toksyczność ocenianej terapii. W badaniu VISION terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC prowadziła do niemal 40% zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu z BSC.
Chi 2024 [32]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Google Scholar (styczeń 2013 r. do sierpień 2023 r.) oraz ASCO, ASCO-GU, ESMO, SNMMI (od 2020 r. do 2023 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, meta-analizy badań obserwacyjnych Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷ Lu-PSMA 617	12 / 3350	• PFS • OS • Czas do pogorszenia jakości życia • Czas do pogorszenia bólu • Jakość życia • Bezpieczeństwo	Wykazano, że terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 poprawia PFS i OS u pacjentów z postępującym PSMA+ mCRPC, którzy byli uprzednio leczeni ARPI lub ARPI i taksanami. Najczęstsze raportowane AE obejmują: suchość w ustach, zmęczenie, nudności, biegunkę i cytopenię. Nie zostało jeszcze dokładnie określone miejsce terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w schemacie leczenia pacjentów z mCRPC. Obecny wymóg regulacyjny dotyczący wcześniejszego leczenia chemioterapią jest problematyczny, ponieważ wykazano w badaniach populacyjnych, że większość pacjentów z mCRPC w Kanadzie nigdy nie otrzymuje taksanów w trakcie trwania choroby z powodu chorób współistniejących, które są powszechne w tej populacji pacjentów, która jest na ogół w podeszłym wieku.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Ciccarese 2025 [33]	Populacja docelowa: pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: Medline (PubMed), CENTRAL, biblioteka Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) (do października 2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T	5 / 1823	• rPFS • odpowiedź PSA • ORR • OS	Do przeglądu systematycznego włączono badania o znacznej heterogeniczności (różnice w zakresie populacji, interwencji i komparatora). Wyniki metaanalizy 5 badań RCT wskazywały na korzyść z terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z komparatorami w zakresie poprawy rPFS (HR [95%CI = 0,55 [0,43; 0,71]], PSA-PFS (HR [95%CI = 0,53 [0,41; 0,67]] oraz ORR (HR [95%CI = 3,55 [1,91; 6,60]]). Nie stwierdzono znaczącego statystycznie wpływu na wydłużenie OS u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z komparatorami (HR [95%CI = 0,92 [0,65; 1,31]], jednak dane z badań włączonych do metaanalizy były często niewystarczające do oceny tego punktu końcowego.
Dai 2025 [34]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Embase, Web of Science, Scopus, CENTRAL (do lutego 2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, nRCT, badania obserwacyjne Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ²²⁵Ac-PSMA	87 / 7826*	• Odpowiedź PSA • OS • PFS • Profil bezpieczeństwa • Jakość życia	Wyniki przeglądu są obciążone niepewnością ze względu na znaczną heterogeniczność. Uwzględnione w analizie ilościowej danych badania miały różną metodykę i różne interwencje (w tym produkt gotowy, produkt samodzielnie syntetyzowany w laboratorium, produkt zmodyfikowany i brak dokładnych informacji na temat produktu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA wyniósł 49% dla ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 oraz 60% dla ²²⁵Ac-PSMA u pacjentów z mCRPC. Zgodnie z wynikami analiz, do kluczowych czynników związanych z odpowiedziami PSA i wynikami przeżycia, należą wyjściowy poziom hemoglobiny i obecność przerzutów trzewnych. Mimo częstej niedokrwistości u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Terapię ¹⁷⁷Lu-PSMA wiązała się z poprawą jakości życia.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
von Eyben 2024 [35]	Populacja docelowa: pacjenci z rakiem prostaty wysokiego ryzyka Przeszukane bazy: Google Scholar, PubMed (od 2021 r. do marca 2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Radioligand na bazie PSMA	2 / 629	• Odpowiedź PSA • PFS • OS	Dwa odnalezione badania udokumentowały skuteczność łączenia ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 z ARPI. Jedno badanie wykazało, że zastosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 wzmacnia efekt ENZA w leczeniu pierwszego rzutu. Inne badanie wykazało, że połączenie ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 i ABI w leczeniu drugiego rzutu zwiększyło OS w porównaniu z monoterapią ¹⁷⁷Lu-PSMA 617. Oceniane badania RCT są zgodne z zaleceniami PCWG3. Badania TheraP i VISION wykazały, że PSMA-RLT jako monoterapia trzeciej linii jest tak samo skuteczna jak inne ustalone leki, lecz ma mniej działań niepożądanych. Badania retrospektywne i metaanaliza wykazały, że pacjenci bez DOC, którym podawano monoterapię drugiej linii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, żyli dłużej niż pacjenci, u których nie stosowano DOC, u których podawano monoterapię trzeciej linii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.
von Eyben 2021 [36]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 01.01.2006 r. do 30.06.2021 r.), ręczne przeszukiwanie referencji odnalezionych badań Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa (NMA) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	<u>Interwencje uwzględnione w NMA:</u> ¹⁷⁷Lu-PSMA Mitoksantron Iksabepilone KAB KAB + custirsen ABI/ENZA	2 / 650	• Odpowiedź PSA • Redukcja PSA • rPFS • OS	Przegląd obejmował wiele interwencji stosowanych w leczeniu mCRPC w trzeciej linii leczenia. Zastosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 skutkowało 1,3-krotnie większym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź PSA w porównaniu z leczeniem abirateronem, enzalutamidem, mitoksantronem lub KAB. Prawdopodobieństwo uzyskania przez ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 najlepszego wyniku odnoszącego się do odpowiedzi PSA spośród badanych terapii wynosiło 97,6%. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 skutkowało 1,1-krotnie wyższym prawdopodobieństwem rPFS w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Ogólnie wnioskuje się, że ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w 3. linii leczenia mCRPC jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną.
von Eyben 2020 [37]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Embase, i ClinicalTrials.gov (do 31.09.2020 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, RWD, nRCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ²²³AcT PRLT	36 / 2346*	• Odpowiedź PSA • OS • Profil bezpieczeństwa	Leczenie ¹⁷⁷Lu PRLT pacjentów mCRPC jest skuteczne i bezpieczne. Mediana OS wyniosła 16 mies. Odpowiedź PSA wystąpiła u połowy pacjentów i związana była z dłuższym OS w stosunku do pacjentów bez odpowiedzi PSA. U blisko 10% chorych wystąpiła toksyczność hematologiczna, w tym najczęściej raportowano poważną anemię (w stopniu 3.).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Fuoco 2022 [38]	Populacja docelowa: pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed/MEDLINE (do 03.2021 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RWD, nRCT, RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ¹⁷⁷Lu-PSMA 617	Bezpieczeństwo: 22 / 947* Skuteczność: 29 / 2041*	• Odpowiedź PSA • Odpowiedź oceniana w badaniach obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST i PERCIST • Poprawa stanu klinicznego • OS • Profil bezpieczeństwa	Zebrane w przeglądzie dane wskazują na skuteczność w zakresie poprawy przeżycia oraz bezpieczeństwo związane ze stosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów spowodowaną tym, że większość uwzględnionych badań miało kierunek retrospektywny i było prowadzonych w heterogennej populacji pacjentów, leczonych w różnych schematach. W ostatnim czasie, prowadzone były także badania RCT (TheraP oraz VISION). W przeglądzie nie analizowano wyników badania włączonego do analizy.
Francini 2024 [39]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, ASCO, ESMO (do 15.06.2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania prospektywne, RCT, meta-analizy, badania retrospektywne, abstrakty Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	PARPI + ARPI + ADT PARPI + ADT Radioizotopy + ARPI + ADT Radioizotopy + ADT ARPI + taksany + ADT ARPI + ARPI + ADT ARPI + ADT Taksany + ADT Sipuleucel-T + ADT	4 / 1661	• PFS • OS • Odpowiedź PSA • rPFS • ibPFS	¹⁷⁷Lu-PSMA-617 może być stosowany w drugiej linii leczenia u pacjentów PSMA+ i braku niezgodności w 2-[¹⁸F]FDG PET CT, jednak dowody potwierdzające skuteczność nie są mocne. Dane z prospektywnych badań oceniających bezpośrednie porównania, kombinacje lub sekwencje są przydatne, nie są jednak wystarczające do określenia idealnego schematu terapii.
van der Gaag 2022 [40]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science Core Collection (do 17.10.2022 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RWD, nRCT, RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T oraz 617	46 / 2579*	• Farmakokinetyka • Farmakodynamika • OS • Zdarzenia niepożądane	Wykazano, że większe dawki skumulowane są związane z dłuższym OS. Zwiększone specyficzne wiązanie radioligandu z PSMA na komórkach rakowych wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie, zaś niespecyficzne wiązanie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia toksyczności. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA była kserostomia, zdarzenia hematologiczne i nefrotoksyczność.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Hatano 2023 [41]	Populacja: pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed/ MEDLINE (styczeń 2022 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	ABI, ENZ, DOC, KAB, Sipuleucel-T, Ra-223, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, olaparib, ipatasertib	2 / 1031	• rPFS • OS • Odpowiedź PSA	W przeglądzie przytoczono wyniki dwóch badań RCT (VISION oraz TheraP) z zakresu skuteczności ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. W badaniu VISION HR dla rPFS wyniósł 0,40 99,2% CI [0,29; 0,57], dla OS wyniósł 0,62 95%CI [0,52; 0,74] na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC. Stwierdzono, że ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 stanowi nową, potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym, PSMA dodatnim mCRPC.
Labriola 2021 [42]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Medline (bd) Metodyka badań włączonych do przeglądu: bd Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Inhibitory PARP Przeciwciała anti-PD1 SARD (degradatory rec. androgenowego) ¹⁷⁷Lu-PSMA Terapia BiTE Terapia CAR T-cell Inhibitory szlaku PI3K-Akt-mTOR Inhibitory EZH2	4 / bd*	• Odpowiedź PSA • Profil bezpieczeństwa	Terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest dobrze tolerowana. Do najistotniejszych zdarzeń niepożądanych należy toksyczność hematologiczna. W przeglądzie nie przedstawiono dokładnych wyników dla analizowanej interwencji.
Patell 2024 [43]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Google Scholar, clinicaltrials.gov (bd) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, RWD, badania retrospektywne Analiza danych: Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷ Lu-PSMA 617	40 / bd	• PFS • OS • Status ECOG • Odpowiedź PSA	Wykazano obiecujące wyniki leczenia mężczyzn z mCRPC za pomocą ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Wykazano niski profil toksyczności terapii i wydaje się być dobrze tolerowana u mężczyzn z oporną chorobą przerzutową. Zarówno badania retrospektywne, jak i prospektywne wykazały, że jest to skuteczna opcja leczenia po zastosowaniu nowych leków hormonalnych i chemioterapii.
Sadaghiani 2022 [44]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Medline (od 2019 r. do 06.2020 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RWD, nRCT, RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	¹⁷⁷Lu-PSMA I&T ¹⁷⁷Lu-PSMA 617 ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T oraz 617 ¹⁷⁷Lu-EB-PSMA 617	69 (56 dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617) / 4157 (3365 dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617)*	• Odpowiedź PSA • Spadek PSA • Ogólna przeżywalność	Wykazano, że pacjenci leczeni ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wykazywali większą odpowiedź PSA w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 5,33 [1,24; 22,90]). Wykazano, że spadek PSA wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów z mCRPC.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Williams 2022 [45]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z rakiem prostaty Przeszukane bazy: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library (od 2018 r. do 2022 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: prospektywne wieloośrodkowe badania Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	DOC ENZA ABI Apalutamid Darolutamid KAB Olaparyb ¹⁷⁷Lu-PSMA 617	2 / bd	• Odpowiedź PSA • rPFS • OS	Terapia z zastosowaniem radioligandu wiążącego się z PSMA stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z mCRPC. Wyniki badania VISION wskazują, że ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z BSC prowadzi do wydłużenia mediany OS (15,3 miesiące vs 11,3 miesiące) oraz rPFS (8,7 miesiące vs 3,4 miesiące). Terapia jest aktualnie oceniana również na wcześniejszych stadiach chorobowych.
Yan 2024 [46]	Populacja docelowa: pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: Embase, MEDLINE, CENTRAL (do 06.2023 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, badania post-hoc i open-label dla RCT, badania jednoramienne Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	ARAT Immunoterapie Terapie oparte na taksanach Inhibitory PARP Cabozantinib Mitoxantrone Rad-223 Rad-223 ¹⁷⁷[Lu-177]-PNT2002 Samotolisib ¹⁷⁷Lu-PSMA-617	1 / 551	• rPFS • OS • Odpowiedź PSA	Po zastosowaniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mediana rPFS wyniosła 8,8 miesiąca. 11,9% pacjentów stosujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przerwało leczenie, natomiast śmiertelność wyniosła 0,9%. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wykazał poprawę OS, PFS i czasu do progresji PSA w porównaniu ze standardem terapeutycznym.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Yanagisawa 2023 [47]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mCRPC Przeszukane bazy: PubMed, Medline (wrzesień 2022 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	DOC Sipuleucel-T Ra-223 ENZA ABI Apalutamid + ABI Ipatasertyb + ABI Olaparyb + ABI Niraparyb + ABI Kapiwasertyb + DOC Immunoterapia oparta na komórkach dendrytycznych + DOC KAB Bipolarna terapia androgenowa Olaparyb Atezolizumab + ENZA KAB ¹⁷⁷Lu-PSMA 617	2 / 1031	• PFS • OS • Profil bezpieczeństwa	Wykazano, że terapia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z BSC prowadzi do istotnego wydłużenia OS (HR = 0,62 95%CI [0,52; 0,74]) i rPFS (HR = 0,40 99,2% I [0,29; 0,57]. W trzeciej linii leczenia mCRPC jedynie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, KAB i olaparyb charakteryzowały się istotnym wydłużeniem rPFS względem grupy kontrolnej.

a) W przeglądzie oprócz badania dla produktu leczniczego Pluvicto uwzględniono również badania, w których ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 był samodzielnie syntetyzowany w laboratorium.

8. Wnioski

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego VISION, terapia radioligandem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w połączeniu z BSC znacząco wydłuża czas przeżycia (rPFS i OS) u pacjentów z postępującym mCRPC i ekspresją PSMA, którzy byli wcześniej leczeni ARPI oraz chemioterapią opartą na taksanach. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 20,9 miesiąca, pacjenci otrzymujący ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC żyli dłużej i pozostawali wolni od progresji choroby istotnie dłużej niż pacjenci leczeni wyłącznie BSC (mediana OS: 15,3 vs. 11,3 miesiąca; mediana rPFS: 8,7 vs. 3,4 miesiąca). Różnica w przeżyciu całkowitym została uznana przez ekspertów za klinicznie istotną [10, 51].

Co istotne, korzyści z dodania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do BSC nie ograniczają się wyłącznie do przeżycia. Terapia ta opóźnia wystąpienie powikłań kostnych, zwiększa odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie oraz poprawia wskaźniki kontroli choroby. Choć same wartości punktowe oceny jakości życia na zakończenie okresu obserwacji pozostają porównywalne między grupami, czas do jej pogorszenia jest istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, co oznacza, że dłużej zachowują oni sprawność i funkcjonalność oraz odczuwają mniejszy ból. Efekt ten został potwierdzony w ocenach jakości życia w skalach FACT-P, BPI-SF oraz EQ-5D-5L. Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Profil bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 uznano za akceptowalny, a ryzyko związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych za mniejsze niż korzyści wynikające z jego stosowania w grupie o ograniczonych możliwościach terapeutycznych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmowały objawy ogólne, suchość w ustach, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia hematologiczne. Pomimo wyższego ryzyka tych zdarzeń w grupie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, ich charakter był przewidywalny i kontrolowalny. Analiza częstości zgłaszanych zdarzeń z ujęciem czasu ekspozycji wskazuje, że choć AE ogółem występowały częściej w grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC to jednak AE w st. ≥ 3 . występowały zmiennie rzadziej w porównaniu z BSC. Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz w programach rozszerzonego dostępu (EAP), czyli w populacji niewyselekcjonowanej, wyniki pacjentów są zbliżone do tych uzyskanych w badaniu VISION. Mediana OS mieści się w przedziale od 8 do 21 miesięcy, w zależności od wyjściowej charakterystyki chorych, a u ponad połowy pacjentów obserwuje się spadek poziomu PSA o $\geq 50\%$. Warto podkreślić, że pacjenci uwzględniani w badaniach RWD często charakteryzują się większym obciążeniem klinicznym i gorszym stanem ogólnym w porównaniu do populacji badań rejestracyjnych. W tym kontekście uzyskane wyniki autorzy badań uznają za co najmniej satysfakcjonujące i potwierdzające skuteczność terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Analiza zgłaszanych AE w codziennej praktyce klinicznej potwierdza przewidywalny profil bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, zgodny z oczekiwaniami dla terapii stosowanej w zaawansowanej linii leczenia mCRPC. W trakcie leczenia najczęściej raportowane są zdarzenia o charakterze ogólnym i reakcje w miejscu podania oraz toksyczność hematologiczna. Natomiast częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i neurologicznego jest porównywalna z innymi terapiami stosowanymi w mCRPC. Dane te wskazują, że profil bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest dobrze scharakteryzowany i akceptowalny w kontekście dostępnych opcji terapeutycznych w tej fazie choroby.

Tabela 49.

Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC
Przeżycie całkowite (OS)	Populacja ITT	HR = 0,62 [0,52; 0,74], wartość p < 0,001
	Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019	HR = 0,63 [0,51; 0,79], wartość p = bd
Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS)	Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019	HR = 0,40 [0,33; 0,63], wartość p < 0,001
	Populacja ITT	HR = 0,43 [0,35; 0,55], wartość p = bd
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE)	Analiza podstawowa	HR = 0,50 [0,40; 0,62], wartość p < 0,001
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	Pacjenci z ≥ 1 zmianą docelową lub ≥ 1 zmianą inną niż docelowa na początku badania	RR = 17,87 [4,47; 71,35], NNT = 4 [3; 5]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	Pacjenci z ≥ 1 zmianą docelową lub ≥ 1 zmianą inną niż docelowa na początku badania	RR = 1,34 [1,17; 1,52], NNT = 5 [4; 8]
Czas do pogorszenia wyniku w skali FACT-P – ogółem	przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu	HR = 0,54 [0,45; 0,66], wartość p = bd
	bez uwzględniania progresji choroby i zgonu	HR = 0,46 [0,35; 0,61], wartość p < 0,001
Czas do pogorszenia wyniku w skali BPI-SF – nasilenie bólu	przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu	HR = 0,52 [0,43; 0,63], wartość p < 0,001
	bez uwzględniania progresji choroby i zgonu	HR = 0,45 [0,33; 0,60], wartość p < 0,001
Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L – ogółem	przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu	HR = 0,65 [0,54; 0,78], wartość p = bd
	bez uwzględniania progresji choroby i zgonu	HR = 0,49 [0,40; 0,62], wartość p = bd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC.

Mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

W dniu 5 marca 2019 r. nastąpiło wprowadzenie poprawek do protokołu – rozpoczęcie działań edukacyjnych w ośrodkach badawczych mających na celu zmniejszenie utraty pacjentów z ramienia kontrolnego

Tabela 50.

Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa dla porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

Punkt końcowy		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC
AE	ogółem	RR = 1,18 [1,11; 1,26], NNH = 6 [4; 10]
	≥3. st.	RR = 1,39 [1,14; 1,68], NNH = 6 [4; 14]
AE związane z leczeniem	ogółem	RR = 2,96 [2,38; 3,68], NNH = 1 [1; 2]
	≥3. st.	RR = 7,27 [3,63; 14,53], NNH = 4 [3; 5]
SAE	ogółem	RR = 1,31 [1,02; 1,67], NNH = 11 [6; 89]
	≥3. st.	RR = 1,26 [0,97; 1,64], RD = 0,07 [-0,01; 0,14]

Kolorem różowym oznaczono IS wyniki na korzyść BSC.

9. Ograniczenia

Przedstawione wyniki analizy klinicznej należy interpretować z uwzględnieniem następujących ograniczeń:

1. **Badanie VISION, dotyczące bezpośredniego porównania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 z BSC, nie było zaślepienie**, co było spowodowane regulacjami związanymi z oceną preparatu radiofarmaceutycznego i brakiem potrzeby stosowania protokołu ochrony po narażeniu na promieniowanie u pacjentów w grupie kontrolnej. Jednak ocenę pierwszorzędowych punktów końcowych przeprowadzono na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR ang. *blinded independent central review*) według kryteriów PCWG3, a ocenę całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) określano na podstawie BICR według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach łitych (RECIST 1.1), dzięki czemu uniknięto wpływu informacji o wynikach randomizacji poszczególnych pacjentów, na ocenę punktów końcowych. Brak zaślepienia powodował nierównomierną utratę pacjentów z ramion badania, w związku z tym po 5. marca 2019 r. wdrożono działania mające na celu zmniejszenie odsetka pacjentów z grupy kontrolnej przedwcześnie opuszczających badanie. Okres obserwacji w ramieniu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 był ponad 3-krotnie dłuższy niż w ramieniu kontrolnym (BSC), dlatego przeprowadzono liczne analizy wrażliwości dla oceny rPFS, których wyniki były spójne.
2. **Dane na temat bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w badaniu VISION pochodzą z relatywnie krótkiego okresu obserwacji** (30 dni od zakończenia terapii), co wiąże się z ryzykiem nieuwzględnienia AE mogących wystąpić w późniejszym czasie. W celu lepszego zrozumienia profilu bezpieczeństwa przeprowadzono analizę *post hoc*, uwzględniającą czas ekspozycji na leczenie oraz dłuższy okres obserwacji, wynikający z wydłużonego rPFS u pacjentów otrzymujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC. Wyniki tej analizy potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z BSC.
3. **Komparator w grupie kontrolnej (BSC)** – W badaniu VISION pacjenci w ramieniu kontrolnym (BSC) mieli możliwość dalszego stosowania inhibitorów szlaku AR (ARPI), pomimo wcześniejszego niepowodzenia takiego leczenia. Takie podejście nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, gdzie ponowne stosowanie ARPI po progresji nie jest standardem terapeutycznym. Może to prowadzić do różnic w skuteczności i wpływać na ocenę korzyści wynikających z zastosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w krajowych warunkach.

10. Dyskusja

Postępujący oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) pozostaje istotnym wyzwaniem klinicznym, a dostępne opcje terapeutyczne w zaawansowanych liniach leczenia często cechują się ograniczoną skutecznością. U pacjentów po niepowodzeniu terapii ARPI i chemioterapii opartej na taksanach rokowanie pozostaje złe, a niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w tej populacji są nadal istotne. Wprowadzenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, pierwszej zarejestrowanej terapii radioligandowej ukierunkowanej na PSMA, stanowi istotny krok w kierunku poprawy wyników leczenia u tych chorych.

Wyniki badania VISION, mimo pewnych ograniczeń metodycznych, jednoznacznie wykazały, że dodanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do BSC wydłuża przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (rPFS) oraz poprawia kontrolę objawów i jakość życia. Ryzyko progresji radiologicznej lub zgonu zmniejszyło się o 60%, a ryzyko zgonu o 38% w porównaniu do samej BSC. Eksperci kliniczni uznali tę różnicę w OS za klinicznie istotną [10, 51], co odegrało kluczową rolę w zatwierdzeniu terapii zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych.

Co więcej, leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 było związane z istotnym opóźnieniem pogorszenia jakości życia i nasilenia bólu, co stanowi niezwykle istotny aspekt terapii w tej populacji pacjentów. Ból, szczególnie kosztny, pozostaje jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych u pacjentów z mCRPC, prowadząc do znacznego pogorszenia jakości życia i ograniczenia sprawności funkcjonalnej [52]. W populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową ból jest jednym z głównych czynników wpływających na pogorszenie stanu ogólnego oraz konieczność intensyfikacji opieki paliatywnej. Skuteczna kontrola bólu kosztnego, a tym samym wydłużenie czasu do jego nasilenia, jest istotnym elementem poprawy jakości życia pacjentów i podkreśla kliniczne znaczenie terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Jednym z kluczowych zagadnień w interpretacji wyników badania VISION jest jednak składowa komparatora. Pacjenci w ramieniu kontrolnym otrzymywali BSC, z możliwością kontynuacji leczenia ARPI, mimo wcześniejszego niepowodzenia tego mechanizmu. Nie odzwierciedla to rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie po progresji na ARPI pacjenci zwykle nie są ponownie leczeni tą samą klasą leków [53]. Może to oznaczać, że rzeczywisty efekt dodania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 będzie większy, niż wynika to z badania.

Ważnym aspektem oceny ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest również profil bezpieczeństwa. Choć terapia radioligandowa budziła początkowo obawy związane z toksycznością, wyniki badania VISION oraz dostępne dane RWD wskazują, że profil działań niepożądanych jest dobrze scharakteryzowany, akceptowalny i możliwy do kontrolowania [54]. Najczęściej zgłaszane AE obejmują stany ogólne (np. zmęczenie), suchość w ustach oraz toksyczność hematologiczną, natomiast częstość zdarzeń ze strony układu pokarmowego, neurologicznego, czy ryzyko infekcji układu moczowego, które początkowo wskazywano jako potencjalnie częste, jest porównywalna do innych terapii stosowanych w mCRPC [29].

Warto również podkreślić, że w Polsce ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 byłoby dostępne w ramach programu lekowego, co oznacza, że pacjenci byłoby ściśle monitorowani, a leczenie wdrażano by tylko po spełnieniu określonych kryteriów kwalifikacji. Zorganizowany model opieki w ramach programu lekowego zapewniłby pacjentom odpowiedni nadzór medyczny oraz możliwość szybkiej interwencji w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, co dodatkowo zwiększa bezpieczeństwo stosowania terapii. Ponadto ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest wskazany w jasno określonej populacji pacjentów, identyfikowanej przed rozpoczęciem leczenia: pacjenci z mCRPC PSMA+. Ustalona maksymalna liczba cykli sprawia, że leczenie jest bardziej przewidywalne niż w przypadku innych terapii onkologicznych, które są podawane do czasu progresji.

Coraz więcej danych pochodzi również z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD), które dostarczają istotnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w mniej wyselekcjonowanej populacji pacjentów. Wyniki te potwierdzają skuteczność terapii, a mediana OS waha się od 8 do 21 miesięcy, w zależności od wyjściowej charakterystyki pacjentów. Warto zauważyć, że pacjenci w badaniach RWD często są bardziej obciążeni chorobą niż uczestnicy badań rejestracyjnych, co sugeruje, że uzyskane wyniki należy uznać za co najmniej satysfakcjonujące.

W kontekście strategii leczenia mCRPC coraz większe znaczenie zyskuje sekwencyjne stosowanie terapii radioligandowych. Wyniki badań REASSURE i RALU [55, 56], mimo że dotyczyły radioligandów syntetyzowanych w laboratoriach lokalnych, dostarczają istotnych dowodów na możliwość bezpiecznego sekwencyjnego stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 po wcześniejszym leczeniu Ra-223. Wykazano, że pacjenci, którzy otrzymali ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 po Ra-223, nie byli bardziej narażeni na ciężką toksyczność hematologiczną niż ci, którzy wcześniej nie otrzymywali Ra-223. Potwierdza to, że sekwencyjne wykorzystanie obu terapii radioligandowych jest możliwe i dobrze tolerowane, otwierając nowe możliwości terapeutyczne dla pacjentów z mCRPC, zwłaszcza tych, u których Ra-223 stosowano wcześniej w celu kontroli powikłań kostnych.

Podsumowując, wprowadzenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 do leczenia mCRPC stanowi przełom w terapii tej grupy pacjentów, zapewniając wydłużenie przeżycia, skuteczną kontrolę choroby oraz opóźnienie pogorszenia jakości życia. Korzyści kliniczne są dobrze udokumentowane, a profil bezpieczeństwa terapii pozwala na jej skuteczne wdrożenie w codziennej praktyce klinicznej.

Dane RWD dodatkowo wzmacniają dowody na skuteczność terapii w rzeczywistych warunkach, a możliwość sekwencyjnego stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 po Ra-223 otwiera nowe perspektywy leczenia dla pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby. Włączenie tej terapii do standardu leczenia może znacząco poprawić rokowanie i komfort życia pacjentów z mCRPC, odpowiadając na kluczowe niezaspokojone potrzeby tej populacji.

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154> (6.11.2023).
3. [REDACTED]
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4-quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
7. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, i in. (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091–1103.
8. Endocyte. (2022) NCT03511664 VISION: An International, Prospective, Open Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the Treatment of Patients With Progressive PSMA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664> (19.1.2023).
9. Novartis. (2021) CAAA617A12301 Technical result summary VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Dostęp: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17925> (3.3.2023).
10. EMA/871459/2022. (2022) Pluvicto: EPAR - Public assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf (25.2.2025).
11. Sartor O, Patel J, Wu J, Sawhney A, Ghouse R, Morris M. (2022) Impact of [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 on the risk of symptomatic skeletal events: A post-hoc analysis of the VISION trial. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 28(10):S26 A-Supplement.
12. Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, Vogelzang NJ, Kendi AT, Nordquist LT, Calais J, Nagarajah J, Beer TM, El-Haddad G, Brackman M, Desilvio M, Messmann RA, Sartor AO, Fizazi K. (2022) [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. *JCO* 40(16_suppl):5001–5001.
13. Yazdanpanah O, Calais J, Chi KN, De Bono JS, Deymann S, El-Haddad G, Herrmann K, Fizazi K, Ospina Gonzalez D, Kendi AT, Krause BJ, Morris MJ, Nagarajah J, Nordquist L, Sartor AO, i in. (2025) Efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with or without ARPIs for the treatment of mCRPC: VISION secondary analysis. *JCO* 43(5_suppl):121–121.
14. Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, Rahbar K, Chi KN, Morris MJ, Sartor O, Tagawa ST, Kendi AT, Vogelzang N, Calais J, Nagarajah J, Wei XX, Koshkin VS, Beauregard J-M, i in. (2023) Health-related quality of life and pain outcomes with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 24(6):597–610.
15. Chi KN, Armstrong AJ, Krause BJ, Herrmann K, Rahbar K, de Bono JS, Adra N, Garje R, Michalski JM, Kempel MM, Fizazi K, Morris MJ, Sartor O, Brackman M, DeSilvio M, i in. (2024) Safety Analyses of the Phase 3

- VISION Trial of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology* 85(4):382–391.
16. Herrmann K, Rahbar K, Eiber M, Sparks R, Baca N, Krause BJ, Lassmann M, Jentzen W, Tang J, Chicco D, Klein P, Blumenstein L, Basque J-R, Kurth J. (2024) Renal and Multiorgan Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the VISION Dosimetry Substudy. *J Nucl Med* 65(1):71–78.
 17. Murthy V, Voter AF, Nguyen K, Allen-Auerbach M, Chen L, Caputo S, Ledet E, Akerele A, Moradi Tuchayi A, Lawhn-Heath C, Wang T, Carducci MA, Pomper MG, Paller CJ, Czernin J, i in. (2024) Efficacy and Toxicity of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the U.S. Expanded-Access Program and Comparisons with Phase 3 VISION Data. *J Nucl Med* 65(11):1740–1744.
 18. Advanced Accelerator Applications. (2023) NCT04825652 Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Plan [CAAA617A12001M] to Provide Access to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825652> (10.2.2025).
 19. Calais J, Murthy V, Voter AF, Nguyen K, Allen-Auerbach M, Caputo S, Ledet E, Akerele A, Moradi Tuchayi A, Lawhn-Heath C, Carducci MA, Pomper MG, Paller CJ, Czernin J, Solnes LB, i in. (2024) Efficacy and Toxicity of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the U.S. Expanded-Access Program and Comparisons with Phase 3 VISION Data. *Journal of Clinical Oncology* 42:e17061.
 20. Gafita A, Voter A, Shesadri S, Spitz A, Marshall CH, Rowe SP, Markowski MC, Pomper MG, Civelek AC, Carducci MA, Denmeade SR, Young J, Pienta KJ, Paller CJ, Solnes LB. (2024) Initial Experience with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 After Regulatory Approval for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy, Safety, and Outcome Prediction. *J Nucl Med* 65(11):1724–1730.
 21. Muniz M, Sartor O, Orme JJ, Koch RM, Rosenow HR, Mahmoud AM, Andrews JR, Kase AM, Riaz IB, Belge Bilgin G, Thorpe MP, Kendi AT, Johnson GB, Ravi P, Kwon ED, i in. (2024) Outcomes for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Liver Metastasis Receiving [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 65(11):1724–1730.
 22. Muniz M, Sartor AO, Orme J, Koch R, Quevedo F, Kase AM, Riaz IB, Naqvi SAA, Andrews J, Thorpe M, Kendi AT, Bilgin GB, Johnson G, Kwon ED, Childs DS. (2025) Outcomes for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with and without concurrent use of ARPIs in patients with mCRPC. *JCO* 43(5_suppl):112–112.
 23. Tuchayi AM, Yadav S, Jiang F, Kim ST, Saelee RK, Morley A, Juarez R, Lawhn-Heath C, Wang Y, de Kouchkovsky I, Hope TA. (2024) Real-World Experience with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy After Food and Drug Administration Approval. *J Nucl Med* 65(5):735–739.
 24. Yadav S, Lowery B, Tuchayi AM, Jiang F, Saelee R, Aggarwal RR, Juarez R, Flavell RR, Hope TA. (2024) Impact of Posttreatment SPECT/CT on Patient Management During ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 65(9):1395–1401.
 25. Losee M, Kavanaugh M, Liu M, Borges N, Haberman V, Ritzer J, Wolanski A, Bhimaniya S, Choudhury AD, Hyun H, Stoltzenberg H, Kilbridge KL, Morgans A, Pomerantz M, Robertson M, i in. (2025) Outcome of Subsequent Therapies After ¹⁷⁷Lu-Vipivotide Tetraxetan for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Tertiary Cancer Center Experience. *The Prostate* 75(12):2488.
 26. Poterszman N, Hammer-Lefevre C, Porot C, Salvadori J, Barthélémy P, Somme F. (2025) Visceral metastases, platelet dynamics, and PSA decline: from biomarkers to better outcomes in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Theranostics* 15(9):3724–3732.
 27. Raychaudhuri R, Mo G, Tuchayi AM, Graham L, Gulati R, Pritchard CC, Haffner MC, Yezefski T, Hawley JE, Cheng HH, Yu EY, Grivas P, Montgomery RB, Nelson PS, Chen DL, i in. (2024) Genomic Correlates of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression and Response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *JCO Precis Oncol* (8):e2300634.
 28. Raychaudhuri R, Tuchayi AM, Low SK, Arafa AT, Graham LS, Gulati R, Pritchard CC, Montgomery RB, Haffner MC, Nelson PS, Yu EY, Hawley JE, Cheng HH, Mo G, Chen DL, i in. (2025) Association of Prior PARP Inhibitor Exposure with Clinical Outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Men with Castration-resistant Prostate Cancer and Mutations in DNA Homologous Recombination Repair Genes. *European Urology* 85(1):1400–1415.
 29. Wu S, Hu W, Chen M, Xiao X, Liu R. (2024) A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for Lutetium-177-PSMA-617. *Sci Rep* 14(1):25712.
 30. Zhao Y, Wang N, Zhang Z, Zhao X. (2025) Postmarketing safety of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy for prostate cancer: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Expert Opinion on Drug Safety* 1–9.
 31. AlSadi R, Bouhali O, Dewji S, Djekidel M. (2022) ¹⁷⁷Lu-PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Mini-Review of State-of-the-Art. *The Oncologist* 27(12):e957–e966.
 32. Chi KN, Yip SM, Bauman G, Probst S, Emmenegger U, Kollmannsberger CK, Martineau P, Niazi T, Pouliot F, Rendon R, Hotte SJ, Laidley DT, Saad F. (2024) ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of the Evidence and Implications for Canadian Clinical Practice. *Current Oncology* 31(3):1400–1415.

33. Ciccarese C, Bauckneht M, Zagaria L, Fornarini G, Beccia V, Lanfranchi F, Perotti G, Pinterpe G, Migliaccio F, Tortora G, Leccisotti L, Sambuceti G, Giordano A, Caffo O, Iacovelli R. (2025) Defining the Position of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy in the Treatment Landscape of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Targ Oncol* 20(1):103–112.
34. Dai Y-H, Chen P-H, Lee D-J, Andrade G, Vallis KA. (2025) A Meta-Analysis and Meta-Regression of the Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes Following Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Utilising Lutetium-177 and Actinium-225 in Metastatic Prostate Cancer. *European Urology* 87(4):398–408.
35. von Eyben FE, Virgolini I, Baum R. (2024) Review on the Increasing Role for PSMA-Based Radioligand Therapy in Prostate Cancer. *Cancers* 16(14):2520.
36. von Eyben FE, Kairemo K, Paller C, Hoffmann MA, Paganelli G, Virgolini I, Roviello G. (2021) ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy Is Favorable as Third-Line Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines* 9(8):1042.
37. von Eyben FE, Bauman G, von Eyben R, Rahbar K, Soydal C, Haug AR, Virgolini I, Kulkarni H, Baum R, Paganelli G. (2020) Optimizing PSMA Radioligand Therapy for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJMS* 21(23):9054.
38. Fuoco V, Argiroffi G, Mazzaglia S, Lorenzoni A, Guadalupi V, Franza A, Scalorbi F, Aliberti G, Chiesa C, Procopio G, Seregni E, Maccauro M. (2022) Update on radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: clinical aspects and survival effects. *Tumori* 108(4):315–325.
39. Francini E, Agarwal N, Castro E, Cheng HH, Chi KN, Clarke N, Mateo J, Rathkopf D, Saad F, Tombal B. (2025) Intensification Approaches and Treatment Sequencing in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology* 87(1):29–46.
40. van der Gaag S, Bartelink IH, Vis AN, Burchell GL, Oprea-Lager DE, Hendrikse H. (2022) Pharmacological Optimization of PSMA-Based Radioligand Therapy. *Biomedicines* 10(12):3020.
41. Hatano K, Nonomura N. (2023) Systemic Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Updated Review. *World J Mens Health* 41:e27.
42. Labriola MK, Atiq S, Hirshman N, Bitting RL. (2021) Management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer following potent androgen receptor inhibition: a review of novel investigational therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24(2):301–309.
43. Patell K, Kurian M, Garcia JA, Mendiratta P, Barata PC, Jia AY, Spratt DE, Brown JR. (2023) Lutetium-177 PSMA for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer: a systematic review. *Expert Review of Anticancer Therapy* 23(7):731–744.
44. Sadaghiani MS, Sheikhabaei S, Werner RA, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA, Solnes LB, Rowe SP. (2022) ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy effectiveness in metastatic castration-resistant prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *The Prostate* 82(7):826–835.
45. Williams IS, McVey A, Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K, Siva S, Azad AA, Murphy DG, Kasivisvanathan V, Lawrentschuk N, Frydenberg M. (2022) Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Medical Journal of Australia* 217(8):424–433.
46. Yan K, Balijepalli C, Gullapalli L, Joshy J, Kotum S, Druyts E. (2024) Efficacy and safety of interventions for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients progressing on androgen receptor-axis-targeted (ARAT) therapy: a systematic literature review. *Current Medical Research and Opinion* 40(10):1741–1752.
47. Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, Kimura T, Shariat SF. (2023) Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Current Opinion in Urology* Publish Ahead of Print.
48. FDA. (2022) July - September 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (3.6.2025).
49. EMA. Pluvicto. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto> (4.4.2023).
50. (2025) VigiAccess. PSMA-617 Lu-177. WHO Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (13.2.2025).
51. (2022) Multi-discipline review and evaluation - lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan - application number: 215833Orig1s000. FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215833Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
52. Castro E, Amin S, Niyazov A, Kirker M, Ribbands A, Butcher J, Walley M, Munir M, Barata PC. (2025) Health-related quality of life in patients with metastatic prostate cancer: Results from an international real-world survey. *JCO* 43(5_suppl):106–106.
53. (2024) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. Dostęp: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/introduction> (2.3.2025).

54. Calais J, Morris MJ, Kendi AT, Kalebasty AR, Tutrone R, Anderson MJ, Sartor O. (2024) Best Patient Care Practices for Administering PSMA-Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 65(11):1666–1671.
55. Sartor O, Fougère C la, Essler M, Ezziddin S, Kramer G, Ellinger J, Nordquist L, Sylvester J, Paganelli G, Peer A, Bögemann M, Meltzer J, Sandström P, Verholen F, Song DY. (2022) ¹⁷⁷Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand After ²²³Ra Treatment in Men with Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Real-World Clinical Experience. *Journal of Nuclear Medicine* 63(3):410–414.
56. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, Eiber M, Fougère C la, Prasad V, Rassek P, Hasa E, Dittmann H, Bundschuh RA, Fendler WP, Kurtinecz M, Schmall A, Verholen F, Sartor O. (2023) Safety and Survival Outcomes of ¹⁷⁷Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Prior ²²³Ra treatment: The RALU Study. *Journal of Nuclear Medicine* 64(4):574–578.
57. FACT-P. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate. Dostęp: <https://www.facit.org/measures/FACT-P> (13.4.2023).
58. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory. User Guide. Dostęp: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf. (13.4.2023).
59. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. EuroQol Research Foundation 2021.

12. Spis elementów

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	22
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania.....	23
Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.....	12
Tabela 3.	Lista badań włączonych do analizy klinicznej.....	19
Tabela 4.	Lista opracowań wtórnych dla ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.....	20
Tabela 5.	Charakterystyka badania Murthy 2024 EAP i porównanie populacji badanej względem próby VISION	26
Tabela 6.	Charakterystyka odnalezionych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – część 1	29
Tabela 7.	Charakterystyka odnalezionych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – część 2	31
Tabela 8.	Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport EMA [10]).....	34
Tabela 9.	Estymowane prawdopodobieństwo OS w kolejnych punktach czasowych dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10])	34
Tabela 10.	Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Sartor 2021 [7])	36
Tabela 11.	Przeżycie całkowite dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Vaishampayan 2022 [12])	37
Tabela 12.	Przeżycie całkowite dla porównania równoczesnej terapii ARPI vs brak równoczesnej terapii ARPI w ramieniu ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC badania VISION (Yazdanpanah 2025 [13]) ...	37
Tabela 13.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport EMA [10]).....	38
Tabela 14.	Estymowane prawdopodobieństwo rPFS w kolejnych punktach czasowych dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10])	38
Tabela 15.	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Sartor 2021 [7])	40
Tabela 16.	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza w podgrupach (Vaishampayan 2022 [12])	40
Tabela 17.	Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Sartor 2022 [11], Raport Novartis [9], Fizazi 2023 [14])	41
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7]).....	43
Tabela 19.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport EMA [10]).....	44
Tabela 20.	Odpowiedź PSA dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7])	45
Tabela 21.	Największa procentowa zmiana stężenia PSA względem <i>baseline</i> dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9]).....	45
Tabela 22.	Czas trwania odpowiedzi, w postaci obniżenia stężenia PSA ≥50% dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9]).....	45
Tabela 23.	Czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu), dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7], Raport Novartis [9], Raport clinicaltrials.gov [8], Fizazi 2023 [14])	46
Tabela 24.	Czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (bez uwzględniania progresji choroby i zgonu), dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Fizazi 2023 [14]).....	47

Tabela 25.	Zmiana względem <i>baseline</i> wyników oceny jakości życia pacjentów, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Raport Novartis [9], Raport clinicaltrials.gov [8], Fizazi 2023 [14])	48
Tabela 26.	Średnie najmniejszych kwadratów dla zmiany względem <i>baseline</i> wyników oceny jakości życia pacjentów na koniec okresu interwencji, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Fizazi 2023 [14])	48
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Sartor 2021 [7])	52
Tabela 28.	Częstość AE dostosowana do ekspozycji na leczenie dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC (Chi 2024 [15])	53
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC – analiza w podgrupach ze względu na liczbę dawek ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (Chi 2024 [15])	54
Tabela 30.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC w ramach badania dodatkowego (VISION substudy) oraz raportowane w badaniu VISION (Herrmann 2024 [16])	55
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania u pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC w ramach badania dodatkowego (VISION substudy) (Herrmann 2024 [16])	55
Tabela 32.	Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])	56
Tabela 33.	Estymowane prawdopodobieństwo OS w kolejnych punktach czasowych u pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])	56
Tabela 34.	Odpowiedź PSA na leczenie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniana w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])	57
Tabela 35.	Bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii – EAP (Murthy 2024 [17])	57
Tabela 36.	Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	58
Tabela 37.	Odpowiedź na leczenie pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	60
Tabela 38.	Odpowiedź PSA na leczenie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	61
Tabela 39.	Odpowiedź PSA (obniżenie PSA $\geq 50\%$) na leczenie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza w podgrupach (Muniz 2024 [21])	61
Tabela 40.	Bezpieczeństwo stosowania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	61
Tabela 41.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 raportowanych przez WHO (stan na 09.02.2025 r.) [50]	63
Tabela 42.	Charakterystyka badań przeprowadzonych w oparciu o zgłoszenia zdarzeń niepożądanych do systemu FAERS	65
Tabela 43.	Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 do systemu FAERS	67
Tabela 44.	Zestawienie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Wu 2024 [29])	68
Tabela 45.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgodnie z klasyfikacją systemów i narządów u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Zhao 2025 [30])	69
Tabela 46.	Zestawienie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zgodnie z terminologią preferowaną u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Wu 2024 [29])	71
Tabela 47.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgodnie z terminologią preferowaną u pacjentów z mCRPC leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 do systemu FAERS (Zhao 2025 [30])	71
Tabela 48.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	76
Tabela 49.	Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	84
Tabela 50.	Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC	85
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	97
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (Elsevier)	97
Tabela 53.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane	98

Tabela 54.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych	98
Tabela 55.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	99
Tabela 56.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	115
Tabela 57.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VISION na podstawie Cochrane Handbook	122
Tabela 58.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	126
Tabela 59.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	126
Tabela 60.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	127
Tabela 61.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych	128
Tabela 62.	Analizy wrażliwości dla rPFS (Raport EMA [10])	130
Tabela 63.	Analizy wrażliwości dla rPFS oraz OS (Sartor 2021 [7])	130
Tabela 64.	Badania kliniczne w toku	132
Tabela 65.	Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	133
Tabela 66.	Opis skal do oceny jakości życia wykorzystywanych we włączonych badaniach klinicznych	134
Tabela 67.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	135
Tabela 68.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	136
Tabela 69.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	140
Tabela 70.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	140
Tabela 71.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II	143
Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja ITT	35
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja pacjentów poddanych randomizacji po 5. marca 2019	35
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) w ocenie BICR dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja pacjentów poddanych randomizacji 5 marca 2019	39
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – populacja ITT	39
Wykres 5.	Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	42
Wykres 6.	Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC – analiza podstawowa w podgrupach w zależności od przyjmowania leków ukierunkowanych na kości w ramach BSC	43
Wykres 7.	Czas do pogorszenia o ≥10 punktów w skali FACT-P, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	49
Wykres 8.	Czas do pogorszenia o ≥10 punktów w skali FACT-P, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	49
Wykres 9.	Czas do pogorszenia o ≥30% lub ≥2 punkty w skali BPI-SF do oceny nasilenia bólu, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	50
Wykres 10.	Czas do pogorszenia o ≥30% lub ≥2 punkty w skali BPI-SF do oceny nasilenia bólu, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	50
Wykres 11.	Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L, klinicznej progresji choroby lub zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	51
Wykres 12.	Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L, bez uwzględniania progresji choroby i zgonu, dla porównania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC w terapii mCRPC	51
Wykres 13.	Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza w podgrupach ze względu na obecność przerzutów do wątroby	59
Wykres 14.	Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	59

Wykres 15. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w zależności od uprzedniej terapii inhibitorami PARP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej 60

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik	Aktualizacja
1.	prostate cancer OR prostate tumor OR prostate tumour OR "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR (prostate AND cancer) OR prostatic neoplasms OR (prostatic AND neoplasms)	230 843	232 963
2.	"castrate resistant" OR "castrate-resistant" OR "castration resistant" OR "castration-resistant" OR "hormone refractory" OR "hormone-refractory" OR "hormone resistant" OR "hormone-resistant" OR "hormone independent" OR "hormone-independent" OR "androgen insensitive" OR "androgen-insensitive" OR "androgen resistant" OR "androgen-resistant" OR "androgen independent" OR "androgen-independent"	22 830	23 085
3.	metastatic OR metastasis OR metastases OR advanced	3 266 687	3 327 359
4.	#1 AND #2 AND #3	13 714	13 916
5.	mcrpc [Title/Abstract] OR crpc [Title/Abstract]	7 970	8 147
6.	#4 OR #5	15 857	16 094
7.	¹⁷⁷ Lu-PSMA OR ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 OR Lu-PSMA-617 OR lutetium 177 vipivotide tetraxetan OR lutetium-177-PSMA-617 OR Pluvicto OR ¹⁷⁷ Lu-PSMA Radioligand Therapy OR PRLT OR prostate specific membrane antigen based radioligand therapy	863	962
8.	#6 AND #7	539	608
9.	(#8) AND (("2025/01/01"[Date – Entry] : "3000"[Date – Entry]))	nd	52
Data przeszukania: 17.01.2025 Data aktualizacji przeszukania: 27.03.2025			

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (Elsevier)

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik	Aktualizacja
1.	'prostate cancer' OR 'prostate tumor' OR 'prostate tumour' OR 'prostatic neoplasms'/exp OR (prostate AND cancer) OR 'prostatic neoplasms' OR (prostatic AND neoplasms)	383 889	388 680
2.	'castrate resistant' OR 'castration resistant' OR 'hormone refractory' OR 'hormone resistant' OR 'hormone independent' OR 'androgen insensitive' OR 'androgen resistant' OR 'androgen independent'	39 633	40 228
3.	metastatic OR metastasis OR metastases OR advanced	2 473 223	2 526 033
4.	#1 AND #2 AND #3	26 018	26 515
5.	mcrpc:ti,ab OR crpc:ti,ab	17 207	17 605
6.	#4 OR #5	30 541	31 120
7.	' ¹⁷⁷ lu psma' OR ' ¹⁷⁷ lu psma 617' OR 'lu psma 617' OR 'lutetium 177 vipivotide tetraxetan' OR 'lutetium 177 psma 617' OR pluvicto OR ' ¹⁷⁷ Lu-PSMA Radioligand Therapy' OR PRLT OR 'prostate specific membrane antigen based radioligand therapy'	1 318	1 602
8.	#6 AND #7	867	1 062
9.	#8 AND [embase]/lim	840	1 025
10.	#9 AND [01-01-2025]/sd NOT [27-03-2025]/sd	nd	71
Data przeszukania: 17.01.2025 Data aktualizacji przeszukania: 27.03.2025			

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik	Aktualizacja
1.	"prostate cancer" OR "prostate tumor" OR "prostate tumour" OR [mh "prostatic neoplasms"] OR (prostate AND cancer) OR "prostatic neoplasms" OR (prostatic AND neoplasms)	20 862	20 657
2.	"castrate resistant" OR castrate-resistant OR "castration resistant" OR castration-resistant OR "hormone refractory" OR hormone-refractory OR "hormone resistant" OR hormone- resistant OR "hormone independent" OR hormone-independent OR "androgen insensitive" OR androgen-insensitive OR "androgen resistant" OR androgen-resistant OR "androgen independent" OR androgen-independent	3 771	3 750
3.	metastatic OR metastasis OR metastases OR advanced	123 932	123 491
4.	#1 AND #2 AND #3	3 177	3 160
5.	mcrpc:ti,ab OR crpc:ti,ab	2 250	2 257
6.	#4 OR #5	3 501	3 485
7.	¹⁷⁷ Lu-PSMA OR ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 OR Lu-PSMA-617 OR lutetium ¹⁷⁷ vipivotide tetraxetan OR lutetium- ¹⁷⁷ -PSMA-617 OR Pluvicto OR ¹⁷⁷ Lu-PSMA Radioligand Therapy OR PRLT OR prostate specific membrane antigen based radioligand therapy	200	198
8.	#6 AND #7	161	160
9.	#8 AND with Cochrane Library publication date from Jan 2025 to Mar 2025	nd	4
Data przeszukania: 17.01.2025 Data aktualizacji przeszukania: 27.03.2025			

A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 54.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone dodatkowe prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
NICE (https://www.nice.org.uk/)	0
FDA (https://www.fda.gov/)	0
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	1
Novartis (https://www.novctrd.com/#/clinicaltrialresults)	1
European Association of Urology Congress	0
American Urological Association Annual Meeting	0
American Association for Cancer Research Annual Meeting	0
Canadian Urological Association Meeting	0
ASCO Meeting Library	0
Data przeszukania: 10.02.2025	

A.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 55.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Bastian 2025a	Populacja	Niezgodna populacja (Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek).	Clinical Nuclear Medicine. 2025;50:165-171.
2.	Bastian 2025b	Populacja	Niezgodna populacja (Pacjenci z małopłytkowością).	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2025;52:1271-1277.
3.	Celen 2023	Populacja	Do badania włączono pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni chemioterapią opartą na taksanach.	Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2023;26:187-193.
4.	De Giorgi 2021	Populacja	Brak grupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach. Aktywność ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 niższa niż w ChPL.	Br J Cancer. 2021 Oct;125(9):1228-1232.
5.	Khreish 2021a	Populacja	Abstrakt konferencyjny, w którym nie podano informacji na temat uprzedniego leczenia inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021;48:S316.
6.	Khreish 2021b	Populacja	Abstrakt konferencyjny, w którym nie podano informacji na temat uprzedniego leczenia inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021;48:S314.
7.	Rahbar 2016	Populacja	Nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.	Clin Nucl Med. 2016 Jul;41(7):522-8.
8.	Rathke 2020	Populacja	Nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach.	J Nucl Med. 2020 May;61(5):689-695.
9.	Yadav 2021	Populacja	Wcześniejsza terapia inhibitorami szlaku sygnałowego AR u 20% pacjentów. Aktywność ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 niezgodna z ChPL.	PLoS One. 2021 May 10;16(5):e0251375.
10.	Ahmadzadehfar 2017a	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1448-1454.
11.	Ahmadzadehfar 2017b	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Oncotarget. 2017 Oct 7;8(61):103108-103116.
12.	Akbar 2023	Interwencja	Badanie oceniające jednoczesne podanie interwencji z chemioterapią.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:e17051.
13.	Akinlusi 2023	Interwencja	Badanie oceniające 2 dawki (2 cykle) leku.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:P1587.
14.	Al-Ibraheem 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2024 May 23;16(11):1974.
15.	Almuradova 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Int J Cancer. 2024 Feb 15;154(4):692-700.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
16.	Ashfaq 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Med Oncol. 2024 Aug 13;41(9):226.
17.	Babu 2023	Interwencja	Ocena zasadności podwójnego oznaczania antygenu PSMA.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:P290.
18.	Barber 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2019 Jul;60(7):955-962.
19.	Bolek 2025	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Cancer. 2025 Feb 25;217:115226.
20.	Bräuer 2017	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Sep;44(10):1663-1670.
21.	Calais 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2021 Oct;62(10):1440-1446.
22.	Calais 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2021 Oct;62(10):1447-1456.
23.	Calais 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Journal of urology. 2019;201:e1003-1004.
24.	Calais 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Journal of clinical oncology 2020;38:15 suppl5549.
25.	Calais 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020;47:S488.
26.	Caracciolo 2022	Interwencja	Aktywność ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 niższa niż w ChPL (3,7–4,4 GBq).	Clinical and Translational Imaging. 2022;10:S28-S29.
27.	Dai 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur Urol. 2024 Sep 25.S0302-2838(24)02608-3.
28.	Derlin 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Prostate. 2020 May;80(8):619-631.
29.	Emmett 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Clinical Genitourinary Cancer. 2019;17:15-22.
30.	von Eyben 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Oncotarget. 2019 Mar 29;10(25):2451-2461.
31.	von Eyben 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny, uwzględniono wyłącznie badania, w których stosowano radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):496-508.
32.	Fendler 2017	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Oncotarget. 2017 Jan 10;8(2):3581-3590.
33.	Ferdinandus 2017	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	J Nucl Med. 2017 Feb;58(2):312-319.
34.	Gadot 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2020 Apr 26;12(5):1078.
35.	Gafita 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2024 Jun 3;65(6):917-922.
36.	Gafita 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur Urol. 2020 Aug;78(2):148-154.
37.	Gallyamov 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Clin Kidney J. 2019 Aug 14;13(6):1049-1055.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
38.	Groener 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	EJNMMI Res. 2021 Jul 3;11(1):61.
39.	Groener 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2021 Aug 10;13(16):4017.
40.	Gupta 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Hell J Nucl Med. 2020 Sep-Dec;23(3):312-320.
41.	Hartampf 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Jul;49(9):3269-3276.
42.	Has Simsek 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Clin Nucl Med. 2022 Aug 1;47(8):e521-e528.
43.	Heinzel 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 May;46(5):1054-1062.
44.	Hofman 2018	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):825-833.
45.	Kafka 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur Urol Oncol. 2024 Jun;7(3):421-429.
46.	van Kalinhout 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Clin Nucl Med. 2019 Jun;44(6):446-451.
47.	Kamaldeep 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Cancer Biother Radiopharm. 2021 Apr;36(3):292-304.
48.	Karimzadeh 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	EJNMMI Res. 2024 Oct 14;14(1):94.
49.	Kaur 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Nucl Med Commun. 2024 Feb 1;45(2):115-120.
50.	Kemppainen 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Cancers (Basel). 2022 Dec 14;14(24):6155.
51.	Kessel 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Theranostics. 2019 Jul 9;9(17):4841-4848.
52.	Kessel 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Theranostics. 2020 Jun 18;10(17):7645-7655.
53.	Khreish 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jan;48(1):103-112.
54.	Khreish 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Biomolecules. 2021 Jul 26;11(8):1099.
55.	Khreish 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Feb;49(3):1075-1085.
56.	Kim 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny, uwzględniono wyłącznie badania, w które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Clin Nucl Med. 2018 Oct;43(10):728-734.
57.	Kind 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2021 Dec 29;14(1):149.
58.	Kinikoglu 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Clin Med. 2024 Aug 6;13(16):4585.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
59.	Kratochwil 2016	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1170-6.
60.	Kuper 2024	Interwencja	Badanie, w którym pacjenci nie otrzymywali ocenianej interwencji.	Theranostics. 2024 Jun 11;14(9):3623-3633.
61.	Langbein 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Diagnostics (Basel). 2022 Aug 10;12(8):1926.
62.	Leibowitz 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Oncologist. 2020;25:787-792.
63.	Ling 2025	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2025 Jan 18. doi: 10.1007/s00259-025-07082-9.
64.	Mader 2023a	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023;50:1811-1821.
65.	Mader 2023b	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2023 Sep 17;15(18):4605.
66.	Mader 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2021 Aug 20;13(16):4193.
67.	Maffey-Steffan 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar;47(3):695-712.
68.	Maharaj 2025	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2025 Jan 31;17(3):476.
69.	Marinova 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Nuklearmedizin. 2020 Dec;59(6):409-414.
70.	Michalski 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Ann Nucl Med. 2024 Feb;38(2):87-95.
71.	Mirshahvalad 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology. 2023;11:23-29.
72.	Murthy 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2023 Nov;64(11):1737-1743.
73.	Nauseef 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancer Research. 2024;84:7_Supplement:CT 225.
74.	Panian 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:5050.
75.	Paganelli 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Dec;47(13):3008-3017.
76.	Rahbar 2016	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	J Nucl Med. 2016 Sep;57(9):1334-8.
77.	Rahbar 2017	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2017 Jan;58(1):85-90.
78.	Rahbar 2018	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jan;45(1):12-19.
79.	Rahbar 2018	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Feb;45(2):243-246.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
80.	Rasul 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar;47(3):713-720.
81.	Rasul 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Cancers. 2021;13:13:10 Nr 2489.
82.	Rasul 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 May;48(5):1650-1657.
83.	Rathke 2018	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	J Nucl Med. 2018 Mar;59(3):459-465.
84.	Roll 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2021 Jul 30;13(15):3849.
85.	Rosar 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024;51:4151-4162.
86.	Rosar 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium. Dawkowanie niezgodne z ChPL.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Apr;49(5):1584-1594.
87.	Saad 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny, uwzględniono wyłącznie badania, w których stosowano radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Ther Adv Med Oncol. 2022 Nov 14;14:17588359221131525
88.	Sadaghiani 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny, uwzględniono wyłącznie badania, w które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	Eur Urol. 2021 Jul;80(1):82-94.
89.	Sahin 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Curr Radiopharm. 2024;17(4):356-363.
90.	Satapathy 2023	Interwencja	Badanie RWD, w którym wyniki dla ocenianej interwencji przedstawiono łącznie z 115Ac.	Prostate. 2023 Feb;83(2):169-178.
91.	Schaefer-Schuler 2024	Interwencja	Badanie, w którym pacjenci byli leczeni [161Tb]Tb-PSMA-617.	Theranostics. 2024 Feb 24;14(5):1829-1840.
92.	Schuchardt 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2022 Aug;63(8):1199-1207.
93.	Seifert 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2024 Jun 3;65(6):909-916.
94.	Seifert 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Journal of nuclear medicine. 2023;64:731-737.
95.	Seifert 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Aug;47(9):2106-2112.
96.	Seifert 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Theranostics. 2020 Jun 19;10(17):7812-7820.
97.	Seifert 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Theranostics. 2021 Jul 13;11(17):8143-8151.
98.	Sever 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2023;42:71-76.
99.	Sever 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2022 Feb 19;S2253-8089(21)00173-7.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
100.	Siripongsatien 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Indian J Radiol Imaging. 2024 Feb 23;34(4):579-587.
101.	Steinhelfer 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Journal of Nuclear Medicine. 2024;65:79-84.
102.	Sun 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny, uwzględniono wyłącznie badania, w których stosowano radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cureus. 2020 Jun 30;12(6):e8921. doi: 10.7759/cureus.8921.
103.	Suman 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Br J Radiol. 2019 Dec;92(1104):20190380.
104.	Suman 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Prostate. 2021 Nov;81(15):1225-1234.
105.	Tagawa 2024	Interwencja	Badanie, w którym oceniano podanie 1 dawki (1 cyklu) leku.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:5074.
106.	Tagawa 2021	Interwencja	Dawkowanie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 niezgodne z ChPL.	Annals of Oncology. 2021;32:S645.
107.	Tauber 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2023 Aug;64(8):1244-1251.
108.	Telli 2023	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Prostate. 2023;83:792-800.
109.	Ventura 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancer Imaging. 2024 Sep 19;24(1):126.
110.	Violet 2019	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2019 Apr;60(4):517-523.
111.	Violet 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	J Nucl Med. 2020 Jun;61(6):857-865.
112.	Wenzel 2025	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Theranostics. 2025 Jan 27;15(7):2672-2679.
113.	Widjaja 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Cancers (Basel). 2021 Jun 11;13(12):2938.
114.	Wollenweber 2021	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Curr Oncol. 2021 Sep 23;28(5):3692-3704.
115.	Yadav 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Clin Nucl Med. 2020 Jan;45(1):19-31.
116.	Yazgan 2024	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Prostate. 2024 Sep 29. doi: 10.1002/pros.24804.
117.	Yordanova 2017	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1473-1479.
118.	Yordanova 2020	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Prostate. 2020 Jan;80(1):17-27.
119.	Zarehparvar Moghadam 2022	Interwencja	Radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium.	Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2022 Jul-Aug;41(4):239-246.
120.	Armstrong 2022	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1169-S1170.
121.	Armstrong 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (analiza post hoc do badania VISION, dla określenia wartości progностycznej obniżenia PSA).	Eur Urol. 2024 Sep 5:S0302-2838(24)02560-0.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
122.	Belge Bilgin 2024	Punkty końcowe	Badanie RWD, w którym nie raportowano punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia do niniejszej analizy.	J Nucl Med. 2024 Sep 3;65(9):1402-1408.
123.	Chi 2022a	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Canadian urological association journal. 2022;16:S70.
124.	Chi 2022b	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of clinical oncology. 2022;40:suppl.085.
125.	Ells 2024	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę dozymetrii.	J Nucl Med. 2024 Aug 1;65(8):1264-1271.
126.	Fizazi 2021	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Annals of oncology 2021;32:S627-S628.
127.	Herrmann 2024	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Nuklearmedizin - nuclearmedicine. 2024;63:100.
128.	Herrmann 2023	Punkty końcowe	Badanie dodatkowe (substudy) do badania VISION, ukierunkowane na ocenę dozymetrii.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;63:2626.
129.	Herrmann 2022	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:6 Supplement 097.
130.	Krause 2023	Punkty końcowe	Badanie dodatkowe (substudy) do badania VISION, ukierunkowane na ocenę dozymetrii.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:5046.
131.	Krause 2021	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2021;48:S63.
132.	Kuo 2023a	Punkty końcowe	Badanie dodatkowe (substudy) do badania VISION, ukierunkowane na ocenę zgodności opisu badań obrazowych.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;63:2627.
133.	Kuo 2023b	Punkty końcowe	Badanie dodatkowe (substudy) do badania VISION, ukierunkowane na ocenę zgodności opisu badań obrazowych.	J Nucl Med. 2023 Aug;64(8):1259-1265.
134.	Kuo 2022	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:16 Supplement 1; 5002.
135.	Morris 2024	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę korelacji pomiędzy rPFS, OS a pogorszeniem jakości życia.	Cancer. 2024 Oct 15;130(20):3426-3435.
136.	Morris 2023	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Annals of Oncology. 2023;34:S979-S980.
137.	Morris 2022	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Annals of oncology. 2022;33:S1170-S1171.
138.	Morris 2021	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:15 Supplement LBA4.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
139.	Murthy 2024	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badanie prowadzonego w ramach EAP, brak dodatkowych wyników istotnych dla analizy względem publikacji głównej.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17058.
140.	Nguyen 2024	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do retrospektywnego badania, w wynikach przedstawiono ocenę wyjściowej charakterystyki pacjentów.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17048.
141.	Rahbar 2024	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę korelacji pomiędzy rPFS i OS.	Nuklearmedizin - nuclearmedicine. 2024;63:101.
142.	Sartor 2019	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of clinical oncology. 2019;37:15-suppl.TP5099.
143.	Sartor 2020	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of clinical oncology. 2020;38:6_suppl.TPS259.
144.	Tagawa 2022	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania VISION. Brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:16 Supplement 5047.
145.	Tuchayi 2023	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania Tuchayi 2024. Brak dodatkowych danych względem publikacji głównej.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64(supplement1):P12 22.
146.	Zhang 2024	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę czynników prognostycznych.	PLoS One. 2024 Dec 12;19(12):e0307826.
147.	Ahmadzadehfir 2017	Metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego z analizy.	Urologe. 2017;56:S112-S113.
148.	Ahmadzadehfir 2018	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak informacji na temat wcześniejszej chemioterapii.	NuklearMedizin. 2018;57:A50.
149.	Ahmadzadehfir 2018	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2018;59:Supplement 1; 1437.
150.	Ahmadzadehfir 2020	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak informacji na temat wcześniejszej chemioterapii.	NuklearMedizin. 2020;59:93-94.
151.	Ahmadzadehfir 2021	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych informacji na temat dawkowania interwencji.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jan;48(1):113-122.
152.	Ahmadzadehfir 2021	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych informacji na temat dawkowania interwencji.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Nov;48(12):4067-4076.
153.	Al-Ibraheem 2021	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021;48:S317.
154.	Amaral 2017	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2017;44:S205.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
155.	Ardolino 2019	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2019;15:115.
156.	Ayali 2024	Metodyka	Ocena algorytmów przetwarzania obrazu PET.	Cancer Imaging. 2024 May 6;24(1):57.
157.	Baboudjian 2024	Metodyka	Ocena przydatności biomarkerów do oceny odpowiedzi na leczenie.	Eur Urol Oncol. 2024 May 31:S2588-9311(24)00132-9.
158.	Becker 2016	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2016;57:Supplement 2; 1430.
159.	Boegemann 2016	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:Supplement 15; e16575.
160.	Bräuer 2019	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	NuklearMedizin. 2019;58:109.
161.	Bräuer 2018	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018;45:S125-S126.
162.	Brnjic 2021	Metodyka	Przegląd opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2021;62:Supplement 1; 167.
163.	Burgard 2024	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Feb;51(3):885-895.
164.	Burgard 2023	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych w populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie.	Front Med (Lausanne). 2024 Jan 17;10:1339160.
165.	Caffo 2018	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:6 Supplement 1; 323.
166.	Calais 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	J Nucl Med. 2024 Oct 3:jnumed.124.268363.
167.	Ceci 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Q J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Jun;68(2):101-115.
168.	Chen 2022	Metodyka	Przegląd, w którym nie oceniano ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.	Front Oncol. 2022 Sep 27;12:947445.
169.	ChiCTR2300072630 2023	Metodyka	Badanie w toku.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072630 . 2023.
170.	Crumbaker 2023	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych.	Eur Urol Open Sci. 2023 Sep 26;57:30-36.
171.	De Giorgi 2019	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:Supplement 15; 3020.
172.	Demirci 2017	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2017;44:S202-S203.
173.	Derlin 2023	Metodyka	Ocena czynników predykcyjnych.	Prostate. 2023 Aug;83(11):1076-1088.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
174.	Dreicer 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Journal of Managed Care Medicine. 2022;25:49-52.
175.	Fallah 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Clinical Cancer Research. 2023;29:1651-1657.
176.	Farolfi 2024	Metodyka	Ocena organizacji opieki nad pacjentem leczonym ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w różnych państwach.	J Nucl Med. 2024 Mar 1;65(3):438-445.
177.	Ferdinandus 2016	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2016;43:S212-S213.
178.	Gaal 2023	Metodyka	Ocena czynników predykcyjnych.	Cancers (Basel). 2023 Oct 10;15(20):4907.
179.	Gafita 2019	Metodyka	Opis przypadku.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2212-2213.
180.	Gafita 2021	Metodyka	Opracowanie nomogramów na podstawie wyników pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w ramach innych badań.	Lancet Oncol. 2021 Aug;22(8):1115-1125.
181.	Gebrael 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Trends Cancer. 2023 Oct;9(10):840-854.
182.	Gutsche 2023	Metodyka	Badanie, w którym przeprowadzono ocenę zastosowania uczenia maszynowego do predykcji odpowiedzi na leczenie.	Front Nucl Med. 2023 Sep 14;3:1234853.
183.	Hein 2024	Metodyka	Ocena czynników predykcyjnych.	Cancers (Basel). 2024 Jul 26;16(15):2670.
184.	Herrmann 2024a	Metodyka	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników predykcyjnych.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:208.
185.	Herrmann 2024b	Metodyka	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników predykcyjnych.	EClinicalMedicine. 2024 Oct 4;77:102862.
186.	Kostos 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Ther Adv Med Oncol. 2023 Jun 6;15:17588359231179309.
187.	Kuo 2024	Metodyka	Analiza eksploratory do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników predykcyjnych.	Radiology. 2024 Aug;312(2):e233460.
188.	Kuo 2023	Metodyka	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników predykcyjnych.	European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2023;50:S155.
189.	Ladumer 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Memo - Magazine of European Medical Oncology. 2018;11:301-304.
190.	Łżahin 2023	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych.	Medicine (Baltimore). 2023 Nov 24;102(47):e35843.
191.	McManus 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024 Oct 17. doi: 10.1038/s41391-024-00906-z.
192.	Nauseef 2022	Metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego z analizy.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:6.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
193.	NCT05849298 2023	Metodyka	Badanie w toku.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05849298 . 2023.
194.	O'Dwyer 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Seminars in Radiation Oncology. 2021;31:71-82.
195.	Rahbar 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Molecular Imaging. 2018;17;10.1177/1536012118776068.
196.	Saad 2023	Metodyka	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników predykcyjnych.	Canadian urological association journal. 2023;17:S55-S56.
197.	Sanli 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Biomedicines. 2021 Apr 15;9(4):430.
198.	Sansovini 2019	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019;46:S236.
199.	Satapathyi 2021	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2021;62: Supplement 1; 1314.
200.	Schnog 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	BJC Rep. 2024 Jun 24;2(1):45.
201.	Seitzer 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Cancers. 2021;13:15 Nr 3715.
202.	Song 2024	Metodyka	Ocena odpowiedzi na leczenie w dniu podania leku.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Jul;51(9):2784-2793.
203.	Soon 2024	Metodyka	Wtórna analiza konstrukcji badań TheraP i VISION.	JAMA Netw Open. 2024 Sep 3;7(9):e2433863.
204.	Spitz 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Clin J Oncol Nurs. 2023 Sep 15;27(5):539-547.
205.	Stangl-Kremser 2023	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych.	Prostate. 2023 Oct;83(14):1351-1357.
206.	Stangl-Kremser 2021	Metodyka	Badanie przeprowadzone celem oceny zależności pomiędzy immunohistochemiczną ekspresją PSMA w pojedynczej zmianie, a odpowiedzią na ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.	Eur Urol Open Sci. 2021 Jun 30;30:63-66.
207.	Steinberger 2016	Metodyka	Badanie RWD, w którym wyniki dla różnych terapii mCRPC przedstawiono łącznie.	Clinical Genitourinary Cancer. 2016;14:139-148.
208.	Sun 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	Curr Oncol Rep. 2021 Mar 29;23(5):59.
209.	Swiha 2024	Metodyka	Ocena czynników prognostycznych.	J Nucl Med. 2024 Jun 3;65(6):904-908.
210.	Tagawa 2019	Metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania wykluczonego z analizy.	Annals of Oncology. 2019;30:v329-v330.
211.	Wei 2023	Metodyka	Analiza post hoc do badania VISION, ukierunkowana na ocenę czynników prognostycznych.	Annals of Oncology. 2023;34:S995-S996.
212.	Yadav 2024	Metodyka	Ocena różnych znaczników w procedurze kwalifikacji do terapii.	Frontiers in Oncology. 2024;14:1382582.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
213.	Yadav 2019a	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2019;60: Supplement 1; 463.
214.	Yadav 2019b	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019;46:S646.
215.	Yan 2024	Metodyka	Brak cech przeglądu systematycznego.	Front Oncol. 2024 Mar 21;14:1373806.
216.	Yordanova 2017	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2017;44:S203-S204.
217.	Zang 2018	Metodyka	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018;45:S111.
218.	Zimbelmann 2016	Metodyka	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2016;57: Supplement 2; 1429.
219.	Abdelrahman 2023a	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:P318.
220.	Abdelrahman 2023b	Typ publikacji	Opis procedury podania leku.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:P375.
221.	Adeleke 2021	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Eur Urol. 2021 Jul;80(1):118-119.
222.	Ahmed 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2024;42:S13.
223.	Ahmed 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2025;43:28.
224.	Al-Ibraheem 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:P662.
225.	Ardolino 2023	Typ publikacji	Komentarz do publikacji.	Eur Urol. 2023 Oct;84(4):e94-e95.
226.	Avila 2024	Typ publikacji	Opis procedury podania leku.	Mol Imaging Radionucl Ther. 2024 Feb 22;33(1):28-37.
227.	Bergstrom 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:86.
228.	Bruzzi 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17050.
229.	CTRI/2019/09/021233 2019	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021233 . 2019.
230.	De Man 2019	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Eur Urol. 2019 Mar;75(3):536-537.
231.	Demirci 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:41.
232.	Derlin 2018	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8):e372.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
233.	Desai 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:89.
234.	Dwabe 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17064.
235.	Egunsola 2023	Typ publikacji	PS opublikowany jako abstrakt konferencyjny.	Value in Health. 2023;26:S265.
236.	Fettke 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Cancer Research. 2023;83(7_Supplement):5614.
237.	Gebrael 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 75-75(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.75.
238.	George 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 63-63(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.63.
239.	Gerke 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 97-97(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.97.
240.	Ghods 2024a	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:5075.
241.	Ghods 2024b	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17062.
242.	Giraudet 2023	Typ publikacji	Badanie nRCT opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Annals of Oncology. 2023;34:S983.
243.	Gonzalez 2021	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak szczegółowych danych na temat populacji.	Annals of Oncology. 2021;32:S663-S664.
244.	Gonzalez 2022	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:6.
245.	Gudenkauf 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 118-118(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.118.
246.	Gunalp 2018	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2018;59:Supplement 1; 1478.
247.	Habouzit 2024	Typ publikacji	Badanie nRCT opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Annals of Oncology. 2024;35:S983.
248.	Heath 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 59-59(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.59.
249.	Hindlé 2021	Typ publikacji	Komentarz do badania.	New England Journal of Medicine. 2021;385:2494-2496.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
250.	Hitchen 2021	Typ publikacji	abstrakt konferencyjny; brak pełnego tekstu publikacji	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2021;17:67.
251.	Hofman 2019	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of clinical oncology. 2019;37: Supplement 7; 228.
252.	Hope 2023	Typ publikacji	Stanowisko ekspertów.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64:1417-1423.
253.	Howell 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 86-86(2025). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.86.
254.	Kalra 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64(supplement1):P1099.
255.	Khorasanchi 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025; 43; 84-84(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.84.
256.	Kratochwil 2023	Typ publikacji	Wytyczne dot. prowadzenia terapii.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Jul;50(9):2830-2845.
257.	Kulkarni 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64(supplement1):P1429.
258.	Kulkarni 2016	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2016;43:S139.
259.	Kulkarni 2016	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2016;57: Supplement 2; 139.
260.	Kulkarni 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2017;58: Supplement 1; 320.
261.	Kulkarni 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Tumor biology. 2019;41:33.
262.	Kulkarni 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2017;44:S204.
263.	Losee 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:87.
264.	Mahmoud 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Urology. 2024;211:e1004.
265.	Michalski 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2023;50:S649.
266.	Moradpour 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43; 259-259(2025). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.259.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
267.	Morris 2023	Typ publikacji	Komentarz do publikacji.	Eur Urol. 2023 Jul;84(1):7-8.
268.	Muniz 2024a	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:175.
269.	Muniz 2024b	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:220.
270.	NA 2019	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Cancer Discov. 2019 Apr;9(4):457.
271.	NA 2021	Typ publikacji	Streszczenie badania VISION.	Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2021;19:3-5.
272.	Ngoc 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2020;61: Supplement 1;1279.
273.	Niaz 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2020;61: Supplement 1.191.
274.	Nicolai 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego. Włączono 2 pacjentów.	European Urology, Supplements. 2017;16:e2698-e2699.
275.	Nikanpour 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43: 175-175(2025). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.175.
276.	Olivier 2023	Typ publikacji	Komentarz do publikacji.	European Urology. 2023;84:4-6.
277.	Oprea-Lager 2024	Typ publikacji	Wytyczne dot. prowadzenia terapii.	Eur Urol. 2024 Jan;85(1):49-60.
278.	Paganelli 2020	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020;47:S487-S488.
279.	Rahbar 2016	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2016;57: Supplement 2;142.
280.	Rahbar 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2017;58: Supplement 1;315.
281.	Rahbar 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 genitourinary cancers symposium. United states. 2017;35:155.
282.	Rahbar 2018	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):513-514.
283.	Rahbar 2018	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8):e371.
284.	Rathke 2016	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2016;43:S213.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
285.	Rathke 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2017;58: Supplement 1;313.
286.	Rathke 2019	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2019;60: Supplement 1;79.
287.	Rathke 2019	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019;46: S237-S238.
288.	Raval 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43: 99-99(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.99.
289.	Raychaudhuri 2024	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania RWD brak dodatkowych punktów końcowych istotnych dla analizy względem publikacji głównej.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:128.
290.	Risson 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Value in Health. 2024;27: S22-S23.
291.	Rohith 2021	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Indian J Urol. 2021 Oct-Dec;37(4):372-373.
292.	Roubaud 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:129.
293.	Ruder 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:161.
294.	Sacchi 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17032.
295.	Sahin 2017	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2017;44: S237.
296.	Satapathy 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Indian Journal of Nuclear Medicine. 2023;38: S35.
297.	Sayegh 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43: 82-82(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.82.
298.	Sartor 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43: 56-56(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.56.
299.	Seylani 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43: 123-123(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.123.
300.	Soehl 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Nuclear Medicine. 2023;64: TS17.
301.	Soon 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of clinical oncology. 2023;41:5045.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
302.	Sun 2021	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Urology. 2021;206:e413.
303.	Tagawa 2018	Typ publikacji	Badanie nierandomizowane opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Annals of Oncology. 2018;29:viii274.
304.	Tonnelet 2024	Typ publikacji	Badanie nRCT opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Annals of Oncology. 2024;35.S995.
305.	Trump 2008	Typ publikacji	Komentarz do badania.	Urologic oncology: seminars and original investigations. 2008;26:562-563.
306.	Vesselinovitch Maslov 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17026.
307.	Wei 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:81.
308.	Werner 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Nuclear Medicine. 2020;61: Supplement 1;595.
309.	Yazdanpanah 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e17049.
310.	Boegemann 2017	Język	Publikacja w języku niemieckim.	Urologe A. 2017 Nov;56(11):1440-1444.
311.	Heck 2017	Język	Publikacja w języku niemieckim.	Urologe A. 2017 Jan;56(1):32-39.
312.	Zhang 2021	Język	Publikacja w języku chińskim.	Zhonghua Nan Ke Xue. 2021 Jan;27(1):63-69.

A.4. Brak dostępu do pełnego tekstu

Tabela 56.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Referencja
1.	Jafari 2024	Nuklearmedizin. 2024 Sep 3. doi: 10.1055/a-2365-8113.

Aneks B. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań

B.1. Charakterystyka badania VISION

VISION [7, 8]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezasłепione badanie III fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w porównaniu ze standardem postępowania u dorosłych mężczyzn z progresją mCRPC i PSMA+ po uprzednim leczeniu co najmniej 1 ARPI i 1–2 schematami chemioterapii opartymi o taksany	
Najważniejsze kryteria włączenia	
1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z histopatologicznym i/lub cytologicznym rozpoznaniem raka prostaty; 2. Rak prostaty oporny na kastrację (stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub $< 1,7$ nmol/l); 3. Obecność ≥ 1 przerzutu w CT/MRI lub obrazowaniu kości (przeprowadzonym ≤ 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu); 4. Przebyta terapia ≥ 1 ARPI (np. enzalutamidem i/lub abirateronem); 5. Wcześniejsze leczenie 1–2 schematami CTH zawierającymi taksany (zdefiniowanymi jako przyjęcie co najmniej 2 cykli terapii). W przypadku, gdy pacjent przyjął tylko 1 schemat CTH, kwalifikował się do badania pod warunkiem, że lekarz prowadzący stwierdził przeciwwskazania do podania kolejnego schematu (np. zespół słabości związany z wiekiem, pogorszony stan zdrowia, nietolerancja leczenia, inne); 6. Udokumentowana progresja mCRPC, stwierdzona w oparciu o 1 z następujących kryteriów: a. Progresja PSA: zwiększenia PSA względem wcześniej otrzymanej wartości w dwóch kolejnych pomiarach przeprowadzonych w odstępach co najmniej 1-tygodniowych (przy minimalnym początkowym stężeniu wynoszącym 2,0 mg/ml); b. Progresja w tkankach miękkich: zwiększenie $\geq 20\%$ sumy średnic docelowych zmian nowotworowych w tkankach miękkich względem najmniejszej sumy średnic odnotowanej od momentu rozpoczęcia terapii lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany. Sumę średnic zmian nowotworowych mierzone wzdłuż krótszej osi w przypadku zmian w węzłach chłonnych oraz wzdłuż dłuższej osi w przypadku zmian poza węzłami chłonnymi); c. Możliwa do oceny progresja przerzutów w kościach lub nowe zmiany przerzutowe wykryte w scyntygrafii kości (2+2 zgodnie z kryteriami PCWG3, Scher i wsp. 2016); 7. Guz PSMA+ w badaniu PET/CT z ⁶⁸Ga-PSMA-11; 8. Stan sprawności ogólnej wg ECOG 0–2; 9. Przewidywana długość życia > 6 mies.; 10. Odpowiednia funkcja: a. wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górnej granicy normy (GGN), z wyjątkiem pacjentów z rozpoznaniem zespołem Gilbert'a, u których bilirubina całkowita ≤ 3 x GGN; ALT lub AST $\leq 3,0$ x GGN lub w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5,0$ x GGN); b. nerek (kreatynina $\leq 1,5$ x górnej granicy normy (GGN) lub klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min); c. szpiku kostnego (białe krwinki WBC $\geq 2,5$ x $10^9/l$; całkowita liczba neutrofilów ANC $\geq 1,5$ x $10^9/l$; płytki krwi ≥ 100 x $10^9/l$; hemoglobina ≥ 9 g/dl); 11. Albumina $\geq 3,0$ g/dl; 12. Zakażenie wirusem HIV nie było przeciwwskazaniem do wzięcia udziału w badaniu pod warunkiem niewielkiego ryzyka wystąpienia objawów AIDS; 13. W przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, udział w badaniu był możliwy pod warunkiem przeprowadzenia leczenia (chirurgicznego, RTH lub gamma nife), stanu stabilnego neurologicznie, braku objawów oraz stanu niewymagającego leczenia kortykosteroidami. Pacjenci z chorobą zewnątrzoponową, z zajęciem kanału i z wcześniejszym zajęciem rdzenia byli kwalifikowani jedynie w przypadku odpowiedniego leczenia, stanu stabilnego, zachowania prawidłowych funkcji neurologicznych; 14. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie toksyczności związanej z wcześniej przyjmowaną CTH, RTH, immunoterapią, bądź inną dozwoloną terapią, konieczność poprawy stanu pacjenta do stopnia nasilenia AE ≤ 2; 15. Wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu. Zrozumienie i stosowanie się do zaleceń przewidzianych w protokole badania. Stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych przez osoby o potencjale rozrodczym przez cały okres trwania badania oraz przez 6 mies. po zakończeniu badania.	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
1. Uprzednie leczenie Sr-89, Sm-153, Re-186, Re-188, Ra-223 lub napromienienie połowy ciała w okresie 6 miesięcy przed randomizacją. Wcześniejsza terapia radioligandami PSMA; 2. Systemowa terapia przeciwnowotworowa (m.in. CTH, immunoterapia lub leki biologiczne w tym przeciwciała monoklonalne) w czasie 28 dni poprzedzających randomizację;	

VISION [7, 8]

3. Przyjmowanie leków w ramach badania klinicznego w czasie 28 dni przed randomizacją;
4. Nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze;
5. Inna, równocześnie przyjmowana, CTH, immunoterapia, terapia radioligandami lub terapia w ramach badań;
6. Transfuzja krwi konieczna do spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania;
7. „Superscan” w scyntygrafii kości charakteryzujący się intensywnym pochłanianiem środka kontrastowego, świadczący o wielu rozszaniach przerzutach;
8. Objawy ucisku na rdzeń lub wyniki badań klinicznych lub radiologicznych wskazujące na to, że może wystąpić ucisk na rdzeń;
9. Obecność ciężkich chorób współistniejących, takich jak zastoinowa niewydolność serca (NYHA III lub IV), wrodzony zespół wydłużonego odcinka QT w wywiadzie, niekontrolowane aktywne zakażenie, rozpoznane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub inne poważne schorzenia uniemożliwiające, w opinii badacza, udział w badaniu;
10. Zdiagnozowane inne choroby nowotworowe, mające wpływ na oczekiwaną długość życia lub na ocenę zaawansowania choroby. Jedynie pacjenci z nowotworem w wywiadzie, który był odpowiednio leczony i w remisji od co najmniej 3 lat mogli być włączeni do badania, podobnie jak w przypadku odpowiednio leczonego, nieczerniakowego raka skóry, czy powierzchownego raka pęcherza moczowego.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- OS oraz rPFS w ocenie BICR według kryteriów PCWG3;

II-rzędowe PK:

- Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby, zdefiniowane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR;
- PFS;
- SSE (czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego lub zgonu);
- Profil bezpieczeństwa;
- Jakość życia, zmiany w nasileniu odczuwanego bólu;
- Zmiana stężenia biomarkerów (w tym PSA, ALP i LDH).

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC	BSC
Liczba pacjentów		551	280
Wiek [lata], mediana (zakres)		70,0 (48–94)	71,5 (40–89)
Odsetek mężczyzn ≥65 lat, n (%)		406 (73,7)	220 (78,6)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0–1	510 (92,6)	258 (92,1)
	2	41 (7,4)	22 (7,9)
Przerzuty, n (%)	Płuco	49 (8,9)	28 (10,0)
	Wątroba	63 (11,4)	38 (13,6)
	Węzły chłonne	274 (49,7)	141 (50,4)
	Kości	504 (91,5)	256 (91,4)
PSA [ng/ml], mediana (zakres)		77,5 (0–6988)	74,6 (0–8995)
ALP [IU/l], mediana (zakres)		105,0 (17–2524)	94,5 (28–1355)
LDH [IU/l], mediana (zakres)		221,0 (88–5387)	224,0 (105–2693)
Czas od diagnozy [lata], mediana (zakres)		7,4 (0,9–28,9)	7,4 (0,7–26,2)
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona 8–10 w momencie diagnozy, n (%)		324 (58,8)	170 (60,7)
Uprzednia prostatektomia, n (%)		240 (43,6)	130 (46,4)
Uprzednia RTH, n (%)		415 (75,3)	217 (77,5)
Liczba schematów ARPI, n (%)	1	298 (54,1)	128 (45,7)
	2	213 (38,7)	128 (45,7)

VISION [7, 8]			
	>2	40 (7,3)	24 (8,6)
Rodzaj przyjmowanej ARPI, n (%)	Abirateron	187 (33,9)	106 (37,9)
	Octan abirateronu	210 (38,1)	114 (40,7)
	Enzalutamid	395 (71,7)	206 (73,6)
	Apalutamid	13 (2,4)	5 (1,8)
Liczba schematów zawierających taksany, n (%)	1	325 (59,0)	156 (55,7)
	2	220 (39,9)	122 (43,6)
	>2	6 (1,1)	2 (0,7)
Rodzaj przyjmowanych taksanów, n (%)	Docetaksel	534 (96,9)	273 (97,5)
	Kabazytaksel	209 (37,9)	107 (38,2)
Terapie wchodzące w skład BSC			
	N = 529	N = 205	
Farmakoterapia, n (%)	529 (100,0)	205 (100,0)	
RTH, n (%)	79 (14,9)	34 (16,6)	
Inne interwencje, n (%)	24 (4,5)	5 (2,4)	
Analogi gonadoliberyny (GnRH), n (%)	468 (88,5)	172 (83,9)	
Glukokortykoidy, n (%)	335 (63,3)	134 (65,4)	
ARPI, n (%)	278 (52,6)	139 (67,8)	
Enzalutamid, n (%)	157 (29,7)	87 (42,4)	
Abirateron, n (%)	132 (25,0)	72 (35,1)	
Apalutamid, n (%)	10 (1,9)	1 (0,5)	
Darolutamid, n (%)	2 (0,4)	1 (0,5)	
Denosumab, n (%)	184 (34,8)	80 (39,0)	
Bisfosfoniary, n (%)	45 (8,5)	28 (13,7)	
Inhibitory reduktazy 5α testosteronu, n (%)	16 (3,0)	11 (5,4)	
Degareliks (w postaci octanu), n (%)	12 (2,3)	1 (0,5)	
Degareliks, n (%)	6 (1,1)	5 (2,4)	
Estrogeny, n (%)	12 (2,3)	1 (0,5)	
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 2:1		

VISION [7, 8]

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC

Grupa badana: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i.v. o aktywności 7,4 GBq (±10%) co 6 tyg. (±1 tyg.) przez maksymalnie 6 dawek w skojarzeniu z BSC.

Po otrzymaniu 4 dawek ^{177}Lu -PSMA-617, pacjenci przechodzili ponowną ocenę. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, objawami choroby resztkowej i dobrą tolerancją terapii mogli kontynuować leczenie do 6 dawek. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawka leku mogła być zmniejszona o 20%, odstępek pomiędzy kolejnymi podaniami mógł być wydłużony o maksymalnie 4 tyg.

Grupa kontrolna: BSC

BSC obejmowało (ale nie było ograniczone do)

- leczenie przeciwbólowe,
- nawodnienie,
- transfuzje,
- ketokonazol,
- ADT,
- ARPI (abirateron, enzalutamid, apalutamid lub inne),
- radioterapia zewnętrzna lub rozszkana,
- leczenie przerzutów do kości (m.in. kwas zoledronowy i bisfosfoniany),
- denosumab,
- glikokortykoidy.

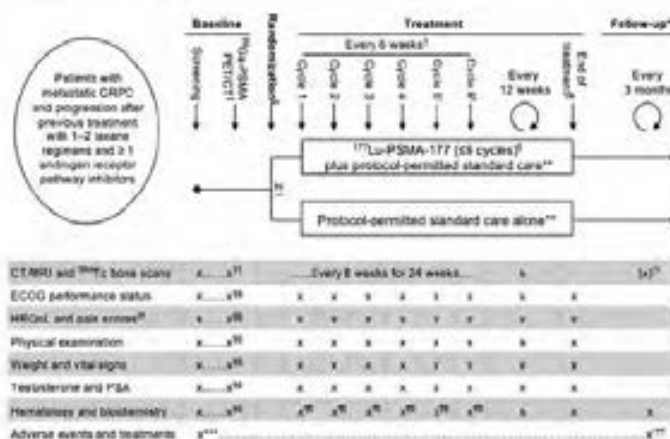
Zmniejszenie stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego było utrzymywane przez okres trwania badania.

Leczenie kontynuowano do momentu

- progresji potwierdzonej w badaniach obrazowych,
- wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności,
- stwierdzenia braku korzyści klinicznych,
- konieczności zastosowania leku nieprzewidzianego w protokole badania

Pacjenci, których stan uznano za odpowiedni do otrzymania dodatkowej chemioterapii mogli przerwać leczenie w ramach badania i otrzymać chemioterapię według uznania lekarza.

Schemat leczenia



BSC uwzględniające terapie dopuszczone w protokole (opisane powyżej).

Kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna.

Kointerwencje

W grupie leczonej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 rekomendowano wspomagająco płukanie ust płynem z rozpuszczoną sodą oczyszczoną, profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych p.o. lub i.v., opcjonalnie stosowano allopurinol, a także infuzje 500 ml 0,9% soli fizjologicznej po podaniu leku.

VISION [7, 8]		
Okres interwencji/obserwacji	OI: 20–42 tyg. OB: mediana 20,9 mies. (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 27. stycznia 2021 r.)	
Okres ekspozycji na interwencję [mies.], mediana (zakres)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617: 6,9 (0,3–10,2) BSC: 7,6 (0,3–31,3)	BSC: 2,1 (0,0–26,0)
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wyjściowego stężenia LDH (<260 U/ml lub >260 U/ml), obecności przerzutów do wątroby (TAK lub NIE), stanu sprawności w skali ECOG (0–1 lub 2) oraz względem stosowania ARPI w ramach BSC zgodnej z protokołem badania (TAK lub NIE).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IRS (ang. <i>interactive response system</i>)	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte	
Utrata z badania, n/N (%)	22/551 (3,9) pacjentów przydzielonych do grupy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+ BSC nie otrzymało zaplanowanego leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 279/529 (52,7) zaprzestało terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617: progresja choroby – 127 (24,0) AE – 54 (10,2) brak korzyści klinicznych – 36 (6,8) wycofanie zgody na udział w badaniu – 23 (4,3) decyzja badacza – 16 (3,0) zgon – 14 (2,6) przyjmowanie terapii niezgodnej z protokołem badania – 6 (1,1) inne – 2 (0,4) utrata z FU – 1 (0,2) 18/551 (3,3) pacjentów przydzielonych do grupy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+ BSC nie otrzymało BSC 484/533 (90,8) zaprzestało terapii BSC: progresja choroby – 224 (42,0) brak korzyści klinicznych – 72 (13,5) wycofanie zgody na udział w badaniu – 51 (9,6) decyzja badacza – 39 (7,3) AE – 29 (5,4) zgon – 26 (4,9) przyjmowanie terapii niezgodnej z protokołem badania – 26 (4,9) inne – 12 (2,3) niestosowanie się do zaleceń – 4 (0,8) utrata z FU – 1 (0,2) 79/280 (28,2) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia BSC 196/201 (97,5) zaprzestało terapii BSC: progresja choroby – 73 (36,3) brak korzyści klinicznych – 50 (24,9) wycofanie zgody na udział w badaniu – 36 (17,9) przyjmowanie terapii niezgodnej z protokołem badania – 11 (5,5) decyzja badacza – 9 (4,5) zgon – 8 (4,0) AE – 4 (2,0) niestosowanie się do zaleceń – 3 (1,5) naruszenie protokołu badania – 1 (0,5) inne – 1 (0,5)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie (zastosowano analizy wrażliwości ad hoc dla danych cenzorowanych z powodu utraty z badania)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (23.1)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

VISION [7, 8]	
Metoda analizy wyników	<u>Skuteczność</u>: ITT (ocena OS), dla oceny rPFS i drugorzędowych PK – w odniesieniu do pacjentów, którzy zostali zrandomizowani po 5. marca 2019 roku^a <u>Jakość życia i nasilenie bólu</u>: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, u których wykonano pomiar początkowy oraz ≥1 ocenę po rozpoczęciu badania) <u>Bezpieczeństwo</u>: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisaną interwencji. Pacjenci przydzieleni do grupy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617+ BSC, którzy nie otrzymali ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ale przyjęli BSC zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa w grupie kontrolnej)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Puerto Rico, Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Holandia, Szwecja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Endocyte (Novartis)

a) W dniu 5 marca 2019 r. nastąpiło wprowadzenie poprawek do protokołu – rozpoczęcie działań edukacyjnych w ośrodkach badawczych mających na celu zmniejszenie utraty pacjentów z ramienia kontrolnego.

Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

C.1. Ocena wiarygodności badania VISION

Tabela 57.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania VISION na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	VISION
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617+ BSC
Komparator:	BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	rPFS, OS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	PFS: HR: 0,40; 99,2% CI [0,29; 0,57]; p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☒ Protokół badania
- ☒ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem metody permutowanych bloków, systemu IRS, ze stratyfikacją względem wyjściowego stężenia dehydrogenazy mleczanowej LDH (≤ 260 U/ml lub >260 U/ml), obecności przerzutów do wątroby (TAK lub NIE), stanu sprawności w skali ECOG (0–1 lub 2) oraz względem stosowania ARPI w ramach BSC zgodnej z protokołem badania (TAK lub NIE).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nierównowaga w utracie z badania w grupie komparatora, prowadząca do konieczności zmian w protokole.	T
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Aby utrzymać siłę statystyczną dla rPFS ocenianego w podgrupie pacjentów zrandomizowanych po 5. marca 2019 r. zwiększono planowaną całkowitą wielkość próby z 750 do 814.	PN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Odnotowano wysoką utratę z badania, w grupie gdzie interwencją było ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, w skojarzeniu z BSC: 52,7% pacjentów zaprzestało terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, a 90,8% pacjentów zaprzestało terapii BSC, natomiast w grupie przydzielonej do BSC w procesie randomizacji 97,5% pacjentów przerwało terapię.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Przeprowadzono analizy wrażliwości z imputacją danych utraconych dla obu grup.	PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nd	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeprowadzono zmiany w obrębie hierarchii punktów końcowych. Punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych / śmiertelność.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepiione.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocenę prowadzono w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych, porównywane względem baseline. Wystąpienie zdarzenia określone było na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej (ang. blinded independent central review, BICR) według kryteriów PCWG3.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiione dane?	Sporządzono protokół badania, po przedyskutowaniu podejścia z FDA konieczne było wprowadzenie zmian w protokole badania w obrębie hierarchii punktów końcowych po rozpoczęciu badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	PN
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

C.2. Badania o charakterze eksperymentalnym

Tabela 58.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Murthy 2024 [17]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	6/8

C.3. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Tabela 59.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Gafita 2024 [20]	Muniz 2024 i 2025 [21, 22]	Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]	Losee 2025 [25]	Poterszman 2025 [26]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0	0	1	0	0	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	1	1	1	1	1	1

Pytanie	Gafita 2024 [20]	Muniz 2024 i 2025 [21, 22]	Tuchayi 2024 [23]	Yadav 2024 [24]	Losee 2025 [25]	Poterszman 2025 [26]	Raychaudhuri 2024 [27]	Raychaudhuri 2025 [28]
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	0	1	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	0	1	1
SUMA	6/8	5/8	5/8	7/8	5/8	4/8	6/8	6/8

C.4. Analizy zgłoszeń dot. bezpieczeństwa stosowania leku

Tabela 60.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Wu 2024 [29]	Zhao 2025 [30]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
SUMA	6/8	6/8

C.5. Opracowania wtórne

Tabela 61.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
AlSadi 2022 [31]	T	N	N	C	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	T	BM	T	krytycznie niska
Chi 2024 [32]	N	N	N	C	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Ciccarese 2025 [33]	T	N	N	C	N	T	N	C	T	BBN	N	N	BBN	N	N	T	N	T	krytycznie niska
Dai 2025 [34]	T	C	N	C	T	T	N	N	T	T	N	N	N	T	T	T	T	T	krytycznie niska
von Eyben 2024 [35]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
von Eyben 2021 [36]	T	C	T	C	T	T	N	T	N	BBN	N	T	BBN	N	N	N	T	T	krytycznie niska
von Eyben 2020 [37]	T	N	N	C	T	T	N	C	N	N	N	T	T	N	N	N	T	T	krytycznie niska
Fuoco 2022 [38]	T	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Francini 2024 [39]	N	N	N	N	T	T	N	C	T	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
van der Gaag 2022 [40]	T	N	N	C	T	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Hatano 2023 [41]	T	N	N	N	N	N	N	C	N	BBN	N	BM	BBN	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Labriola 2021 [42]	T	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Patell 2024 [43]	N	N	N	C	T	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Sadaghiani 2022 [44]	T	C	N	C	N	N	N	C	N	N	N	T	T	N	N	T	T	krytycznie niska	
Williams 2022 [45]	T	N	N	N	N	N	N	C	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	krytycznie niska
Yan 2024 [46]	T	C	N	T	N	N	N	C	T	BBN	N	BM	BM	BM	T	N	BM	T	krytycznie niska
Yanagisawa 2023 [47]	T	N	N	C	N	T	N	C	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; P – pytanie.

Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. critical domain)

Aneks D. Wyniki uzupełniające

D.1. Porównanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC – analiza wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego

Tabela 62.
Analizy wrażliwości dla rPFS (Raport EMA [10])

Analiza wrażliwości	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + BSC n/N (%)	BSC n/N (%)	HR [99,2% CI]
1: Analiza z uwzględnieniem zdarzeń niezależnie od pominięcia oceny wystąpienia zdarzenia. Progresja w oparciu o obrazowanie kości (na podstawie kryteriów PCWG3) ze zmodyfikowanymi zasadami potwierdzenia wystąpienia progresji po 16 tyg. Uwzględniono wszystkie rPFS i zgony odnotowane w badaniu, w tym te które nie były potwierdzone w centralnej procedurze, a jedynie odnotowane przy utracie z okresu obserwacji.	332/385 (86,2)	159/196 (81,1)	0,53 [0,41; 0,70]
2: Analiza z cenzorowaniem zgonów, które wystąpiły po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej, z datą jej rozpoczęcia.	245/385 (63,6)	91/196 (46,4)	0,40 [0,28; 0,57]
3: Analiza, w której rPFS zdefiniowano od daty przyjęcia pierwszej dawki leczenia przypisanego w procesie randomizacji.	242/369 (65,6)	83/164 (50,6)	0,45 [0,31; 0,65]
4: Analiza z uwzględnieniem oceny prowadzonej przez badaczy w warunkach lokalnych, zamiast centralnej procedury oceny.	286/385 (74,3)	116/196 (59,2)	0,36 [0,26; 0,49]

Tabela 63.
Analizy wrażliwości dla rPFS oraz OS (Sartor 2021 [7])

Analiza wrażliwości	rPFS HR [99,2% CI]	OS HR [95% CI]
Analiza zgodna z protokołem badania (<i>per protocol</i>)	0,40 [0,29; 0,57]	0,62 [0,52; 0,74]
Analiza, w której cenzorowane przypadki uwzględniono jako zdarzenia w ramieniu badanym	0,42 [0,30; 0,60]	0,66 [0,55; 0,79]
Wielokrotnej imputacji, gdzie ryzyko w ramieniu kontrolnym ustalono w oparciu o 20% najlepiej odpowiadających na leczenie pacjentów w obu ramionach	0,77 [0,55; 1,07]	0,80 [0,67; 0,96]
Wielokrotnej imputacji, gdzie ryzyko w ramieniu kontrolnym ustalono w oparciu o 20% najlepiej odpowiadających na leczenie pacjentów w ramieniu kontrolnym	0,56 [0,40; 0,79]	0,76 [0,64; 0,91]
Wielokrotnej imputacji, gdzie przyjęto, że ryzyko po cenzorowaniu nie zmieniało się	0,40 [0,29; 0,56]	0,63 [0,53; 0,76]

Analiza wrażliwości	rPFS HR [99,2% CI]	OS HR [95% CI]
Wielokrotnej imputacji, gdzie przyjęto, że ryzyko po cenzorowaniu zmniejszało się ^a w ramieniu kontrolnym	0,54 [0,38; 0,77]	0,68 [0,56; 0,82]
Punktu zwrotnego, gdzie górny CI =1, a ryzyko po cenzorowaniu zmniejszało się ^b w ramieniu kontrolnym	0,71 [0,50; 1,01]	0,84 [0,70; 1,00]
Punktu zwrotnego, ryzyko po cenzorowaniu zmniejszało się ^c w ramieniu kontrolnym	0,42 [0,30; 0,59]	0,66 [0,55; 0,79]

a) Obniżenie ryzyka po cenzorowaniu o 60% w analizie dla rPFS oraz o 38% w analizie dla OS;

b) Obniżenie ryzyka po cenzorowaniu o 85% w analizie dla rPFS oraz o 99% w analizie dla OS;

c) Obniżenie ryzyka po cenzorowaniu o 11% w analizie dla rPFS oraz o 27% w analizie dla OS.

Aneks E. Badania kliniczne w toku

Tabela 64.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT05114746 / A Prospective, Open Label, Multicenter, Single Arm, Phase 2 Study of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 in the Treatment of Participants With Progressive PSMA-Positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) in Japan	nRCT (rekrutacja)	Dorośli pacjenci z mCRPC przyjmujący wcześniej taksany i ARPI, dorośli pacjenci z mCRPC nie przyjmujący wcześniej taksanów, przyjmujący wcześniej ARPI	80	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / ⁶⁸ Ga-PSMA-11 / BSC	25.01.2022 / 01.04.2026 (Novartis Pharmaceuticals)
NCT05670106 / A Prospective, Open-label, Multi-center, Single-arm, Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Dosimetry of [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 in Chinese Adult Male Patients With Progressive PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci z mCRPC z Chin leczeni wcześniej ARPI i taksanami	60	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / ⁶⁸ Ga-PSMA-11 / BSC	16.05.2023 / 14.11.2025 (Novartis Pharmaceuticals)
NCT05803941 / Long-Term Safety of Lutetium (¹⁷⁷ Lu) Vipivotide Tetraxetan in Participants With Prostate Cancer	nRCT (rekrutacja)	Pacjenci leczeni ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w ramach badań fazy I–IV prowadzonych przez firmę Novartis	700	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	31.07.2023 / 06.07.2033 (Novartis Pharmaceuticals)
NCT04663997 / ¹⁷⁷ LuPSMA-617 vs Docetaxel in Metastatic Castration Resistant and PSMA-Positive Prostate Cancer	RCT (w toku)	Dorośli pacjenci z mCRPC, PSMA+	200	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 / DOC	11.08.2021 / 31.12.2025 (Canadian Cancer Trials Group)
NCT06517719 / Real-world Experience With Lutetium Vipivotide Tetraxetan in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	RWD (rekrutacja)	Dorośli pacjenci z mCRPC	500	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	04.09.2024 / 01.02.2028 (Novartis Pharmaceuticals)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Brak badań innych niż zarejestrowanych na stronie clinicaltrials.gov					
Data pierwotnego przeszukania: 12.02.2025 r.					

Aneks F. Punkty końcowe

F.1. Definicje punktów końcowych

Tabela 65.
Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	VISION [7–12, 14–16]
OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
rPFS ^a	Czas od randomizacji do progresji choroby (zdefiniowanej zgodnie z kryteriami PCWG3), udokumentowanej w badaniach obrazowych, (skonsultowanych w centralnym ośrodku) lub zgonu.
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby (zdefiniowanej zgodnie z kryteriami PCWG3), udokumentowanej w badaniach obrazowych, (skonsultowanych w centralnym ośrodku) lub zgonu.
ORR	Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. CR (całkowita) lub PR (częściowa) odpowiedź na leczenie, ocena tkanek miękkich, węzłów chłonnych, zmian wisceralnych.
Odpowiedź PSA	Obniżenie PSA $\geq 50\%$ lub $\geq 80\%$ względem <i>baseline</i> .
Czas do wystąpienia zdarzenia kostnego	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego, nowego, patologicznego złamania kości, ucisku rdzenia kręgowego, operacji ortopedycznej związanej z guzem, RTH celem uśmierzenia bólu kości lub zgonu.
Jakość życia	Czas do pogorszenia wyniku w skalach FACT-P, BPI-SF, EQ-5D-5L. Czas do pogorszenia wyniku FACT-P total – czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o ≥ 10 pkt, progresji klinicznej (z wykluczeniem progresji radiologicznej i progresji PSA) lub zgonu. Czas do pogorszenia wyniku BPI-SF nasilenie bólu – czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o $\geq 30\%$, zwiększenie wyniku o ≥ 2 pkt, progresja kliniczna (z wykluczeniem progresji radiologicznej i progresji PSA) lub zgon.
Szczegółowy opis skal do oceny jakości życia zamieszczono w Aneksie F.2	

a) Często używanym skrótem jest rPFS (ang. *radiographic progression-free survival*), rozumiane jako (ang. *“imaging-based progression-free survival”*) i definiowane jako przeżycie wolne od progresji choroby udokumentowanej w badaniach obrazowych, nie zawsze ściśle „radiograficznych”.

F.2. Skale do oceny jakości życia

Tabela 66.

Opis skal do oceny jakości życia wykorzystywanych we włączonych badaniach klinicznych

Skala	Opis
FACT-P	Specyficzny dla raka gruczołu krokowego kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>) składający się z 27 pytań podzielonych dotyczących dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego, funkcjonalnego (stanowiących ogólną wersję kwestionariusza – FACT-G) oraz 12 pytań specyficznych dla podskali raka gruczołu krokowego. Pełna ocena w tym kwestionariuszu mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów, gdzie wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia [57].
BPI-SF	BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) jest narzędziem służącym do oceny stopnia nasilenia objawów bólowych oraz wpływu jaki wywierają na codzienne funkcjonowanie. Nasilenie bólu oceniane jest w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 oznacza najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia. Dodatkowo pacjenci oceniają stopień, w jakim dolegliwości wpływają na poszczególne obszary życia. Podobnie jak w przypadku nasilenia bólu skala oceny jest przedstawiona w formie liniowej, rozpoczyna się od określenia „brak wpływu” i kończy określeniem „całkowity wpływ” [58].
EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D (<i>The European Quality of Life–5 Dimensions</i>) jest narzędziem stworzonym przez EuroQoL Group do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, możliwym do zastosowania w różnych jednostkach chorobowych. Kwestionariusz EQ-5D-3L składa się z 5 pytań oceniających jak pacjent postrzega takie obszary jak: poruszanie się, samoopieka, codzienne aktywności, ból i dyskomfort oraz niepokój / depresję. Ocena dokonywana jest za pomocą skali Likerta od 1 do 3, gdzie wyższa ocena wskazuje na większe nasilenie objawów. Na podstawie EQ-5D oblicza się stopień użyteczności, którego wartość mieści się w przedziale od -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy, 1 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia, a 0 odpowiada stanowi równemu śmierci. Dodatkowo do kwestionariusza może zostać dołączona skala oceny wizualnej (EQ VAS) pozwalająca na ocenę samopoczucia w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia [59].

Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 67.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
Badania opisowe	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^a
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 68.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐ Protokół badania	
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐ Wniosek do komisji etyki badań	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>I</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>I</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji	

G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 69.

Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

G.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 70.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
„Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe	☐ Tak ☐ Nie
Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	

Pytanie	Odpowiedź
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstwa od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji, oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających, oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI ☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NRSI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy ☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów □ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	□ Tak □ Nie

NSRI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 71.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK

Domena	Przykład 1
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych